



KATEDRA CHIRURGII OGÓLNEJ, NACZYNIOWEJ I
TRANSPLANTACYJNEJ
KLINIKA CHIRURGII NACZYNIOWEJ, WEWNĄTRZNACZYNIOWEJ,
ANGIOLOGII I FLEBOLOGII
KIEROWNIK PROF. DR HAB. ZBIGNIEW KRASIŃSKI



ul. Długa 1 /2 tel. +48 61 854 91 41
61-848 Poznań fax. +48 61 854 90 8
e-mail: chirurgianaczyniowa@skpp.edu.pl

Poznań, 18.02.2019

Ocena rozprawy doktorskiej

pt.: „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wewnątrznacyniowego leczenia chorych
z niekrwawiącymi tętniakami naczyń mózgowych przy użyciu stentów Leo”

lek. Katarzyna Stanisławska

Promotor: Prof.dr hab. Robert Juszkat

Katedra Radiologii Ogólnej i Zabiegowej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Każdy kto ma zaszczyt recenzować prace doktorskie w momencie otrzymania manuskryptu doświadcza pewnych emocji związanych z tytułem, objętością pracy, ośrodkiem, z którego ona pochodzi oraz promotorem. Te „parametry” w dużym stopniu powodują wzrost lub spadek zainteresowania u czytającego. Otrzymawszy niniejszą pracę mogłem być pewien, że wszystkie wymienione cechy wywołają moje pozytywne emocje i sprawią szybkie jej przeczytanie.

Ad rem. Najważniejszą w moim przekonaniu wagą dysertacji jest fakt, że dotyczy ona tętniaków tętnic mózgowych, które w zdecydowanej większości po raz pierwszy objawiają się krwawieniem podpajęczynówkowym lub mogą dawać objawy guza mózgu. Obecnie dzięki postępowi leczenia endowaskularnego w dużej mierze można je skutecznie leczyć, chociaż z pewnym ryzykiem powikłań, w tym zgonu. Dlatego z jednej strony niezmiernie ważne jest przekonanie chorego, który

często jest bez- lub skąpoobjawowo do podjęcia ryzyka, z drugiej zaś utwierdzenie lekarza, że warto podejmować wielką odpowiedzialność za wszystkie skutki uboczne związane z zabiegiem. Należy również przypomnieć, że mózgowie i interwencje w tym obszarze to „top of the top” zabiegów endowaskularnych, a mózg jest jedynym organem którego nie przeszczepiamy.

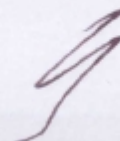
Pragnę podkreślić, że ośrodek poznański należy do najlepszych w Polsce w tym zakresie, a jego kierownik Pan Prof. Robert Juszkat jest liderem nie tylko polskim, ale i europejskim w embolizacjach wewnątrzczaszkowych.

W świetle powyżej przytoczonych faktów, ograniczonej wiedzy związanej z brakiem długoletnich obserwacji oraz ciągle rosnącej liczby chorych, u których wykonuje się po kilka do kilkunastu embolizacji doktorat **„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wewnątrznaczyniowego leczenia chorych z niekrwawiącymi tętniakami naczyń mózgowych przy użyciu stentów Leo”** lekarz Katarzyny Stanisławskiej jest bardzo aktualny i uzasadnia w pełni wybór tematu przez Doktorantkę.

Rozprawa przygotowana została w formie przyjętej dla tego typu dysertacji. Zawiera osiem głównych rozdziałów prezentujących przedmiot badań, ich cel, stosowane materiały i metody badawcze, wyniki i ich omówienie, wnioski i piśmiennictwo, ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spisy stosowanych skrótów, tabel i rycin. Całość dysertacji to 94 strony. Zdaniem recenzenta wstęp jest doskonałym wprowadzeniem do dalszej lektury dysertacji lekarza Katarzyny Stanisławskiej. W części wstępnej Autorka przedstawia najważniejsze dane dotyczące tętniaków naczyń mózgowych, ich epidemiologii, objawów i możliwości leczenia. Przedstawia metody leczenia operacyjnego i wewnątrznaczyniowego, wskazania do leczenia zabiegowego. Autorka bardzo dobrze porusza się w omawianym temacie, że czytający nabiera przekonania o eksperckiej wiedzy Doktorantki. Ta chęć wykazania się ogromną wiedzą sprawia, że czasami w sposób niezamierzony skraca Ona myśli. Jednym z przykładów jest definicja tętniaka ze str. 5 cyt. „Tętniak (ang. aneurysm) – słowo pochodzi z greckiego aneurysma – dylatacja” Wg mojej opinii jest to zbytnie uproszczenie, zaś pochodzenie owszem greckie to *ana-* w górę, więcej, *eurys* szeroki, *aneurynein* rozszerzać, zaś słowa dylatacja, kojarzące się z wazodylatacją, lepiej tu nie stosować.

W zdaniu dotyczącym występowania tętniaków w zależności od szerokości geograficznej, myślę, że bardziej to zależy od długości geograficznej, niż szerokości (akapit pierwszy str.6).

W dalszej części wstępu Doktorantka opisuje również leki stosowane okołoperacyjnie, zwracając uwagę na oporność na kłopidogrel, z drugiej zaś strony nic nie wspomina na temat zdecydowanie częstszej oporności na aspirynę. Moją ciekawość wzbudził również fakt podawania heparyn drobnocząsteczkowych dożylnie – sam pioniersko stosuję je u dzieci z bardzo niską



urodzeniową masą ciała i powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi, jednak w codziennej praktyce nie mam wiadomości, aby ktoś je stosował i.v. rutynowo. Cały rozdział oceniam bardzo dobrze.

Cele pracy sformułowano prawidłowo, choć w kontekście końcowych wniosków być może należało ustalić cel główny i sprecyzować go w formie celów szczegółowych. Pomocne byłoby określenie punktów końcowych badania.

Rozdział pt. „Materiał i Metody”, podobnie jak pozostałe części pracy podzielono na części, w której scharakteryzowano wszystkie badane grupy chorych.

Do tej części jako recenzent mam niewielkie uwagi. Po pierwsze czytając pracę kilkakrotnie nie mogłem dojść do zasadniczej podstawy dla tego typu badań, tj założenia wstępnego dotyczącego czasoprzestrzeni – a więc przyjęcia podziału na badania prospektywne i retrospektywne, choć można za piśmiennictwem anglosaskim przyjąć też trzecie wyjście oceniając to badanie jako retrospektywne prospektywnie.

Rycina 1 dotycząca wieku chorych zawiera liczbę $n=315$ podczas gdy chorych było 305. Autorka w podrozdziale dotyczącym techniki zabiegu zawarła zdanie cyt.: „Pacjenci bezpośrednio po zabiegu byli wyprowadzani ze znieczulenia ogólnego, tuż po implantacji stentu, tak by okres aktywnej obserwacji pacjenta obejmował również badanie przedmiotowe i podmiotowe.” – tu wyrażam pewną wątpliwość, czy może to być badanie miarodajne i możliwe do przeprowadzenia zaraz po znieczuleniu ogólnym.

Na str. 35 znajduje się akapit, który w moim odczuciu miał korespondować z celami, i wyjaśnić w jaki sposób oceniano bezpieczeństwo i skuteczność zabiegu. W kontekście celów i metodyki można by mówić o pierwszo i drugorzędowych punktach końcowych badania. Oczywiście skuteczność można mierzyć w angiografii wyłączeniem tętniaka i brakiem przepływu w jego worku, ale jak podejść do wykrzepnięcia stentu, w którym nie tylko przepływu ~~brak~~ w tętniaku, ale również na przebiegu całego naczynia. Czy taki zabieg należy uznać za skuteczny i bezpieczny, jeśli nie wiązałby się z żadnymi powikłaniami udarowymi?

Podobne wątpliwości mam do badań kontrolnych wykonywanych po 6 miesiącach – tzn. zamknięta tętnica, na której był obecny tętniak bez objawów neurologicznych jaka byłaby ocena zabiegu pod względem bezpieczeństwa i skuteczności?

Części opisowe z tego rozdziału sugerowałbym, aby przenieść do wstępu. Ocena tego rozdziału jest zdecydowanie pozytywna, a przedstawione uwagi wynikają raczej z chęci znalezienia nieprawidłowości. W konsekwencji, mam wrażenie, że wachlarz badań i tak skonstruowane badanie mogłoby pretendować do pracy na wyższy stopień naukowy. Chciałbym w tym miejscu podkreślić wielkie doświadczenie Katedra Radiologii Ogólnej i Zabiegowej UM w Poznaniu, gdzie prowadzono obserwacje do niniejszej dysertacji i wielkie zasługi jej Kierownika w rozwoju leczenia endowaskularnego tętnic wewnątrzczaszkowych w Polsce.

W rozdziale wyniki Doktorantka utrzymuje przyjętą konwencję i podrozdziały są odpowiednio usystematyzowane, stanowiąc odwzorowanie swoich odpowiedników zawartych w metodyce. Tabele i ryciny w doskonały sposób uzupełniają tekst. Za perfekcyjną uznaje dokumentację fotograficzną. Autorka nie ustrzegła się natychmiastowego omawiania swoich wyników (np. str. 39, 53), co wg mojej opinii powinno mieć miejsce w omówieniu. W rozdziale wyniki znajduje się też podrozdział ocena powikłań, czyli jak dobrze rozumiem bezpieczeństwa, bo ono może być mierzone w ten sposób.

Nie do końca rozumiem złożenie dwóch wyników tj. ze str 47

- wśród grupy pacjentów, u których doszło do całkowitego wykrzepnięcia tętniaka, znajdowało się 20 kobiet oraz 1 mężczyzna. U 15 osób tętniak znajdował się na krążeniu przednim, a u 6 na krążeniu tylnym

a wynikami ze str. 54

- z analizy wynika, iż lokalizacja tętniaka w zakresie krążenia tylnego daje większe szanse na całkowite wyleczenie w porównaniu z tętniakami tętnicy środkowej mózgu (Test Fishera – Freemana – Haltona $p = 0,00894$)

Całą stroną 54 przeniósłbym do rozdziału metoda. Mam również pytanie do czego odnosi się wynik p podany pod tabelą 7.

Najistotniejsze spośród wyników uzyskanych przez autora w opinii recenzenta wydają się być 2:

1. wykazanie zależności istotnej między lokalizacją tętniaka a wynikiem leczenia – w moim odczuciu daje to dodatkowe możliwości oceny rokowania przed zabiegiem

2. wykazanie, że wielkość tętniaka przed zabiegiem ma znaczenie prognostyczne. W wyniku analizy stwierdzono, że pacjenci z tętniakami z grupy tętniaków małych (<5 mm) mają większą statystycznie szanse na całkowite wyleczenie za pomocą samego stentu, niż pacjenci z tętniakami z grupy średnich (5 – 10 mm) – to może przyczyniać się do nieopóźniania interwencji

To co jest moją osobistą uwagą to zupełnie niepotrzebne używanie przez Autorkę neologizmów i zapożyczeń, ponieważ Doktorantka bardzo ładnie włada polszczyzną. Powyższe uwagi są tylko i wyłącznie uwagami redakcyjnymi po części wynikającymi także z nawyków i przyzwyczajień piszącego niniejszą recenzję. Nie umniejszają merytorycznej wartości pracy, choć nieskromnie sędzę, że warto je wykorzystać podczas przygotowywania pracy do druku, co mam nadzieję Doktorantka w najbliższej przyszłości zamierza uczynić.

Uzyskane wyniki omówiono w interesującej dyskusji, w której Autorka ustosunkowuje się

do swoich osiągnięć i przedstawia je na tle obecnego stanu wiedzy. Zdaniem recenzenta nawet w zbyt skromny sposób podkreśla pionierski charakter pracy. Uważam, że dyskusja przeprowadzona jest w dojrzały sposób i utwierdza czytającego o eksperckiej wiedzy Doktorantki w zakresie przedstawianej dysertacji. Chciałbym podkreślić, że w pracy opisano unikatową grupę chorych w porównaniu z dostępnymi publikacjami. Niniejsze opracowanie obejmowało grupę pacjentów, jedynie z tętniakami workowatymi, u których implantacja stentu była metodą wybraną jako leczenie pierwotne. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z tętniakami nawrotowymi oraz tętniakami wrzecionowatymi. Dzięki takim założeniom pracy ograniczeniu grupy badanej, możliwa była analiza między innymi efektu działania stentu na wymiar tętniaka w kolejnych badaniach kontrolnych, u chorych leczonych pierwotnie jedynie za pomocą stentu.

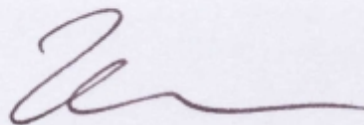
Ponadto opisano i oceniono wyniki z unikalnym protokołem leczniczym dotyczącym postępowania w przypadku zakrzepicy w stencie. Najczęściej pierwsze objawy angiograficzne zakrzepicy w obrębie stentu pojawiały się w kontrolnej angiografii po 20 minutach. W żadnym z dostępnych opracowań nie funkcjonował taki schemat postępowania. Pozwala to na przyjęcie tezy, że szybko wykonana angiografia bezpośrednio po implantacji stentu może nie wykazać powikłania zakrzepowego. Oczywiście zachodzi pytanie czy nie robić jej jeszcze później?

Wnioski uzyskane na podstawie wyników badań zostały poprawnie sformułowane i odnoszą się do najważniejszych założeń pracy. Nadal jednak uważam, że za miarę bezpieczeństwa można przyjąć wystąpienie powikłań, czyli np. migracji stentu. Dlatego wniosek drugi skróciłbym o zdanie dotyczące tego powikłania. Zaś wniosek trzeci zacząłbym od słowa bezpieczeństwo mierzone liczbą powikłań zakrzepowych...

Piśmiennictwo zebrane zostało prawidłowo, zgodnie z kolejnością cytowań i obejmuje 106 publikacji. Na aktualność podjętych badań wskazują cytowane prace, opublikowane w ostatnich kilkunastu latach, szeroko przedstawiające aspekty epidemiologiczne, kliniczne, patofizjologiczne, genetyczne, biochemiczne tętniaków tętnic mózgowych.

Podsumowując, rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Stanisławskiej przedstawia aktualny problem kliniczny i naukowy. Doktorantka proponuje zastosowanie nowoczesnych metod leczenia tętniaków wskazując jednocześnie aspekty oczekujące wyjaśnienia w terapii tego schorzenia. Przedstawiona do oceny praca doktorska „**Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wewnątrznaczyniowego leczenia chorych z niekrwawiącymi tętniakami naczyń mózgowych przy użyciu stentów Leo**” lekarz Katarzyny Stanisławskiej w pełni spełnia wymogi stawiane przez ustawodawcę rozprawom doktorskim. W moim mniemaniu za zakres, styl, piękną dokumentację fotograficzną, nienaganną szatę graficzną i ogrom samodzielnej pracy zasługuje na wyróżnienie. Jednocześnie uważam, że Pani Katarzyna Stanisławska jest kandydatem spełniającym kryteria stawiane pracownikom naukowym ubiegającym się o stopień naukowy doktora.

Na tej podstawie stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. Katarzyny Stanisławskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie pracy.



Prof. dr hab. Zbigniew Krasiński