

lek. Leszek Lombarski

**„Ocena związków ciśnienia pęknięcia tętnic i niepękniętych
tętniaków wewnątrzczaszkowych z ich morfometrią oraz budową
mikroskopową”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Przemysław Kunert

Promotor pomocniczy: dr n. med. Sylwia Tarka

Klinika Neurochirurgii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp:

Tętnice mózgowie mają szczególną skłonność do tworzenia tętniaków workowatych, których częstość w populacji ogólnej szacuje się na około 3%. W trakcie patogenezy workowatych tętniaków wewnątrzczaszkowych (sIAs), jednocześnie zachodzą w ich ścianie procesy adaptacyjne i destrukcyjne. W momencie, w którym procesy destrukcyjne zaczynają dominować, dochodzi do pęknięcia sIA będącego przyczyną krwawienia podpajęczynówkowego, które związane jest z wysokimi śmiertelnością i chorobowością. Do znanych czynników ryzyka pęknięcia tętniaka należy zaliczyć nieregularny kształt kopuły i jej wielkość ≥ 7 mm. Niemniej jednak większość przypadkowo stwierdzonych niepękniętych sIA ma wymiar < 5 mm cechując się bardzo niskim ryzykiem krwawienia w przyszłości. Z drugiej strony, w przypadku aż 47% pękniętych tętniaków ich wielkość kopuły była < 5 mm. Identyfikacja morfologicznych i histopatologicznych cech tętniaków związanych z obniżeniem wytrzymałości ich ściany może pomóc w określeniu, który z niepękniętych sIA cechuje się zwiększonym ryzykiem pęknięcia i wymaga inwazyjnego leczenia wewnątrznaczyniowego lub mikrochirurgicznego.

Cele:

Celem przedstawionych prac była ocena wartości ciśnienia pęknięcia tętnic mózgowych i sIAs pozyskanych ze zwłok. W szczególności:

1. Analiza możliwego związku obecności niepękniętego sIA z uogólnionym osłabieniem ściany tętnic mózgowych.
2. Identyfikacja miejsc o zmniejszonej wytrzymałości w obrębie tętnic podstawy mózgu.
3. Identyfikacja makro- oraz mikrostrukturalnych determinantów niskiej wytrzymałości ściany niepękniętych sIAs.

Materiały i metodyka:

Wszystkie mózgowia poddane analizie pozyskano w trakcie 184 rutynowych sądowo-lekarskich sekcji zwłok osób zmarłych z przyczyn pozamózgowych w wieku od 50 do 75 lat. W przypadku 8 mózgowi (średni wiek 62 lata; 2 kobiety) stwierdzono obecność pojedynczego, niepękniętego sIA. Jednocześnie z 8 mózgowi bez tętniaka utworzono grupę kontrolną

dopasowaną pod względem wieku i płci (średni wiek 62 lata; 2 kobiety). Przedstawione prace, zgodnie z polskim prawem, nie wymagały zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Podczas sekcji zwłok wycinano fragment układu tętniczego z tętniakiem oraz segmenty tętnic charakteryzujące się zwiększonym ryzykiem powstania tętniaka, tj. kompleks tętnicy łączącej przedniej (AComMA), podział tętnicy podstawnej (BA) oraz podziały obu tętnic szyjnych wewnętrznych (ICAs) i tętnic środkowych mózgu (MCAs). Przeprowadzono łącznie 96 eksperymentów biomechanicznych na stanowisku umożliwiającym ciągły pomiar i przyrost ciśnienia wewnątrznaczyniowego z wykorzystaniem pompy dostarczającej roztwór 0,9% NaCl o temperaturze 36°C. W pierwszej kolejności, przy stałym ciśnieniu 100 mmHg, oceniano morfologię każdego z sIA, w tym szerokość szyi tętniaka (N), maksymalny wymiar (Smax), ortogonalną wysokość (Hortho), ortogonalną szerokość (Wortho), maksymalną wysokość (Hmax), maksymalną szerokość (Wmax), *aspect ratio* (AR), stosunek wysokości do szerokości (HW), *bottleneck factor* (BNF), *size ratio* (SR), a także nieregularność kopuły tętniaka. Po przeprowadzeniu 5 cykli prekondukcjonowania (zadanie stopniowo i naprzemiennie wzrastająco-malejącego ciśnienia wewnątrznaczyniowego w zakresie od 0 do 200 mmHg) zapewniających relaksację włókien mięśni gładkich, wszystkie badane preparaty poddawano kwasi-statycznie wzrastającym ciśnieniom 20 mmHg/s do momentu pęknięcia tętnicy w miejscu podziału lub w obrębie ściany prostego fragmentu tętnicy lub sIA. Tętniaki przydzielano do kategorii o niskiej wytrzymałości ściany w przypadku pęknięcia kopuły sIA, natomiast te, w których pękała ściana przyległej tętnicy, klasyfikowano jako tętniaki o wysokiej wytrzymałości ściany. W końcowym etapie, wszystkie sIAs utrwalano w formalinie i wykonano z nich preparaty barwione hematoksyliną i eozyną oraz trichromem Masson-Goldnera. Barwienia immunohistochemiczne przeprowadzono z użyciem mysich przeciwciał monoklonalnych anty-CD3 i anty-CD68. Ocenie ilościowej poddano mikrostrukturalne zmiany degeneracyjne oraz nacieki komórek zapalnych w obrębie ściany sIA.

Wyniki:

Żaden z badanych preparatów nie uległ pęknięciu przy fizjologicznych wartościach ciśnień. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną pod względem średnich ciśnień pęknięcia tętnic mózgowych (1054 vs. 1048 mmHg; $p=0.54$) oraz odsetka pęknięć w miejscu podziału tętnicy (16% vs. 15%; $p=1$). Ponadto w grupie badanej średnie

ciśnienie pęknięcia ICA było istotnie wyższe od średnich ciśnień pęknięcia AComma ($p=0,001$) i BA ($p=0,01$), a także średnie ciśnienie pęknięcia MCA było istotnie wyższe od średniego ciśnienia pęknięcia AComma ($p=0,01$). Podobnie w grupie kontrolnej stwierdzono istotnie niższe ciśnienie pęknięcia AComma względem średnich ciśnień pęknięcia pozostałych badanych segmentów tętnic mózgowych: BA ($p=0,03$), ICA ($p=0,0002$) oraz MCA ($p=0,001$). W 3 preparatach pęknięciu uległa ściana tętniaka przy średnim ciśnieniu istotnie niższym niż w pozostałych przypadkach, w których pękła ściana przyległej tętnicy mózgowej (769 vs. 1259 mmHg; $p=0,035$). W porównaniu do sIAs, które nie pękły w trakcie eksperymentów, tętniaki o niskiej wytrzymałości ściany charakteryzowały się istotnie większymi Smax ($p=0,034$), Hortho ($p=0,005$), Wmax ($p=0,002$) oraz Wortho ($p=0,030$). Jednocześnie nie obserwowano istotnych różnic w zakresie AR, SR, HW i BNF lub nieregularnym kształtem kopuły pomiędzy sIAs o wysokiej i niskiej wytrzymałości ściany ($p<0,05$). W sIAs, które pękły w trakcie eksperymentów biomechanicznych, stwierdzono istotnie wyższy odsetek szklwienia w obrębie ich ściany (30% vs. 0%; $p=0,006$) w porównaniu do sIAs cechujących się wysoką wytrzymałością ściany. Co więcej nie obserwowano nacieków komórek CD3+ i CD68+ w obrębie przydanki wszystkich sIAs, które uległy pęknięciu. Niemniej jednak w obu tych grupach sIAs nie różniły się od siebie pod względem stopnia nasilenia zapalenia w obrębie ściany ($p<0,05$).

Wnioski:

Obecność niepękniętego sIA nie ma związku z uogólnionym osłabieniem ściany tętnic mózgowych pozyskanych ze zwłok. Dodatkowo miejsca podziału tętnic mózgowych nie stanowią miejsc obniżonej wytrzymałości ściany, ponieważ w większości przypadków dochodziło do pęknięcia ściany prostego fragmentu tętnic mózgowych. Przeciwnie kompleksy AComma cechowały się najniższymi wartościami ciśnień pęknięcia spośród poddanych badaniom segmentów tętnic mózgowych. Niepęknięte sIAs mogą wytrzymać obciążenia bardzo wysokimi, suprafizjologicznymi ciśnieniami zanim dojdzie do ich pęknięcia. Ponadto tętniaki o wielkości kopuły <3 mm wytrzymywały wartości ciśnień doprowadzających do pęknięcia sąsiadującej tętnicy mózgowej. Wymiary kopuły były jedynymi czynnikami rozróżniającymi niepęknięte sIAs o niskiej lub wysokiej wytrzymałości ściany potwierdzając, że większe sIAs mogą charakteryzować się wyższym ryzykiem pęknięcia. Ponadto analiza histologiczna wykazała, że szklwienie odpowiada obszarom toczących się procesów degeneracyjnych, które doprowadzają do osłabienia ściany niepękniętych sIAs.