


Akceptuję


Gdańsk, 04.09.2023

Ocena

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarz Agnieszki Andrzejczak-Sobocińskiej pod tytułem „Anatomia kliniczna gałęzi środkowych koła tętniczego mózgu”

Choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) należą do najczęściej występujących procesów patologicznych, obciążonych wysoką śmiertelnością oraz znacznym odsetkiem niepełnosprawności. Pomimo ciągłego doskonalenia metod diagnostycznych i terapeutycznych, wyniki leczenia tej grupy chorych nadal pozostają niezadowolające. Uzasadnia to potrzebę systematycznego prowadzenia badań podstawowych i klinicznych, dotyczących morfologii i funkcji układu naczyniowego mózgowia. Wśród nich istotne znaczenie mają badania morfologii gałęzi środkowych, odpowiedzialnych za unaczynienie struktur głębokich mózgowia. Pomimo prowadzonych od wielu lat badań oraz stosunkowo bogatego piśmiennictwa, w dalszym ciągu istnieje wiele niewyjaśnionych zagadnień dotyczących tej grupy naczyń. Dokładne zbadanie morfologii gałęzi środkowych, zakresów ich unaczynienia, a także ich roli w zapewnieniu optymalnego przepływu mózgowego krwi, ma doniosłe znaczenie dla poprawy efektywności diagnostyki i terapii chorób naczyniowych OUN. Z tego powodu **wybór tematyki rozprawy doktorskiej** lek. med. Agnieszki Andrzejczak-Sobocińskiej należy uznać za uzasadniony.

Przedłożona do recenzji praca doktorska ma układ typowy i składa się z takich rozdziałów jak: Wstęp, Cel i założenia pracy, Materiał i metoda, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo. Ponadto, zawiera Streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca liczy 120 stron, 39 rycin oraz 15 tabel. Do pracy dołączono Opinię Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego stwierdzającą, iż wykorzystany do badań materiał pochodził z kolekcji preparatów Zakładu Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ponieważ nie prowadzono badań na osobnikach żywych, do przeprowadzenia badań nie była wymagana zgoda wspomnianej Komisji.

Wstęp pracy zawiera wprowadzenie do anatomii koła tętniczego mózgu, stanowiące podsumowanie najważniejszych wiadomości dotyczących tej struktury. Następnie Doktorantka przybliży Czytelnikowi rezultaty wybranych badań anatomicznych gałęzi środkowych koła tętniczego mózgu, jego rolę w zapewnianiu krążenia obocznego oraz możliwości diagnostyki obrazowej koła tętniczego mózgu i gałęzi środkowych. Wstęp uzupełniają podrozdziały dotyczące najważniejszych



aspektów rozwoju wspomnianego układu naczyniowego, odmian anatomicznych koła tętniczego mózgu, a także procesów patologicznych związanych z tą strukturą. Należy stwierdzić, iż ten obszerny, liczący ponad 40 stron, rozdział stanowi wartościowe źródło informacji, dobrze wprowadzając w tematykę badawczą podjętą przez Doktorantkę.

Cel pracy stanowi próba opisu gałęzi środkowych, jako ważnej kategorii naczyń koła tętniczego mózgu, a także weryfikacja hipotezy zakładającej możliwość przewidywania rozmieszczenia gałęzi środkowych na podstawie morfologii koła tętniczego mózgu.

W uzupełnieniu powyższego celu głównego sformułowane zostały następujące cele szczegółowe:

1. Określenie ich liczby przypadającej na koło tętnicze mózgu i początkowe odcinki jego głównych gałęzi.
2. Próba określenia rozmieszczenia w obrębie poszczególnych składowych koła tętniczego i jego gałęzi.
3. Próba wskazania ewentualnych różnic w zależności od płci i strony.
4. Odniesienie do obserwowanych odmian anatomicznych.

Warto podkreślić, iż wyznaczone przez Autorkę cele charakteryzują się zarówno walorem teoretycznym (poznawczym), jak również praktycznym (o istotnym znaczeniu klinicznym).

Materiał badawczy stanowiło 50 mózgow osób obojga płci, w przedziale wiekowym od 19 do 94 lat. Wszyscy zmarli z powodów nie związanych z chorobami OUN. Przebadano ogółem 50 kół tętniczych mózgu, pochodzących od 35 mężczyzn w wieku od 19 do 70 lat oraz 15 kobiet, w wieku od 36 do 94 lat.

Metody. Po wypreparowaniu układu naczyniowego koła tętniczego mózgu i wyplukaniu go solą fizjologiczną, materiał był utrwalany w 10% roztworze formaliny przez okres około 3 miesięcy. Pomiarów przeprowadzono wykorzystując mikroskop operacyjny OPM1 z mikrometrem okularowym z dokładnością do 0,1mm, a dokumentację fotograficzną wykonano aparatem cyfrowym Canon EOS. Autorka przebadła gałęzie środkowe biorące początek od poszczególnych segmentów koła tętniczego mózgu oraz od tętnicy środkowej mózgu, początkowego odcinka segmentu zazespoleniowego tętnicy przedniej mózgu (A2) i początkowego odcinka segmentu zazespoleniowego tętnicy tylnej mózgu (P2). Po dokonaniu pomiarów naczyń tworzących koło tętnicze mózgu, opisano jego odmiany anatomiczne, a następnie policzono naczynia przeszywające, odchodzące od poszczególnych części składowych koła tętniczego mózgu i zmierzono ich średnice wewnętrzne. Wyniki przedstawiono wykorzystując parametry statystyki opisowej, a także stosując testy statystyczne: Manna-Whitney'a, Wilcoxon, oraz korelacji rang Spearmana. Pytanie: jaki poziom istotności przyjęła Doktorantka w swoich badaniach?

Wyniki. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka stwierdza, iż naczyniami oddającymi największą liczbę gałęzi środkowych są: przedzespoleniowy odcinek tętnicy przedniej mózgu po stronie prawej, pień tętnicy środkowej mózgu po stronie lewej, a także tętnica łącząca tylna po stronie prawej. Doktorantka wykazała, iż liczebność gałęzi środkowych w jednym kole wahała się od 57 do 112 (średnio 86,1). U kobiet wahała się ona w przedziale od 57 do 98 (średnio 77.5), a u mężczyzn odpowiednio od 63 do 112 (średnio 82.7). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczebnościach gałęzi środkowych odchodzących od poszczególnych segmentów koła tętniczego mózgu u kobiet i mężczyzn. Ponadto, Autorka nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy stroną lewą i prawą pod względem liczby odchodzących gałęzi środkowych. Za ważne należy uznać wyniki wskazujące występowanie korelacji pomiędzy długością naczynia, a liczbą oddawanych gałęzi środkowych, a także występującej u kobiet, nieco słabszej korelacji pomiędzy średnicą naczynia macierzystego, a liczbą oddawanych gałęzi środkowych. Tak więc, od hypoplastycznych odcinków naczyń odchodzi mniej gałęzi środkowych. Te obserwacje mają bardzo istotne znaczenie z punktu widzenia mechaniki przepływu krwi w naczyniach mózgowia, mechanizmów autoregulacji, a także potencjalnych skutków zaburzenia przepływu krwi, warunkowanych czynnikami ogólnoustrojowymi oraz lokalnymi. Poprosiłbym o komentarz w sprawie występowania lub braku występowania różnicy w wartościach średnic wewnętrznych naczyń mózgowych tworzących koło Willisa w badanym materiale w grupie kobiet i mężczyzn. Ponadto, jakimi uwarunkowaniami (np. morfologicznymi lub funkcjonalnymi) Doktorantka może wytłumaczyć występowanie korelacji pomiędzy średnicą naczyń koła Willisa, a liczbą odchodzących gałęzi środkowych u kobiet i jej brak u mężczyzn? Czy istnieją dostępne dane z piśmiennictwa poruszające to zagadnienie? Kolejne zagadnienie nasuwające się po przeczytaniu Wyników tej interesującej pracy dotyczy kwestii pomiaru średnicy naczyń. Jak zaznaczyła Autorka, w swych badaniach opierała się na pomiarze średnicy wewnętrznej naczyń tętnicznych. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie budowy histologicznej naczyń mózgowia towarzyszące zmianom ich średnicy, poprosiłbym o komentarz dotyczący wartości pomiaru średnicy zewnętrznej naczynia tętniczego w celu oszacowania jego średnicy wewnętrznej, w poszczególnych odcinkach łożyska naczyniowego, a tym samym możliwości pośredniego oszacowania wielkości przepływu krwi. Innymi słowy, jak zmienia się stosunek grubości ściany naczynia tętniczego do jego światła, w poszczególnych częściach układu tętniczego mózgowia?

W dalszej części prezentowanych wyników Doktorantka pisze, iż w zależności od liczby odchodzących gałęzi środkowych wyróżniła 3 typy ukształtowania koła tętniczego: typ I ubogo rozgałęziony, zawierający 57-70 naczyń, typ II pośredni (71-90 naczyń), typ III bogato rozgałęziony (91-112 naczyń). Najczęściej występującym typem koła tętniczego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn był typ II pośredni. Natomiast u kobiet na drugim i trzecim miejscu znalazły się kolejno typy I i III. U

mężczyzn zaś były to odpowiednio typy III oraz I. Czy zdaniem Doktorantki takie zróżnicowanie typów morfologicznych ukształtowania koła tętniczego u obu płci może mieć związek ze zróżnicowaną podatnością na wystąpienie udaru niedokrwiennego oraz zróżnicowaną ciężkością jego przebiegu (a więc pośrednio z rokowaniem)? Autorka podsumowując swe obserwacje stwierdziła, iż około 2/3 wszystkich gałęzi środkowych koła tętniczego mózgu bierze początek w jego przedniej części, utworzonej przez rozgałęzienia tętnicy szyjnej wewnętrznej, a około 1/3 pochodzi z tylnej części koła tętniczego mózgu.

Biorąc pod uwagę ukształtowanie głównych pni naczyniowych tworzących koło tętnicze mózgu, w swej pracy Doktorantka zaobserwowała 5 typów morfologicznych jego budowy. Są to odpowiednio: typ „klasyczny”, typ z jednostronną obecnością hypoplastycznego odcinka A1 ACA, typ z jednostronną hypoplazją P1 PCA i karotyzacją PCoA, typ z obustronną hypoplazją P1 PCA z karotyzacją PCoA, typ z obustronną hypoplazją PCoA. Za najbardziej zmienny pod względem morfologii fragment koła tętniczego Autorka uważa tętnicę łączącą przednią. Potwierdzeniem tego są zaobserwowane w rejonie kompleksu tętnicy łączącej przedniej, takie warianty anatomiczne jak: potrójna A2, nieparzysta A2, podwójna ACoA, potrójna ACoA, fenestracje ACoA, fuzja ACA w miejscu ACoA. Należy podkreślić wartość bardzo dobrej jakości rycin ilustrujących opisywane przez Autorkę zagadnienia anatomiczne. Podsumowując, zaprezentowane wyniki stanowią cenne uzupełnienie dotychczasowego stanu wiedzy na temat budowy układu naczyniowego mózgowia.

Dyskusja pracy stanowi wartościowy element recenzowanej rozprawy i przynosi wiele ciekawych spostrzeżeń oraz podsumowań Autorki, wynikających z przeprowadzonych przez Nią badań, a także analizy piśmiennictwa. Doktorantka przyznaje, iż choć na temat budowy naczyń mózgowych napisano wiele, a postęp diagnostyki radiologicznej umożliwia coraz dokładniejszy wgląd w struktury naczyniowe mózgowia, to jednak zagadnienia dotyczące budowy, liczebności, miejsc odejścia i zakresów unaczynienia gałęzi środkowych tętnic mózgowych nadal nie zostały wystarczająco szczegółowo zbadane. Wynika to zdaniem Autorki z braku możliwości ich dokładnego obrazowania przy użyciu dostępnych i powszechnie stosowanych klinicznych metod diagnostycznych. Jak słusznie podkreśla Doktorantka, bardziej szczegółowa wiedza na temat tej grupy naczyń ma istotne znaczenie praktyczne. Jest ona szczególnie przydatna w leczeniu operacyjnym wad naczyniowych mózgowia oraz bezpiecznym postępowaniu interwencyjnym w przebiegu udaru niedokrwiennego. Ma także znaczenie w planowaniu leczenia operacyjnego trudno dostępnych guzów mózgu.

W dalszej części Dyskusji, po przeanalizowaniu piśmiennictwa, Doktorantka zwraca uwagę, iż w przeciwieństwie do dotychczas uznawanego poglądu, zakładającego iż gałęzie środkowe są naczyniami anatomicznie końcowymi, wyniki nowszych badań sugerują, iż pomiędzy tymi naczyniami

mogą występować zespolenia, pozwalające na rozwój (zapewne w ograniczonym zakresie) krążenia obocznego i redystrybucję przepływu krwi w warunkach procesu patologicznego. Inną możliwością jest utrzymanie dopływu krwi z gałęzi tętniczych, których zakresy unaczynienia częściowo pokrywają się. Nasuwa się więc pytanie: czy na podstawie poczynionych obserwacji oraz przytoczonych poglądów innych autorów, Doktorantka może wyrazić swoją opinię na temat ogólnego wzorca unaczynienia struktur mózgowia przez gałęzie głębokie? Czy mamy tu do czynienia wyłącznie z systemem naczyń anatomicznie końcowych, czy też naczyń tworzących zespolenia końcowe, naczyń odchodzących co prawda z różnych źródeł, lecz posiadających nakładające się obszary unaczynienia, czy wreszcie naczyń odchodzących z jednego źródła, lecz posiadających różne (czasami odległe) obszary unaczynienia, jak to ma miejsce w przytoczonym przez Doktorantkę przykładzie tzw. tętnicy Percherona? Czy można pokusić się o spekulacje, w których obszarach mózgowia moglibyśmy spodziewać się występowania wspomnianych typów unaczynienia?

W Dyskusji Doktorantka zwraca uwagę na dużą zmienność liczebności gałęzi środkowych odchodzących łącznie od naczyń koła Willisa, a także od poszczególnych jego segmentów. Autorka wyraża pogląd, iż korzystniejszym wariantem z punktu widzenia ukrwienia mózgowia jest obecność większej liczby naczyń o mniejszych zakresach unaczynienia, niż mniejsza ich liczba o większym zakresie unaczynienia. Inną konsekwencją znacznej zmienności liczby gałęzi środkowych, a także miejsc ich odejścia, jest wysunięta przez Nią interesująca hipoteza zakładająca konieczność łącznego traktowania omawianej grupy naczyń, ze szczególnym uwzględnieniem obszarów ich unaczynienia, a mniejszym miejsc odejścia od składowych koła tętniczego mózgu. Takie spojrzenie na problem morfologii i funkcji gałęzi środkowych, w powiązaniu z opracowaniem narzędzia lub metody pozwalającej na szacowanie ich liczebności oraz rozmieszczenia, może w przyszłości pozwolić na istotne rozszerzenie praktycznie ważnej wiedzy w tym zakresie. Nawiązując do tego poglądu należy stwierdzić, iż wyniki uzyskane przez Doktorantkę, dotyczące występowania korelacji pomiędzy długością segmentu koła Willisa, a liczbą odchodzących od niego naczyń, a także korelacji pomiędzy średnicą naczynia, a liczbą odchodzących gałęzi oraz określeniem typu budowy koła tętniczego mózgu, mogą stanowić istotny przyczynek do rozwoju wiedzy na temat unaczynienia struktur mózgowia.

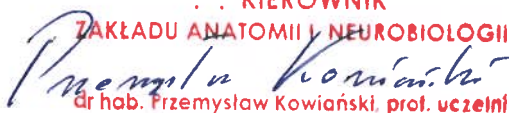
Ostatnim ważnym w opinii recenzenta spostrzeżeniem Autorki jest stwierdzenie, iż ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie tak zwanego „klasycznego” wariantu koła tętniczego mózgu (w materiale Autorki było to ok. 15%), należałoby zweryfikować pojęcie typowego ukształtowania omawianej struktury, przyznając jednocześnie, iż warianty anatomiczne zajmują miejsce tego co dotychczas uznawaliśmy za normę. Reasumując Dyskusja pracy napisana została interesująco, jasno i zrozumiale. Przynosi wiele ciekawych spostrzeżeń opartych na analizie

zebranego materiału, a także co ważne, stawia przed Czytelnikiem problemy i zagadnienia mogące być przedmiotem dalszych badań.

Wnioski. Autorka kończy swą pracę formułując sześć wniosków. Wynikają one logicznie z przeprowadzonych badań, a także nawiązują do Dyskusji pracy. Są jasno sformułowane i stanowią dobrą odpowiedź na wcześniej postawione cele pracy.

Kończąc swą recenzję stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Andrzejczak-Sobocińskiej w sposób twórczy i wartościowy rozszerza stan wiedzy z zakresu neuroanatomii, a w szczególności niezwykle ważnych problemów dotyczących budowy układu naczyniowego mózgowia. Przedłożona do oceny rozprawa i zawarte w niej wnioski stanowią cenne źródło informacji nie tylko dla przedstawicieli dyscyplin podstawowych, lecz także klinicystów, zaangażowanych w rozwój nowoczesnych metod diagnostyki i terapii chorób naczyniowych OUN. Doktorantka, oprócz rozległej wiedzy z zakresu badanej tematyki, wykazała się umiejętnością dobrego zaplanowania i przeprowadzenia badań, a także przedstawienia wyników swej pracy w formie ciekawej dysertacji naukowej.

Niniejszym stwierdzam zatem, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

... KIEROWNIK
ZAKŁADU ANATOMII I NEUROBIOLOGII

Dr hab. n. med. Przemysław Kowiański, prof. uczelni

Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Lekarski
Zakład Anatomii i Neurobiologii
80-211 Gdańsk, ul. Debinki 1
tel. 58 349 14 01 | faks 58 349 14 21
anatom@gumed.edu.pl