

**Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarza Mariusza Banacha**

***„Ocena skuteczności leczenia tętniaków tętnicy środkowej mózgu metodą
klipsowania i embolizacji.”***

Leczenie operacyjne tętniaków wewnątrzczaszkowych stanowi jeden z najpoważniejszych problemów stojących przed neurochirurgią. Tętniaki, które uległy pęknięciu i doszło do krwawienia podpajęczynówkowego są trudne do leczenia, gdyż jest ono obciążone dużą śmiertelnością a znaczna część pacjentów ma trwałe, poważne deficyty neurologiczne. Dzięki rozwojowi technologii medycznych neurochirurg dysponuje nowymi możliwościami leczenia tętniaków naczyń wewnątrzczaszkowych. Szczególnie szybko rozwijają się technologie leczenia wewnątrznacyniowego. Dysponując dwiema metodami leczenia - operacją otwartą z klipsowaniem szyi tętniaka oraz leczeniem wewnątrznacyniowym polegającym na wypełnieniu tętniaka sprężynkami z zastosowaniem różnych rodzajów stentów wewnątrznacyniowych zawsze istnieje wątpliwość którą z metod w danym przypadku lepiej jest zastosować. Wobec szybkiego rozwoju technologicznego temat ten jest ciągle aktualny i wszystkie prowadzone badania przyjmowane są z zainteresowaniem przez neurochirurgów. Szczególnie znaczenie mają te prace, które pochodzą z ośrodków mających duże doświadczenie w obu tych metodach leczenia, dysponujących w czasie dyżuru dobrym dostępem do obu tych metod i leczą dużą liczbę pacjentów. Praca ta pochodzi właśnie z takiego ośrodka – z oddziału Neurochirurgii ze Szpitala Świętego Rafała w Krakowie. Oddział ten jest kierowany przez prof. Ryszard Czepko - doświadczonego neurochirurga mającego olbrzymie doświadczenie w leczeniu tętniaków i duży autorytet wśród polskich neurochirurgów. Stąd wysoko oceniam podjęcie przez autora tego ważnego i ambitnego problemu badawczego oraz uważam, że ośrodek, w którym te badania były prowadzone ma wystarczająco duże doświadczenie w leczeniu tętniaków obiema metodami aby przeprowadzić taką porównawczą ich analizę. Na uwagę zasługuje fakt, że lek. Mariusz Banach sam wykonywał zabiegi embolizacji i zabiegi klipsowania tętniaków. Jest to sytuacja wyjątkowa, gdyż w Polsce zwykle embolizację wykonują radiolodzy interwencyjni, nie neurochirurdzy.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 100 stron. Zawiera 17 tabel, 15 wykresów, 10 rysunków i 10 fotografii. Szata graficzna jest bardzo staranna. Zastosowane tabele, wykresy, rysunki i fotografie ułatwiają odbiór tekstu i są właściwie umieszczone.

Układ pracy jest typowy dla pracy badawczej i składa się ze wstępu, celu pracy, materiału i metody, wyników, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa i streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie autor w sposób zwięzły i jasny przedstawia anatomię i patofizjologię budowy ścian naczyń, mechanizm powstawania tętniaków, podział i lokalizację tętniaków wewnątrzczaszkowych. Ważną częścią wstępu jest również zwięzłe i zrozumiałe przedstawienie fizjologii mózgowych przepływów krwi oraz skutków pęknięcia tętniaków i krwawienia podpajęczynówkowego.

Autor postawił sobie za cel ocenę klinicznych, radiologicznych i społeczno - ekonomicznych wyników leczenia pacjentów z tętniakami tętnicy środkowej mózgu leczonych drogą klasycznej kraniotomii i klipsowania oraz przy użyciu wewnątrznaczyniowych technik embolizacyjnych. Drugim celem badawczym pracy jest określenie optymalnego postępowania terapeutycznego u pacjentów z pękniętymi i niepękniętymi tętniakami tętnicy środkowej mózgu a w szczególności odpowiedź na pytania:

1. W jakich przypadkach embolizacja tętniaków mózgu, może być proponowana zamiennie z klipsowaniem tętniaków?
2. W jakich powinna być metodą pierwszego wyboru?
3. W jakich powinna ustąpić miejsca klipsowaniu tętniaka?

Badania zostały przeprowadzone na grupie 118 pacjentów leczonych z powodu 129 tętniaków tętnicy mózgu środkowej. Pacjenci byli leczeni od 2013 roku do końca 2016 roku w oddziale Neurochirurgii szpitala św. Rafała w Krakowie. Badanie było prospektywne, nierandomizowane. Do badania włączono pacjentów leczonych zarówno z powodu pękniętego jak i nie pękniętego tętniaka tętnicy mózgu środkowej. Autor bardzo precyzyjnie podaje kryteria włączenia i wyłączenia do badania oraz wyjątki. Świadczy to o jego dużej wiedzy praktycznej i spowodowało większą jednorodność badanych grup co umożliwiło uzyskanie wiarygodnych wyników. Kryteria wyłączenia spowodowały że 23 pacjentów leczonych w tym okresie nie zostało włączonych do badania. Protokół badania nie budzi zastrzeżeń. Sposób oceny stanu pacjenta, oceny radiologicznej i kwalifikacji pacjenta do zabiegu oraz pozostawienia pacjentowi wyboru możliwego sposobu leczenia nie budzi wątpliwości metodologicznych ani etycznych. Użyte skale oraz metody oceny wielkości tętniaka są powszechnie stosowane przez neurochirurgów. W monografii autor nie zawarł, w prawdzie, informacji że uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej na prowadzenie tych badań lecz wiadomości te uzyskałem w rozmowie telefonicznej z promotorem. Opis sposobu leczenia nie budzi wątpliwości. Zabiegi klipsowania tętniaków wykonywane były w sposób zwykle stosowany w przypadku lokalizacji tętniaka na tętnicy mózgu środkowej. Opis zabiegów embolizacji świadczy o rozległej wiedzy oraz dużych możliwościach praktycznych wykonywania tych zabiegów na najwyższym stosowanym obecnie w Polsce standardzie postępowania.

Ocena pooperacyjna prowadzona była w dniu wypisu z oddziału a następnie 30, 90, 180 i 360 dni od daty wypisu z oddziału. Ocena stanu neurologicznego i badań

radiologicznych była wykonywana przy pomocy uznanych i szeroko stosowanych metod. Na uwagę zasługują badania neuropsychologiczne, które pozwoliły na bardzo precyzyjną i obiektywną ocenę stanu zdrowia pacjenta. Wymagały one prawdopodobnie współpracy z doświadczonym neuropsychologiem. Niestety nie mamy o tym żadnych informacji, kto te badania wykonywał i interpretował. Jednak dobór testów dotyczących zaburzeń mowy, pamięci wzrokowej, pamięci słuchowej, krzywej uczenia się, myślenia abstrakcyjnego i funkcji wzrokowo-przestrzennych był jak najbardziej właściwy i pozwolił na wychwycenie i sprecyzowanie rodzaju zaburzeń, które mogą umknąć podczas badania neurologicznego i zbierania wywiadu od pacjenta na temat dolegliwości subiektywnych. Tą część metodologii oceniam bardzo wysoko. Brakuje mi jednak w tej części, informacji o tym jak liczone były koszty leczenia. Czy były to koszty leczenia z punktu widzenia ubezpieczyciela czy świadczeniodawcy? Jeżeli świadczeniodawcy to jakie zostały wyznaczone miejsca generowania kosztów? Jaki okres był oceniany? Czy tylko okres hospitalizacji czy cały okres prowadzenia badań? Doprecyzowanie tych wszystkich danych mogłoby pozwolić na ocenę efektywności ekonomicznej leczenia co byłoby bardzo interesującym aspektem badań. Badania dotyczące efektywności ekonomicznej leczenia obecnie cieszą się dużym zainteresowaniem i można je bardzo dobrze opublikować. Brakuje mi również, może mniej istotnego aspektu metodologii badań,), czyli jak oceniano utratę krwi podczas zabiegu embolizacji i podczas zabiegu klipsowania. Informacje te powinny znaleźć się w tym rozdziale, żeby dalej nie zaskoczyć nas w czasie czytania wyników (podobnie jak to miało miejsce z kosztami leczenia).

Analiza statystyczna zastosowana przez doktoranta jest właściwa do analizy uzyskanych parametrów badawczych. Użyte testy są szeroko stosowane w pracach badawczych.

W części „Wyniki” autor porównał zabiegi embolizacji i klipsowania pod względem liczby powikłań, czasu hospitalizacji, czasu zabiegu i kosztów leczenia. Analiza wykazała, że zabieg embolizacji pociąga za sobą istotnie wyższe koszty leczenia, lecz jest związany z istotnie mniejszą liczbą powikłań, krótszym pobytem w szpitalu oraz krótszym czasem zabiegu. Siła obserwowanych zależności okazała się duża w stosunku do liczby powikłań i kosztów leczenia. W tej części autor nie ustrzegł się kilku niedokładności. W tabeli nr 10 wysokość tętniaka, szerokość tętniaka i szerokość szyi tętniaka oznaczona jest w cm. Jednak z całą pewnością chodzi o mm. Brak opisu w wykresie 9 i 10. Nie wiemy co oznacza 2,5 i 6. W tabeli nr 9 jest to najprawdopodobniej mediana czasu hospitalizacji podana w dniach lecz w tabeli nr 8, gdyby to miała być mediana liczby powikłań, to powinna wynosić 1 i 4. Wygląda na to jakby wykres 8 i 9 przedstawiał te same dane dotyczące czasu hospitalizacji.

W dalszej części autor porównuje zabiegi embolizacji i klipsowania pod względem występowania poszczególnych powikłań. Analiza wykazała, że zabieg klipsowania wiąże się z kilkukrotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego, istotnie większym ryzykiem wystąpienia pęknięcia tętniaka podczas zabiegu, zaburzeń pamięci wzrokowej, bólu głowy, drętwienia skóry głowy oraz istotnie większym ryzykiem wystąpienia powikłań typowych dla zabiegu. Embolizacja wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu i drętwienia w pachwinie po wykonanym zabiegu. Używanie określenia „szansa na

wystąpienie np. udaru lub bólu” jest niefortunne i powinno być przez autora zastąpione określeniem „ryzyko”. Znacznie poważniejsze problemy wiążą się z danymi zawartymi w tabeli nr 12. Informacje o ilości pacjentów w grupie „embolizacja i klipsowanie” są nieprecyzyjne, gdyż z części „materiał i metoda” wiemy, że 4 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala i ostatecznie obserwacji 12 - miesięcznej zostało poddanych 105 pacjentów. Tak więc tabela nr 12 powinna być rozbita na dwie a nawet trzy części, w zależności od liczebności analizowanych grup. W pierwszej, gdzie analizowana grupa pacjentów wynosi 109, druga 105 i trzecia, która obejmuje pacjentów poddanych badaniu neuropsychologicznym (nigdzie nie podano jak liczna jest to grupa). Analizując tą tabelę możemy spodziewać się, że po 12 miesiącach było badanych 52 pacjentów po klipsowaniu i 53 po embolizacji, to powinno znaleźć się w opisie tabeli. Błędnie podane są wyliczenia procentowe zaburzeń językowych, zaburzeń pamięci słuchowej, myślenia i zaburzeń funkcji wzrokowo-przestrzennych. Domyślam się, że bierze się to stąd, że mniejsza grupa pacjentów była poddanych badaniom neuropsychologicznym lecz nie wiadomo jak liczna była to grupa. Tabela ta wymaga gruntownych zmian i precyzyjnego opisu jak liczne były analizowane grupy w różnych parametrach, bo na pewno tylko niektóre parametry były analizowane w grupach 54 embolizacji i 55 klipsowania.

Bardzo istotne, z praktycznego punktu widzenia, są wyniki świadczące, że w grupie pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym i w stanie klinicznym od 1 do 3 w skali Hunta-Hessa przy przyjęciu lepiej sprawdza się embolizacja, gdyż odsetek powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych jest istotnie mniejszy u pacjentów leczonych enowaskularnie w porównaniu do pacjentów operowanych. Możemy tylko żałować, że zapewne ze względu na niewielką liczebność porównywanych grup nie wykonano dla nich analizy statystycznej, która wykazałaby jaki poziom ufności mają te dane.

Oceniono skuteczność zabiegu klipsowania i embolizacji. Tuż po wykonanym zabiegu wyniki w skali MRRC nie różniły się istotnie. Jednak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji wyniki pacjentów po klipsowaniu nie zmieniają się istotnie, natomiast w grupie pacjentów po embolizacji zachodzi istotne przesunięcie w kierunku wyższych wyników MRRC. Wynika z tego, że skuteczność leczenia, w oparciu o stopień zamknięcia tętniaka, była niższa dla embolizacji w porównaniu z klipsowaniem. Dalsze analizy statystyczne porównujące występowanie zaburzeń neurologicznych w obu badanych grupach wykazały, że pacjenci, u których przeprowadzono klipsowanie byli w ogólnie gorszym stanie neurologicznym. Ponadto, pacjenci z pękniętym tętniakiem byli w istotnie gorszym stanie neurologicznym niż pozostali. Stan neurologiczny pacjentów, u których nie doszło do pęknięcia tętniaka, nie zmieniał się niezależnie od sposobu leczenia. Natomiast stan pacjentów z pękniętym tętniakiem poprawiał się istotnie i w obu badanych grupach porównywalnie.

Autor skonstruował model, którego zadanie było przewidywanie skuteczności klipsowania i embolizacji pod względem wyników skali MRRC 12 miesięcy po zabiegu. Badania wykazały, że niepowodzenie zabiegu związane jest z wymiarem tętniaka, płcią żeńską, obecnością hipercholesterolemii i pęknięciem tętniaka. W przypadku pacjentów poddanych embolizacji czynnikiem niekorzystnym rakowniczo jest obecność hipercholesterolemii. W przypadku pacjentów poddanych klipsowaniu czynnikami

niekorzystnymi rakowniczo był kształt i wymiar tętniaka. Ryzyko niepowodzenia wzrastało wraz ze wzrostem wymiaru szyi i zmniejszeniem wymiarem wysokości tętniaka.

Dyskusja jest prowadzona na bardzo dobrym poziomie. Autor krytycznie podchodził do uzyskanych przez siebie wyników i porównywał je z danymi z literatury światowej.

Na podstawie uzyskanych wyników autor przedstawił 9 wniosków. Wszystkie wnioski znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach i odpowiadają na cele badań.

Piśmiennictwo liczy 71 pozycji. 34 pozycje, czyli mniej niż połowa zacytowanego piśmiennictwa pochodzi z lat po 2000 roku. Wydaje się, że można by było opierać się w większym stopniu na bardziej aktualnej literaturze. Tylko 2 pozycje zacytowanego piśmiennictwa pochodzą z Polski. Nie jest to dobrą wiadomością, że autor nie zna polskiego piśmiennictwa, bo choćby tylko w 2020 roku w Neurologii i Neurochirurgii Polskiej pojawiły się trzy artykuły diagnostyki i leczenia tętniaków polskiego autorstwa. W 2014 roku ukazała się praca porównywująca klipsowanie i zabiegi wewnątrznaczyniowe tętniaków na materiale pochodzącym z Polski. Oczywiście brak znajomości polskiej literatury nie znaczy, że autor nie posługuje się danymi z literatury bardzo dobrze, bo wszystkie prace zostały właściwie zacytowane. Publikacje te mają istotne znaczenie i kształtują obecną wiedzę i wyznaczają standardy postępowania w leczeniu tętniaków. Jednak brak znajomości polskich osiągnięć w tym zakresie uważam, że powinno być uzupełnione i osobiście trochę mnie smuci.

Całą pracę oceniam jednak bardzo wysoko. Znaczenie podjętych badań, liczba pacjentów, staranność w zaplanowaniu badań, osobista, bardzo duża wiedza i umiejętności praktyczne doktoranta w leczeniu pacjentów z tętniakami naczyń mózgowych, uzyskane wyniki i wyciągnięte z nich wnioski powodują, że prace należy uznać za bardzo dobrą. Przedłożona rozprawa spełnia warunki stawiane pracom doktorskim. Doktorant wykazał się dużą wiedzą z zakresu tematyki badań i analizy informacji klinicznych. Nabył umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Recenzowana praca jest oryginalnym, samodzielnym opracowaniem naukowym ważnego problemu dotyczącego neurochirurgii.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o *dopuszczenie* lekarza Mariusza Banacha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

prof. dr hab. n. med. Marek Harat