

Prof. dr hab. med. Dariusz J. Jaskólski
Klinika Neurochirurgii i Onkologii
Układu Nerwowego UM w Łodzi
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22
tel. 42 6776770, fax. 42 6776781
email: dariusz.jaskolski@umed.lodz.pl

Łódź, 3 maja, 2023 roku

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Leszka Lombarskiego pt. „Ocena związków ciśnienia pęknięcia tętnic i niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych z ich morfometrią oraz budową mikroskopową”.

Niepęknięte tętniaki wewnątrzczaszkowe (ang. *unruptured intracranial aneurysms*, UIAs) spotykane są dość często, bo u ok. 3,2% populacji, a zatem wśród 1 mln ludzi aż 32000 ma co najmniej jeden workowaty tętniak koła tętniczego mózgu. Choć pękają one rzadko - albowiem w ciągu roku nie więcej niż 2-3% z nich stanie się źródłem krwawienia podpajęczynówkowego (ang. *subarachnoid haemorrhage*, SAH) - to w grupie, w której do tego dojdzie połowa chorych umrze, zaledwie co czwarty przeżyje bez deficytu neurologicznego a jedynie co ósmy wróci do pracy. Zatem odkrycie UIA, niechby prawdopodobieństwo krwawienia było niewielkie, wywołuje ogromny niepokój chorego, zazwyczaj prowadzący do wizyty u neurochirurga. Co istotne, wraz z doskonaleniem i wzrostem dostępności badań obrazowych takie sytuacje mają miejsce coraz częściej. Recenzent szacuje, że rozmawia rocznie z co najmniej 60 chorymi z UIAs. Warto zdać sobie sprawę (a co ważne, ta wiedza okaże się przydatna w dalszej części recenzji), że przypadki UIAs są rozpoznawane w czterech różniących się od siebie klinicznie, a zapewne także

patofizjologicznie, grupach chorych:

1. Tętniaki wykryte przypadkowo w czasie badań obrazowych wykonywanych w toku diagnostyki z powodu objawów lub stanów, których UIAs nie są ich przyczyną (ból, zawroty głowy, urazy)
2. Tętniaki wykryte w wyniku badań przesiewowych wykonywanych w przypadkach rodzinnego występowania tętniaków, albo u chorych ze schorzeniami sprzyjającymi formowaniu się UIAs (zespół Marfana, Ehlersa-Danlosa, ADPKD, itd.)
3. UIAs wywołujące objawy neurologiczne niezwiązane z krwawieniem – zazwyczaj chodzi o uszkodzenie nerwów czaszkowych (najczęściej nerwu okoruchowego lub n. wzrokowego), albo o objawy niedokrwienia mózgu
4. UIAs towarzyszące tętniakowi krwawiącemu - wykrywane przy okazji SAH u pacjentów z tętniakami mnogimi.

Wszyscy ci chorzy stają przed, z ich punktu widzenia, dramatycznym wyborem sposobu postępowania, oczekując od nas rady, której nie zawsze potrafimy udzielić. Spełniając nasz obowiązek, szacujemy ryzyko historii naturalnej UIA, biorąc pod uwagę czynniki takie jak: rozmiar, umiejscowienie i inne cechy morfologiczne tętniaka, jego powiększanie się, wiek chorego, historię uprzedniego krwotoku z innego tętniaka, historię rodzinnego występowania tętniaków, obecność mnogich tętniaków, współistnienie innych patologii naczyniowych zwiększających ryzyko krwawienia jak np. zniekształcenia tętniczo-żylnego, oraz to czy tętniak wywołuje objawy neurologiczne. Wiemy, że częściej pękają tętniaki większe, usytuowane na tętnicy łączącej przedniej i łączącej tylnej, a największe ryzyko wiąże się z umiejscowieniem na tętnicy podstawnej. Co więcej, tętniaki o nieregularnym kształcie, zwłaszcza tworzące „tętniak na tętniaku” (ang. *daughter sac*) są bardziej podatne na pęknięcie. Prawdopodobieństwo krwotoku jest większe u chorych z rodzinnym występowaniem tętniaków i z historią przebytego SAH (tętniaki mnogie), a także w przypadku tętniaków wywołujących objawy neurologiczne. Oszacowawszy ryzyko SAH, kładziemy je na jednej szali, zaś na drugiej umieszczamy prawdopodobieństwo skuteczności i niepowodzenia leczenia. Istnieją dwa sposoby wyłączenia tętniaka z krążenia, a zatem zapobieżenia SAH: chirurgiczny i wewnątrznacyniowy, oba obciążone łącznym ryzykiem śmierci albo trwałego deficytu neurologicznego rzędu 7,1% - 10,1%. Dramat wyboru, przed którym staje chory wynika stąd, że cała ta wiedza statystyczna bezbłędnie wskazująca na właściwe postępowanie z 1000 chorych, może być źródłem chybionego wyboru w

pojedynczym przypadku. Co więcej, nierzadko widujemy pacjentów "irracjonalnych", którzy proszą o leczenie pomimo stosunkowo niewielkiego ryzyka krwawienia, albowiem rozpoznanie UIA zamieniło ich życie w ciągłą obawę, że zaraz umrą, przeto wolą poddać się nawet stosunkowo ryzykownemu zabiegowi niż dalej żyć w ciągłym strachu, którego nie potrafimy im oszczędzić. Każdy praktykujący neurochirurg zna hipotetyczne rozwiązanie rzeczonych dylematów; byłaby nim możliwość indywidualnej – spersonalizowanej oceny ryzyka krwawienia z tętniaka w danym przypadku, możliwość wskazania tych chorych, u których podjęcie ryzyka leczenia nie pozostawia żadnych wątpliwości.

W tej sytuacji nie sposób nie przyklasnąć Koledze Lombarskiemu za wybór tematu Jego dysertacji. Jej cele znakomicie wpisują się w dążenie do poszerzenia wiedzy o czynnikach decydujących o ryzyku pęknięcia danego tętniaka, a tym samym umożliwienie skrojenia naszego postępowania w sposób optymalny dla dobra konkretnego chorego.

Na przedstawioną do recenzji rozprawę składają się trzy artykuły opublikowane w renomowanych wysoko punktowanych czasopismach naukowych. Łączny *Impact Factor* tych prac wynosi 9,714, a punktacja MEiN to 310 pkt. Oto one:

1. Leszek Lombarski, Przemysław Kunert, Sylwia Tarka, Adam Piechna, Sławomir Kujawski, Andrzej Marchel. Rupture pressure values of cerebral arteries in the presence of unruptured intracranial aneurysm. *Sci Rep.* 2022 Jun 18;12(1):10294. doi:10.1038/s41598-022-13341-8. Impact Factor: 4,997 MEiN: 140 pkt.
2. Leszek Lombarski, Przemysław Kunert, Sylwia Tarka, Adam Piechna, Sławomir Kujawski, Andrzej Marchel. Unruptured intracranial aneurysms: relation between morphology and wall strength. *Neurol Neurochir Pol.* 2022;56(5):410-416. doi:10.5603/PJNNS.a2022.0053. Impact Factor: 2,223 MEiN: 100 pkt.
3. Leszek Lombarski, Przemysław Kunert, Sylwia Tarka, Tomasz Stępień, Dominik Chutorański, Sławomir Kujawski, Andrzej Marchel. Impact of inflammation-related degenerative changes on the wall strength of unruptured intracranial aneurysms: a pilot study. *Folia Neuropathol.* 2022;60(4):403-413. doi: 10.5114/fn.2022.122342. Impact Factor: 2,494 MEiN: 70 pkt.

Co widać, we wszystkich tych pracach Doktorant jest pierwszym autorem, a jak wynika z załączonych oświadczeń współautorów, Jego wkład w powstanie każdego z artykułów

przekracza 50%, obejmując projekt badania, gromadzenie i analizę danych, oraz pisanie tekstów prac.

Zszywkę ubogaca omówienie w języku polskim, na które składają się: wstęp naświetlający tło naukowe zamysłu badań, prezentacja założeń i celów pracy, oraz podsumowanie, wnioski i spis piśmiennictwa. Całość uzupełniają ustrukturalizowane streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz narzędzi badawczych użytych w pracy, tzw. wykaz zastosowanych skrótów (które jednakowoż okazują się nie tyle skrótami, co skrótowcami), opinia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym zaświadczająca, że przeprowadzone badania nie wymagały jej zgody, strona tytułowa, spis treści i podziękowania Doktoranta wszystkim na nie zasługującym.

Jako cele szczegółowe pracy Doktorant obrał:

1. Ocenę możliwego związku obecności UIA z uogólnionym osłabieniem ściany tętnic mózgowych.
2. Identyfikację miejsc o zmniejszonej wytrzymałości w obrębie tętnic koła Willisa.
3. Identyfikację morfologicznych i histopatologicznych cech UIAs o niskiej wytrzymałości.

Aby je osiągnąć przeprowadzono pracochłonne badanie w celu ustalenie ciśnienia, przy którym dochodziło do pęknięcia tętniaka lub tętnicy preparatu naczyniowego wyosobnionego ze zwłok i starannie przygotowanego do tego pomiaru, w sposób szczegółowo opisany i powtarzalny. Jako materiał posłużyło 8 przypadków UIAs stwierdzonych wśród 184 kolejnych sekcji sądowo-lekarskich. Z każdego z nich wykonano sześć preparatów: po jednym obejmującym okolicę rozwidlenia tętnicy podstawnej i kompleksu tętnicy łączącej przedniej, oraz tętnice szyjne wewnętrzne prawą i lewą i okolice rozwidlenia obu tętnic środkowych mózgu. Ponadto spośród pozostałych autopsji wybrano, jako grupę kontrolną, osiem przypadków bez tętniaków, w taki sposób aby odpowiadały one strukturą wieku i płci grupie badanej, i użyto ich do wykonania kolejnych 48 preparatów, analogicznie jak w grupie badanej. Jak z tego wynika w obu grupach odczytano w sumie 96 pomiarów ciśnienia pęknięcia. Do opisanego powyżej „rdzenia badania”, którym posłużono się we wszystkich trzech publikacjach, dołożono jeszcze pomiary morfometryczne owych ośmiu tętniaków i szczegółowe badanie histopatologiczne ich ścian mające na celu stwierdzenie zmian wg

klasyfikacji Frösena i wsp. wzbogaconej przez Autorów za Kataoką i wsp. o typ E odpowiadający występowaniu hialinizacji ściany tętniaka. Taka konstrukcja metodologii umożliwiła publikację aż trzech prac, z których pierwsza skupiała się na omówieniu wyników ciśnień pęknięcia sporządzonych preparatów, druga korelowała je z morfometrią tętniaków, zaś trzecia koncentrowała się na znalezieniu związków pomiędzy miejscem pęknięcia ściany tętniaka, a także stwierdzonymi zmianami histopatologicznymi.

Wziąwszy to pod uwagę oceniam, że całość badania została zaplanowana niezwykle rozsądnie, rozważnie, właściwie i z wielką starannością. Należy podkreślić, że doświadczenia przeprowadzono na znakomitym, unikatowym materiale; w istocie w literaturze odnajdujemy bardzo niewiele tego typu prac.

W każdym z artykułów wyniki przedstawiono w sposób staranny i drobiazgowy. Wypada mi zwrócić uwagę na doskonałą ikonografię. Dobór testów statystycznych oraz sposób przeprowadzenia analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń, a metoda prezentacji rezultatów za pomocą tabel i rycin wydatnie ułatwia czytelnikowi przyswojenie danych.

Dyskusje we wszystkich trzech publikacjach zawierają wnikliwe omówienie wyników, ich krytyczną ocenę i rzetelną konfrontację z danymi ze starannie dobranego piśmiennictwa, tak zresztą jak tego należy oczekiwać od prac zamieszczonych w wysoko punktowanych periodykach.

Wreszcie, wnioski wieńczące prace wypływają z uzyskanych wyników potwierdzając osiągnięcie założonych celów badawczych. Nieco uproszczone przez Recenzenta, przedstawiają się następująco:

1. Wytrzymałość tętnic mózgowych, określona poprzez ich ciśnienie pęknięcia, nie różni się pomiędzy grupą z tętniakiem a kontrolną. Obecność UIA nie wiąże się z uogólnionym osłabieniem ściany tętnic mózgowych. Sama wytrzymałość mechaniczna ściany tętnic mózgowych ma niewielki wpływ na patogenezę UIAs.
2. Kompleks tętnicy łączącej przedniej cechuje się obniżonymi wartościami ciśnień pęknięcia względem pozostałych przebadanych segmentów tętnic podstawy mózgu. Może to być jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka pęknięcia już powstałego w tej okolicy tętniaka w porównaniu do tętniaków innych tętnic mózgowych.
3. Do determinantów niskiej wytrzymałości ściany UIA, tj. niższej wytrzymałości jego ściany względem tętnic z nim sąsiadujących, należą wymiary kopuły >3 mm oraz szkliwienie w obrębie jego ściany. Pozostaje to w zgodzie z obserwowanym w

praktyce wzrostem ryzyka pęknięcia UIA wraz ze zwiększaniem się wymiarów jego kopuły.

Wykorzystując recenzenckie prawo do polemiki, chciałbym dopytać Doktoranta, czy jest przekonany o słuszności swojego pierwszego wniosku w odniesieniu do wszystkich możliwych rodowodów patogenetycznych UIAs? We wstępie do recenzji zwróciłem uwagę na co najmniej cztery różne grupy chorych z UIA. Czy Doktorant jest spokojny, że obecność tętniaka u chorych z np. wadami lub niedoborem kolagenu, jak to może mieć miejsce choćby w nierzadkim przecież, rodzinnym występowaniu tętniaków, nie współistnieje z osłabieniem samych tętnic? Wszak nie wiemy nic o historii rodzinnej dawców tętnic przebadanych na potrzeby tej pracy doktorskiej, przeto przy nielicznej grupie, jest wysoce możliwe, że nie było w niej przypadku z wadliwym kolagenem.

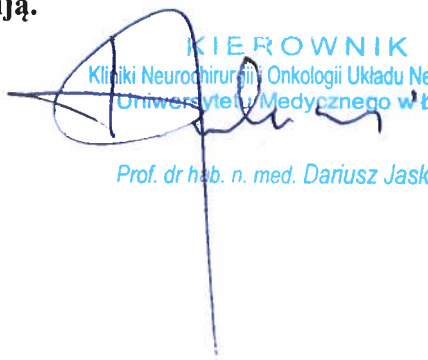
Chciałbym także poznać pogląd Doktoranta na dość trapiącą wątpliwość, która przychodzi do głowy po lekturze prac posługujących się techniką badawczą polegającą na ocenie ciśnienia pęknięcia tętnic czy tętniaków pobranych ze zwłok. Nieodmiennie owe ciśnienia okazują się być dużo wyższe niżli obserwowane u żywych. O ile łatwo to zrozumieć w przypadku tętnic koła Willisa, bo one w praktyce rzeczywiście nie pękają, o tyle nie sposób w odniesieniu do tętniaków, które przecież gdy pękają przyżyciowo, to przy wielokrotnie niższych ciśnieniach. Jak to wytłumaczyć? Czy może mieć to związek w faktem, że izolowane preparaty anatomiczne stanowią zamknięte przedziały, które poddawane są jednolitemu statycznemu ciśnieniu, natomiast w rzeczywistości krew płynąc w tętnicach ma znaczną energię kinetyczną, co mocno komplikuje sprawę? Jak bardzo stają się one złożone demonstrują badania oparte na obliczeniowej mechanice płynów (ang. *computational fluid dynamics*, CFD). A może Doktorant widzi prostsze wyjaśnienie i jest zdania, że przy odpowiednio dużej liczbie preparatów pobranych ze zwłok, znalazłyby się i takie, w których tętniaki pękłyby przy dużo niższych ciśnieniach? Innymi słowy, badaczom małych grup po prostu zbrakło trafu by zbadać tętniak o tak zmienionej ścianie aby był on gotowy do przyżyciowego krwawienia? A jak – zdaniem Doktoranta – obie te możliwości wpływają na nasze spojrzenie na przydatność danych pozyskanych z badań pośmiertnych? Z całą pewnością jej nie negują, acz bez wątplenia zmuszają do refleksji. Być może Doktorant podczas publicznej obrony dysertacji wyrazi swoją opinię na ten jakże frapujący aspekt sprawy?

Kończąc muszę jeszcze zwrócić uwagę na rzecz o wiele prostszą, choć uciążliwą – otóż w tzw. „Słowniku skrótów” zbrakło rozwinięcia skrótowca AC, użytego kilkakrotnie w trzeciej

pracy (str. 409-410 pracy, czyli 36-37 zeszytki). Również w samym tym artykule nie można znaleźć stosownego wyjaśnienia.

Wszystkie powyższe uwagi wpisują się w recenzenckie prawo do polemiki, lecz w najmniejszym stopniu nie umniejszają naukowej, poznawczej wartości pracy.

Dlatego podsumowując, z wielką satysfakcją stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarza Leszka Lombarskiego pt. „Ocena związków ciśnienia pęknięcia tętnic i niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych z ich morfometrią oraz budową mikroskopową” 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.), co upoważnia mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy. W uzasadnieniu wniosku powtórzę, że na bazie unikatowego materiału Doktorant przeprowadził perfekcyjnie zaplanowane badania, które zaowocowały na tyle interesującymi wynikami, że pozwoliło to na ich publikacje w wysoko punktowanych czasopismach, a zważywszy, że mamy do czynienia z rozprawą doktorską, to uzyskany sumaryczny współczynnik oddziaływania i punktacja MEiN imponują.


KIEROWNIK
Kliniki Neurochirurgii i Onkologii Układu Nerwowego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Jaskólski