



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, 23 lipca, 2023 roku

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Radosława Rzeplińskiego pt. „Zależności anatomiczne i hemodynamiczne występujące między umiejscowieniem stentów w wybranych odcinkach koła tętniczego mózgu a odgałęzieniami tętnic wewnątrzczaszkowych”.

Jedną z istotnych przyczyn powikłań leczenia, zarówno operacyjnego jak i wewnątrznaczyniowego, tętników tętnic mózgu jest niedokrwienie głębokich struktur unaczynionych przez perforatory. W czasie operacji zdarza się, że naczynia przeszywające zostają zamknięte w klipsie lub zaginają w jego pobliżu. Podobnie w trakcie interwencji endowaskularnych, stenty lub protezy (stenty) kierunkujące przepływ krwi (ang. *flow diverters*) potrafią blokować, całkowicie lub częściowo, miejsce odejścia perforatora. Nie jest to zdarzenie rzadkie. W jednej z prac, Jiang i wsp. stwierdzili udar wywołany zamknięciem perforatora u 3% chorych leczonych wszczepieniem stentu w zwężoną tętnicę wewnątrzczaszkową. Zdefiniowali też grupę ryzyka, w której częstość takiego zdarzenia rosła do ponad 8%. Współczesny neurochirurg ma na podorędziu szereg technik śródoperacyjnych pomagających uniknąć niedrożności perforatorów. Mam na myśli różnego rodzaju angiografie (subtrakcyjną - DSA, fluorescencyjną, czy z zielenią indocyjaninową - ICGA), a także mikroultrasonografię (MDU), neuromonitoring, czy neuroendoskopię. Znajdują one zastosowanie także w operacjach nowotworów mózgu, np. wyspy. Niestety, z oczywistych względów, przy zabiegach wewnątrznaczyniowych nie dysponujemy podobną ochroną. Naturalnie, zarówno dla chirurga jak i radiologa interwencyjnego szczególne znaczenie ma możliwie dokładne wcześniejsze poznanie układu naczyń przeszywających, tyle że nie jest to

łatwe, albowiem anatomia perforatorów jest osobniczo bardzo zmienna, a metody ich obrazowania wielce niedoskonałe.

Zatem Kolega Rzepliński podjął się badań o znaczeniu podstawowym. Celem Jego pracy doktorskiej było przygotowanie i weryfikacja metody pozwalającej na tworzenie rzeczywistych modeli anatomicznych umożliwiających dokładną ocenę geometrii miejsc odejścia naczyń przeszzywających i wirtualne badanie hemodynamiki w perforatorach za pomocą mechaniki obliczeniowej płynów, oraz oszacowanie ryzyka blokady perforatorów przez typowe stenty, w tym te kierunkujące przepływ krwi. Podjęty przezeń temat uznaję za wielce interesujący chwaląc wybór Doktoranta, gdyż o dynamice przepływu krwi w naczyniach przeszzywających wiadomo niewiele, zastosowane metody badania są nowatorskie, a poszerzenie podstawowej wiedzy w tej dziedzinie ma potencjalnie ogromne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma charakter typowy dla dysertacji doktorskiej, składa się z 6 głównych rozdziałów, a dodatkowo, streszczeń w języku polskim i angielskim, spisów: piśmiennictwa (także ułożonego alfabetycznie) i skrótów (choć ten jest w istocie spisem nie skrótów a skrótowców użytych w tekście), oraz wykazów: rycin i tabel, a wreszcie podziękowań wszystkim na nie zasługującym, oraz zaświadczenia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym przyznającego, że jej zgoda na badania jest w tym przypadku zbędna. Zasadnicza część pracy obejmuje 81 stron maszynopisu, które poza tekstem zawierają 36 rycin i 7 tabel.

"Wstęp" jest złożony z 4 głównych podrozdziałów, w których Doktorant omawia kolejno: podstawowe wiadomości o krążeniu mózgowym, anatomię i histologię poszczególnych grup perforatorów, oraz ich obrazowanie, znaczenie kliniczne, a wreszcie elementy fizjologii i patofizjologii przepływu krwi w naczyniach przeszzywających, zwracając szczególną uwagę na reakcję śródbłonna i pozostałych warstw tworzących ścianę naczynia na typ przepływu krwi. Wstęp wieńczy omówienie podstaw symulacji przepływu krwi za pomocą obliczeniowej mechaniki płynów (ang. *computational fluid dynamics*, CFD).

Z recenzenckiego obowiązku zwracam uwagę na niedociągnięcia, które zauważyłem przeczytawszy „Wstęp”. Mam następujące uwagi dotyczące lapsusów o znaczeniu merytorycznym (wypunktuję je nie według ich wagi, a kolejności pojawienia się w tekście):

- str. 21. Doktorant przywołuje łacińskie miano tętnicy dolnej przedniej mózdzku nazywając ją *a. cerebelli anterior posteriori* miast *inferior anterior*, oraz miano tętnic dolnych tylnych mózdzku, nie jestem pewny czy w liczbie pojedynczej czy mnogiej, pisząc *a. cerebelli posteriori inferior* zamiast *a. cerebelli inferior posterior* albo *aa. cerebelli inferiores posteriores*. Co jasne, żyjemy w czasach gdy bezpieczniej pozostawać przy mianownictwie polskim i angielskim.
- str. 26. Doktorant napisał tu: *Zasadniczą funkcją perforatorów jest zaopatrywanie unaczynianych struktur w tlen i składniki odżywcze oraz odprowadzanie produktów przemiany materii*. Recenzent śmie twierdzić, że odprowadzanie produktów przemiany materii to zadanie żył. Wie co prawda, że produkty przemiany materii odprowadzane są także przez przestrzenie okołonaczyniowe perforatorów, lecz upiera się, że nie przez nie same, choćby z racji kierunku przepływu krwi. Recenzent przeczytał pozycje piśmiennictwa nr 39 i 43 cytowane na str. 31. mające zaświadczać o roli perforatorów w usuwaniu niektórych metabolitów i toksyn, lecz nie znalazł tam potwierdzenia, że perforatory usuwają produkty przemiany materii.
- Str. 27. W tabeli 1. Doktorant wymienił chorobę Huntingtona wśród zespołów naczyniowych wywołanych uszkodzeniem tętnic układu istoty dziurkowanej przedniej. Recenzent przypomina, że przyczyną płasawicy Huntingtona jest mutacja w genie *IT15* położonym na ramieniu krótkim 4. chromosomu, a nie niedokrwienie.
- Str. 28. rozpoczyna alogiczne stwierdzenie: *Wielość jąder podkorowych i dróg istoty białej pnia mózgu oraz znaczne zróżnicowanie ich funkcji jest przyczyną występowania wielu klinicznych zespołów naczyniowych...* Mam nadzieję, że Doktorant zgodzi się, że choć przyczyny występowania zespołów naczyniowych są zróżnicowane, to trudno przystać na twierdzenie, że mogą być spowodowane wielkością jąder podkorowych i dróg istoty białej.

Na tej samej stronie Doktorant opisuje zespół przyśrodkowy opuszki używając eponimu zespół Dejerine-Roussy. Łatwo sprawdzić, że zespół Déjerine'a-Roussy'ego (reguły polszczyzny nakazują odmianę nazwisk, także obcych) zwany także zespołem wzgórzowym, nie ma nic wspólnego uszkodzeniem rdzenia przedłużonego, a wymienieni uczeni: francuski neurolog Joseph Jules Déjerine i naturalizowany we Francji szwajcarski neuropatolog Gustave Roussy, nie mieli w swoim dorobku prac omawiających uszkodzenie opuszki, zaś zespół objawów opisanych przez Doktoranta najbliższy jest zespołowi Jacksona.

- Str. 30. Doktorant omówił, tu cytuję: *zespół środkowej części podstawnej części mostu*, pisząc: *Wynikiem zamknięcia gałęzi przyśrodkowych i okalających krótkich tętnicy podstawnej jest powstanie zespołu środkowej części nakrywki mostu, który charakteryzuje się...* Nie wątpię, że Doktorant wie, że nakrywka stanowi część grzbietową mostu a nie podstawną, zwłaszcza że chwilę wcześniej – w punkcie 5. – potwierdził tę wiedzę.

Na tej samej stronie Doktorant napisał: *Udary z zakresu tętnic przesywających, jak również ich strukturalne uszkodzenie mogą być początkowo nieme klinicznie...* myśląc udar z zawałem. Przypomnę, o czym wypada wiedzieć, że z definicji, udar niedokrwienny to zespół objawów klinicznych trwających powyżej 24 godzin, które wynikają z zaburzenia przepływu krwi przez daną część mózgu. Chciałbym także dopytać, co Doktorant miał na myśli pisząc o *ich strukturalnym uszkodzeniu*, a dokładniej, czym uszkodzenie strukturalne miałyby się różnić od innych uszkodzeń i czego w tym przypadku dotyczyć?

- Str. 32. Doktorant napisał tu: *Guzy środkowego dołu czaszki (np. oponiaki okolicy siodła tureckiego) mogą ściśle otaczać tętnicę szyjną wewnętrzną i okolicę jej podziału, a w konsekwencji tętnice środkowe przednio-przyśrodkowe i przednio-boczne*. Zwracam uwagę, że oponiaki klasyfikowane w neurochirurgii jako oponiaki okolicy siodła odpychają okoliczne naczynia, w przeciwieństwie do niektórych typów oponiaków wyrostka pochylego przedniego, o czym Doktorant słusznie pisze chwilę dalej.
- Str. 34. Znajdujemy tu alogiczne skonstruowane zdanie: *Również spadek przepływu krwi niesie komórkom śródbłonna istotne informacje, jednak tym razem o zbyt dużym dopływie krwi w stosunku do zapotrzebowania*.
- Str. 36. Doktorant napisał tu, że ... *przerost hipertroficzny to rozrost ściany naczynia i zwężenie jego światła*. Chciałbym zwrócić uwagę, że przerost (łac. *hypertrophia*) i rozrost (łac. *hyperplasia*), to dwa dobrze zdefiniowane przez patomorfologów, odmienne pojęcia. Zatem, po pierwsze, przerost to nie rozrost, a po drugie, *przerost hipertroficzny* to pleonazm.

W dalszej kolejności Doktorant klarownie przedstawił założenia pracy i jej cele, a w rozdziale „Materiał i metody” szczegółowo omówił metodę przygotowania preparatów, ich analizę pod mikroskopem operacyjnym, za pomocą mikrotomografii komputerowej i

angiografii tomografii komputerowej (CTA), pomiary miejsc odejścia perforatorów i ich przebiegu, oraz badanie związku geometrii odejścia perforatorów z ich przebiegiem i wiekiem, a także potencjalny wpływ wszczepienia stentów na drożność naczyń przeszzywających. Wymienił również wykorzystane narzędzia statystyczne i podał podstawowe wiadomości na temat symulacji hemodynamicznych przeprowadzonych za pomocą CFD. W mojej ocenie całość badania została zaplanowana rozważnie, właściwie i z wielką starannością, a doskonałe ryciny ubogacają rozdział służąc pomocą czytelnikowi.

Wyniki przedstawiono w sposób bardzo staranny i szczegółowy. Imponują znakomicie przemyślane tabele i świetne ryciny. Dobór testów statystycznych oraz sposób przeprowadzenia analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń, zaś prezentacja rezultatów zilustrowana tabelami i rycinami wydatnie ułatwia czytelnikowi przyswojenie danych.

Istotnym atutem pracy jest „Dyskusja” zawierająca omówienie uzyskanych wyników i ich krytyczną ocenę w kontekście danych z piśmiennictwa. Co istotne, Doktorant omówił także ograniczenia pracy. Wnioski wieńczące dysertację wypływają z uzyskanych wyników, zostały właściwie sformułowane potwierdzając osiągnięcie założonych celów badawczych.

A oto moje uwagi do jądra pracy.

Uważam, że rozprawa doktorska kol. Radosława Rzeplińskiego jest metodologicznie bardzo dobra. Dużą zaletą jest konstrukcja modeli w oparciu o preparaty anatomiczne a następnie wykonanie mikro-CT, co umożliwiło uwidocznienie wszystkich perforatorów – opracowanie i wdrożenie tej metody to wielka zasługa Doktoranta. Praca ta ma ogromne znaczenie poznawcze, choć z drugiej strony, techniki tej nie da się bezpośrednio wykorzystać w praktyce klinicznej przed zabiegiem; tu ograniczenia są oczywiste. Kolejna uwaga wynika z faktu, że perforatory wykazują dużą zmienność występowania i przebiegu, co pozostawia mnie w niepewności, czy 23 modele MCA (ze 165 perforatorami) i 10 BA (ze 158 perforatorów) to nie za mało aby zapewnić właściwą moc badania. Co do analizy CFD, to parametry hemodynamiczne perforatorów były analizowane na poszczególnych tętnicach głównych osobno. Należy pamiętać, że budowanie dużych modeli całego unaczynienia mózgowia, a następnie wykonywanie na nich analiz hemodynamicznych daje lepszy wgląd w charakterystykę przepływu. Ponadto ścianki modelu były sztywne, a zatem wyniki, które uzyskano muszą być w jakimś stopniu odległe od rzeczywistych; analizy hemodynamiczne w sztywnych modelach i dla fragmentów tętnic są dużo łatwiejsze do przeprowadzenia i dlatego

często wykonywane. Ponadto należy pamiętać, że po implantacji stentu w analizie hemodynamicznej należy uwzględnić działanie leków przeciwkrzepliwych, albowiem dochodzi do zmiany lepkości krwi na tyle znaczącej, że może decydować o drożności perforatorów. Dotyczy to zwłaszcza zastosowania *Plavixu*, albowiem wpływ *Acardu* na lepkość krwi jest dużo mniejszy. Tym niemniej, w takiej sytuacji wnioski kliniczne z badań CDF należy wyciągać bardzo ostrożnie.

Wreszcie uwaga lżejszego kalibru, choć chyba warta poczynienia. Otóż, na str. 82. Doktorant stwierdza, że: *Powszechną wiedzę stanowi fakt, że naczynia geometrycznie przypominają pozakrzywiany walec, dlatego ich przekrojem jest koło*. Recenzent przypomina, że przekrój walca, „prostego”, czy „pozakrzywianego” (choć ten drugi przecie przestaje być walcem z punktu widzenia geometrii), wcale nie musi być kołem; wystarczy wybrać przekrój skośny (nieprostokątny) do bocznej powierzchni walca aby otrzymać elipsę, a przekrój osiowy walca (niepozakrzywianego) jest prostokątem.

Spis piśmiennictwa imponuje starannie i właściwie dobranymi 194 pozycjami, wśród których wiele, co godne odnotowania i pochwały Doktoranta, pochodzi z ostatnich lat.

Zakończę uwagę o języku pracy. Rozprawę tę czyta się dobrze i z przyjemnością, a zwłaszcza jej części omawiające zagadnienia, w których Doktorant jest ekspertem, a zatem dotyczące anatomii. Jednakowoż nie oznacza to, iż piszący ustrzegł się wszelkich potknięć. Jako że stopień doktora, podobnie jak dawniej szlachectwo, zobowiązuje, warto owe błędy skorygować. W specjalnym dodatku do recenzji zebrałem i omówiłem najważniejsze z nich.

Wszystkie powyższe uwagi wpisują się w recenzenckie prawo do polemiki, lecz w żadnym razie nie umniejszają naukowej, poznawczej wartości pracy. Podsumowując, z wielką satysfakcją stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Radosława Rzeplińskiego pt. „Zależności anatomiczne i hemodynamiczne występujące między umiejscowieniem stentów w wybranych odcinkach koła tętniczego mózgu a odgałęzieniami tętnic wewnątrzczaszkowych” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Przeto czuję się upoważniony do przedłożenia Wysockiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie

dysertacji. W uzasadnieniu powtórzę, że badania Doktoranta mają charakter pionierski, a wypracowana metoda otwiera drzwi do dalszych, potencjalnie bardzo istotnych klinicznie prac.



Prof. dr hab. n. med. Dariusz Jaskólski

Dodatek poświęcony błędom językowym

Skrót i skrótowiec to dwie różne rzeczy. Wykaz stosowanych skrótów na str. 8. jest w istocie Wykazem skrótowców.

Flow diverter to nazwa angielska proteczy (stentu) kierującego przepływ. Doprawdy nie ma powodu by nie stosować polskiego nazewnictwa, tymczasem w całej pracy, począwszy od str. 11, przewija się rzeczony *flow diverter* swobodnie odmieniany przez przypadki. Twierdząc, że ludzie wykształceni mają obowiązek zwalczać język polgielski.

Nowo powstały piszemy osobno (przysłówek z imiesłowem przymiotnikowym biernym). Na str. 19. Doktorant popełnił błąd ortograficzny. (*Dopiero znaczny rozwój półkul mózgu u ptaków i ssaków doprowadził do konieczności rozwoju zaopatrzenia tętniczego dla nowopowstałych obszarów...*).

Na str. 27. Doktorant napisał: *Zakres unaczynienia tętnic układu istoty dziurkowanej przedniej jest rozległy i obejmuje struktury między mózgowia...*, tymczasem międzymózgowie piszemy łącznie.

Komponent w języku polskim jest rodzaju męskiego. Na str. 31. Doktorant napisał: *Śródbłonek natomiast odgrywa główną rolę w naczyniowej komponencie sprzężenia nerwowo-naczyniowego: otrzymawszy i odczytawszy informację o potrzebie zwiększenia przepływu przekazują ją proksymalnie...* W zdaniu tym naruszył także związek główny (tzn. związek między podmiotem a orzeczeniem) – *Śródbłonek.....przekazują...*

W języku polskim odróżniamy zastosowanie wyrażen przy pomocy i za pomocą. Pierwsze łączy się wyłącznie z rzeczownikami osobowymi (Zrobiłem coś przy pomocy brata), drugie, z rzeczownikami nieosobowymi np. badane za pomocą tomografii komputerowej, za pomocą nowej metody itd. (można również po prostu użyć narzędnika: badanie tomografią komputerową, nową metodą). Tymczasem w całej pracy Doktorant uporczywie powtarza się błąd robienia czegoś przy pomocy rzeczy. Przykład ze strony 48. - *Zdjęcia radiologiczne analizowano przy pomocy oprogramowania Mimics 23.0 (Materialise, NV, Leuven, Belgia). W pierwszej kolejności postanowiono zwalidować skanowanie przy pomocy mikro-CT...*

Słowniki języka polskiego podają znaczenie słowa porażenie jako niemożność wykonania ruchu porażoną częścią ciała. Jest to oczywiste dla nas – lekarzy. Mówimy zatem o porażeniu (paraliżu) kończyn dolnych, porażeniu połowicznym, czy porażeniu twarzy. Nie mówimy natomiast o porażeniu rdzenia kręgowego lub mózgu, ale o ich uszkodzeniu. Dlaczego zatem Doktorant pisze m.in. o porażeniu nerwu twarzowego i odwodzącego (str. 29.), czy okoruchowego (str.30.)? To błąd słownikowy. Oczywiście, recenzent zdaje sobie sprawę z powszechności tego błędu, jednak fakt, że jest on popełniany często nie powoduje, że przestaje być błędem, a błędów, choćby tolerowanych w języku potocznym, w pracach naukowych należy unikać.

Na str. 82. Doktorant napisał: *Zatem zamknięcie gałęzi wczesnej skroniowej może skutkować wystąpieniem porażenia połowiczego.* Słowo *skutkować* w języku polskim (innym niż prawniczy) znaczy tyle co „działać”, „być skutecznym” (np. lek skutkuje i chory zdrowieje). Użycie go w takim znaczeniu jak zrobił to Doktorant to zła polszczyzna. Przypomnę, że mamy duży wybór wyrażen oddających podobną myśl (powodować, prowadzić, wywoływać, pociągać za sobą, przyczyniać się, być konsekwencją, następstwem, w efekcie, w rezultacie itd., itp.).

Na str. 78. czytamy: *Niestety, część klinicystów nie przywiązuje do problemu należytej uwagi, ponieważ ...* Zwrócę zatem Doktorantowi uwagę, że przywiązujemy wagę natomiast uwagę zwracamy. Popelniony tu typ błędu nazywamy kontaminacją zwrotów.

Na tej samej stronie odnajdujemy zdanie zawierające lapsus stylistyczny: *Dlatego też postanowiono dokonać bezpośredniego porównania jakości odzwzorowania perforatorów w standardowej i mikrotomografii komputerowej i...* Oczywiście należało napisać: w tomografii standardowej i mikrotomografii.

Ponadto lapsusy znajdujemy m.in. w zadaniach: *Problematyka zachowania struktury tętnicy przeszzywających związana jest z wieloma interwencjami wewnątrzczaszkowymi.* (str. 32.), *Oprócz opisanego powyżej odpowiedniego nastrzyknięcia naczyń środkiem kontrastowym i utrwaleniem preparatu, to na obróbkę wyników skanowania przy pomocy mikrotomografii komputerowej należało poświęcić najwięcej czasu.* (str. 80.),