

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt.
„Porównanie wyników leczenia metodami wewnątrznaczyniowymi oraz
mikrochirurgicznymi chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym
z tętniaków kompleksu tętnicy łączącej przedniej”
autorstwa lek. Przemysława Grzegorzewskiego**

Tętniaki kompleksu tętnicy łączącej przedniej (ACoM_A) stanowią ponad 1/3 wszystkich tętniaków wewnątrzczaszkowych. Z powodu częstości występowania stanowią wciąż znaczny problem kliniczny i społeczny. Powagę zagadnienia podkreśla fakt istnienia ponad 31 tysięcy publikacji, dotyczących powyższego tematu. Ta liczba podkreśla istniejącą wciąż potrzebę ustalenia optymalnego sposobu leczenia chorych z tętniakami ACoM_A, pomimo, iż historia ich leczenia sięga ponad 200 lat. Znaczny postęp technik diagnostycznych, planowania przedoperacyjnego oraz możliwości terapeutycznych powoduje stałą poprawę efektywności zastosowanego leczenia. Postęp ten obejmuje nie tylko coraz to lepsze techniki diagnostyczne takie jak nowoczesna cyfrowa angiografia subtrakcyjna czy wielorzędowe aparaty tomograficzne lub rezonansu magnetycznego z opcjami obrazowania naczyń, ale także stały rozwój technik mikrochirurgicznych. Zastosowanie przez Egasa Moniza po raz pierwszy w historii arteriografii naczyń mózgowych oraz wprowadzenie przez Sarbinienkę i następnie Guglielmiego metod embolizacji endowaskularnych, przyniosły gwałtowny rozwój technik wewnątrznaczyniowych. Obecnie na rynku istnieje wiele rodzajów kompletnych systemów embolizacyjnych, pojawiły się i udoskonaliły możliwości stentowania naczyń mózgowych, a niektóre z nich umożliwiają nawet sterowanie kierunkiem przepływu krwi. Pomimo faktu, iż głównym celem jest wciąż proste wyłączenie tętniaka z krążenia, nowe technologie wymuszają stały naukowy nadzór nad osiąganymi wynikami leczenia. Nieodzowne pozostaje także porównanie uzyskiwanych wyników w zależności od zastosowanych metod i odpowiednia kwalifikacja chorych do konkretnych metod terapeutycznych. Należy jednak podkreślić, iż zadanie to, choć z pozoru może wydawać się banalne, niesie ze sobą wiele problemów interpretacyjnych związanych między innymi z interdyscyplinarnością podejścia, które musi obejmować zarówno aspekty neurochirurgiczne, neuroradiologiczne ale także, w

pewnym zakresie, wiedzę inżynierską. Właśnie temu zagadnieniu poświęcił się lek. Przemysław Grzegorzewski.

W przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej autor podjął się odpowiedzi na trzy jasno sformułowane pytania badawcze:

1. Czy istnieją różnice w budowie kompleksów tętnicy łączącej przedniej u chorych z tętniakami AComA w porównaniu do odnośnych kompleksów u chorych bez tętniaka?
2. Czy istnieją różnice w wynikach zastosowanego leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z tętniaka AComA, leczonych mikrochirurgicznie i metodami wewnątrznaczyniowymi?
3. Czy istnieją czynniki morfometryczne mające wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia?

W kontekście przedstawionych powyżej trudności merytorycznych i interdyscyplinarności podejścia wybór tematu jest niezwykle trafny i poprawnie sformułowany.

Przedstawiona do recenzji rozprawa, włącznie ze streszczeniem w języku polskim i angielskim, liczy 132 strony tekstu. Praca jest starannie przygotowana pod względem edycyjnym. Napisana jest zwięzłym i precyzyjnym językiem zgodnym z aktualną nomenklaturą przedmiotu. Ma układ typowy dla rozprawy na stopień doktora. Składa się ze wstępu, przedstawienia założeń i celu pracy, opisu materiału klinicznego, zastosowanej metodyki, przedstawienia wyników i dyskusji. Całość pracy zamknięta jest trzema wnioskami, odpowiadającymi sformułowanym wcześniej pytaniom badawczym. Wykaz piśmiennictwa liczy 101 pozycji i jest prawidłowo dobrany oraz nowoczesny. W pracy zawarto 38 tabel oraz 45 rycin.

Wstęp w swej pierwszej części przedstawia historię diagnostyki i leczenia chorych z tętniakami wewnątrzczaszkowymi, w szczególności tętniakami kompleksu AComA. Następnie czytelnik zapoznawany jest z epidemiologią, etiopatogenezą i znanymi czynnikami ryzyka występowania tętniaków AComA. W dalszej części wstępu autor w zwięzły i przejrzysty, a zarazem ciekawy sposób, przedstawia problemy krwotoku podpajęczynówkowego (SAH) z pękniętego tętniaka i nowoczesne metody diagnostyczne. W kolejnej części przedstawione zostały zagadnienia morfometrii zarówno samego kompleksu, jak i kompleksów z obecnym tętniakiem oraz prowadzone aktualnie w tym

temacie badania. Dalej przedstawione są nowoczesne metody leczenia, zarówno operacyjne jak i wewnątrznacyniowe i rokowanie. Wstęp zakończony jest krótkim, choć rzeczowym opisem dostępnych badań w zakresie hemodynamiki naczyń wewnątrzmożgowych. W tym miejscu należy podkreślić, iż autor niniejszej rozprawy nie ograniczył się jedynie do aspektów neurochirurgicznych, ale także rzeczowo przedstawia problem posługując się wiedzą radiologiczną oraz podstawowymi pojęciami biomechanicznymi.

Trzy szczegółowe cele pracy oraz odnośne hipotezy badawcze sformułowane zostały w sposób zwięzły i przejrzysty.

Badaniami objęto 120 chorych po krwotoku z tętniaka AComA leczonych w Klinice Neurochirurgii w Rzeszowie, w której wykonuje się zarówno leczenie neurochirurgiczne jak i zabiegi wewnątrznacyniowe. Grupa kontrolna obejmowała 50 chorych z niemymi tętniakami AComA oraz badania nacyniowe 20 chorych bez tętniaków w analizowanej okolicy.

Autor dokładnie sformułował kryteria włączenia i wyłączenia do badań. Do grupy badanej (chorzy po SAH) włączono 50 kobiet i 70 mężczyzn, a średni wiek wynosił 52,3 lata. Grupa chorych leczonych operacyjnie obejmowała 34 kobiety i 56 mężczyzn (razem 90 osób) w wieku odpowiednio 54,4 lata dla kobiet i 47,8 lat dla mężczyzn. Grupa chorych leczonych wewnątrznacyniowo obejmowała natomiast 16 kobiet i 14 mężczyzn (30 osób) w średnim wieku odpowiednio 58,3 i 52,6 lata.

Zastosowana w całej pracy analiza statystyczna jest raczej typowa i nie budzi zastrzeżeń w zakresie doboru metod. Poza standardową statystyką opisową autor prawidłowo posługuje się zarówno parametrycznymi jak i nieparametrycznymi testami istotności różnic oraz metodami korelacyjnymi. W poszukiwaniu czynników morfometrycznych zastosowano także prostą analizę czynnikową.

W pierwszej części autor analizował czynniki morfometryczne odróżniające prawidłowe kompleksy AComA od kompleksów z tętniakami. Wyodrębniono do tej analizy 54 czynniki, obejmujące szerokość naczyń doprowadzających do i odprowadzających krew z kompleksu, parametry kątowe opisujące wzajemne położenie naczyń w przestrzeni, ich krętość krzywizny oraz współczynniki asymetrii. Uzyskano grupę 11 znamienych statystycznie parametrów różnicujących kompleksy z tętniakami od tych bez tętniaków. Dlatego w celu redukcji liczby zmiennych oraz poszukując korelacji pomiędzy porównywanymi parametrami i czynnikami zastosowano eksploracyjną analizę czynnikową.

Na podstawie powyższych analiz doktorant wykazał iż czynnikami, znamienne różnicującymi kompleksy z tętniakami od tych bez tętniaków, są kąt pomiędzy tętnicami A2, krętość powyższych tętnic oraz wielkość asymetrii odcinków A1. W tym miejscu rodzi się jednak pytanie, czy lepszym predyktorem obecności tętniaków były poszczególne, pojedyncze zmienne, czy też uzyskany na podstawie analizy czynnikowej zespół zmiennych, który jednak niektóre z nich eliminuje? W tekście rozprawy nie znalazłem na to pytanie odpowiedzi. Uzyskane wyniki, mogą w przypadku potwierdzenia na większej grupie badanych, pogłębiać naszą wiedzę dotyczącą sposobu powstawania tętniaków tętnic wewnątrzczaszkowych. Należy podkreślić, iż przeprowadzone analizy morfometryczne oceniające ponad pięćdziesiąt zmiennych, które należy osobno wyznaczyć na trójwymiarowych modelach, stworzonych w inżynierskich pakietach programów, obejmujące tak dużą liczbę badań, są wyjątkowo żmudne i wymagają poświęcenia wiele trudu, czasu i przede wszystkim cierpliwości. Powyższy fakt oddaje zaangażowanie i sumienność doktoranta w stworzenie recenzowanej rozprawy.

W drugiej części, opisując wyniki leczenia lek. Przemysław Grzegorzewski we wnikliwy sposób analizuje dane kliniczne mogące mieć wpływ na ogólny wynik leczenia i ewentualne powikłania, w umiejętny sposób tworząc w trakcie analizy podgrupy, pomiędzy którymi poszukuje istotnych różnic. Zastosowane metody i skale badania klinicznego są standardowo stosowane we wszystkich ośrodkach neurochirurgicznych na świecie i nie budzą żadnych wątpliwości. Doktorant wykazał, iż czynnikami wpływającymi na wynik leczenia chorych po krwotoku z pękniętego tętniaka są stan neurologiczny chorych przy przyjęciu oceniany w skalach GCS i WFNS oraz wielkość krwawienia oceniana na podstawie skali Fishera. Jednocześnie wykazano, iż wiek chorych powyżej 60 r.ż., pogarszał rokowanie w podgrupie chorych leczonych operacyjnie. Nie obserwowano powyższej zależności w grupie chorych leczonych wewnątrznaczyniowo. Wykonano analizę wpływu czasu upływającego od krwotoku do podjęcia leczenia, w której nie stwierdzono znamiennej zależności. W jaki sposób należy interpretować powyższy wniosek? Czy rzeczywiście istnieje brak takiej zależności, czy też czas leczenia chorych z badanej grupy nie różnił się znacznie pomiędzy poszczególnymi osobami? W dalszej części rozprawy lek. Przemysław Grzegorzewski dokonuje krytycznej analizy powikłań zastosowanego leczenia. Ta, niełatwa skądinąd część analizy klinicznej, po raz kolejny wskazuje na wnikliwość diagnostyczną i naukową doktoranta. Ogólny wniosek płynący z tej części pracy wskazuje, iż wyniki leczenia

chorych po SAH z tętniaków kompleksu AComA, są porównywalne niezależnie od zastosowanej metody, co może wskazywać, szczególnie przy niewielkim odsetku powikłań, iż kwalifikacja do leczenia i samo leczenie, zarówno endowaskularne jak i operacyjne były prawidłowe i optymalnie dobrane.

W ostatniej, trzeciej części wyników doktorant skupił się na analizie wpływu uzyskanych czynników morfometrycznych kompleksu AComA na uzyskane wyniki leczenia, nie stwierdzając jednak znamiennych statystycznie zależności pomiędzy analizowanymi parametrami. Analizując krytycznie ograniczenia wykonanego badania, słusznie podkreśla, iż konieczne są dalsze analizy na większych grupach badanych prowadzone jako badania wielośrodkowe. Być może wówczas okaże się, które z czynników morfometrycznych mogą mieć wpływ na wyniki leczenia. Należy podkreślić, iż brak uzyskania znamiennej korelacji w żadnym razie nie umniejsza uzyskanych w dwóch poprzednich częściach wyników, a przeprowadzone analizy zostały wykonane rzetelnie i prawidłowo. W literaturze przedmiotu istnieje wiele kontrowersyjnych wyników i wniosków na ten temat, co zresztą autor rozprawy opisuje w odnośnej części dyskusji.

Reasumując, zagadnienie naukowe oraz tezy rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Grzegorzewskiego zostały sformułowane w sposób jasny. Przeprowadzona w sposób wnikliwy analiza stanu wiedzy na podstawie dostępnych źródeł, w tym aktualnej literatury światowej, świadczy o głębokiej i szczegółowej wiedzy autora na temat etiopatogenezy, diagnostyki oraz leczenia pacjentów po krwawieniu z tętniaków kompleksu tętnicy łączącej przedniej. Autor w rozprawie osiągnął postawione cele posługując się właściwym doborem pacjentów oraz metod badawczych. Fakt interdyscyplinarności podejścia badawczego obejmującego nie tylko aspekty neurochirurgiczne, ale także neuroradiologiczne i inżynierskie potwierdza oryginalność rozprawy oraz świadczy o dojrzałości naukowej i klinicznej doktoranta.

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie o dopuszczenie autora rozprawy – lek. Przemysława Grzegorzewskiego – do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,