

# AUTOREFERAT

dr n. med. Bogdan Czapiga

Katedra i Klinika Neurochirurgii  
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**I. Imię i nazwisko:** Bogdan Czapiga, data urodzenia 21.06.1959 r. w Wołowie

**II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej**

- dyplom lekarza medycyny uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu, dnia 25 czerwca 1984 r. Studia w latach 1978-1984
- specjalizacja pierwszego stopnia z neurochirurgii, Wrocław, 11.04.1989 r.
- specjalizacja drugiego stopnia z neurochirurgii, Kraków, 17.05.1993 r. **egzamin zdany z wyróżnieniem**
- stopień naukowy doktora medycyny nadany przez Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu, 13.01.1995 r. Rozprawa doktorska pod tytułem „Ocena przydatności klinicznej wrocławskiego systemu monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego.” Promotor pracy ś.p. prof. dr hab. Jerzy Wroński (zał. nr 1)

**III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

Katedra i Klinika Neurochirurgii Akademii Medycznej we Wrocławiu, zatrudnienie na stanowisku asystenta 1.11.1985 r., następnie od 1.10.1995 r. na stanowisku adiunkta.

**IV. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 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 późniejszymi zmianami)**

Jako osiągnięcie naukowe przedstawiam do oceny pracę pod tytułem „*Ocena bezpieczeństwa przeszczepienia glejowych komórek węchowych do rdzenia kręgowego. Badania doświadczalne na modelu zwierzęcym,*” wydaną we Wrocławiu przez Wydawnictwo Naukowe Dolnośląskiej Szkoły Wyższej, rok wydania 2013, ISBN 978-83-62302-68-0 (zał. nr 2 i nr 3).

## **Omówienie celu naukowego wyżej wymienionej pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

Pogląd o braku możliwości regeneracji uszkodzonych neuronów w obrębie centralnego układu nerwowego, w okresie postnatalnym, sformułował Santiago Ramón y Cajal i zawarł w swojej epokowej pracy pod tytułem „*Degeneration and Regeneration of the Nervous System*” opublikowanej w roku 1928. Wyniki prac y Cajala przez wiele lat kształtowały podejście naukowców do tej tematyki badań naukowych. Dopiero odkrycia z lat 90-ych XX wieku skłaniają do przyjęcia tezy, że możliwe jest wpływanie na procesy regeneracyjne w mózgu i rdzeniu kręgowym. Głównie chodzi tu o odkrycie neurogenezy, w mózgu dorosłych ssaków, także człowieka oraz o wyniki doświadczeń na zwierzętach, w których uzyskano powrót funkcji drogi korowo-rdzeniowej po jej wcześniejszym przecięciu. Aktualnie badania koncentrują się na stworzeniu w miejscu uszkodzenia, odpowiedniego mikrośrodowiska zawierającego czynniki stymulujące odrost aksonu oraz eliminujące czynniki hamujące ten proces. Jakkolwiek jest to zadanie wysoce skomplikowane, to jednak możliwe do przeprowadzenia, co zostało potwierdzone w licznych eksperymentach. Ostatecznym celem badań i eksperymentów nad regeneracją w centralnym układzie nerwowym jest oczywiście zastosowanie tej wiedzy w praktyce klinicznej, szczególnie w leczeniu pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu i rdzenia kręgowego, po udarze mózgowym, a także w chorobach demielinizacyjnych i degeneracyjnych.

Włączając się w ten nurt badań naukowych, w roku 2004 powstał we Wrocławiu interdyscyplinarny zespół badawczy pod kierunkiem prof. dr. hab. Włodzimierza Jarmundowicza, skupiający lekarzy i biologów z Katedry i Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN oraz Pracowni Mikroskopii Elektronowej Uniwersytetu Przyrodniczego. Od momentu powstania jestem członkiem tego zespołu. Jako główny obszar badań zespołu wybrano zastosowanie glejowych komórek węchowych w stymulowaniu regeneracji dróg rdzenia kręgowego u pacjentów z całkowitym urazowym uszkodzeniem rdzenia. W latach 2004-2007 badania były prowadzone w ramach grantu Komitetu Badań Naukowych nr 2 P05C 001 27 (zał. nr 6) pod tytułem „Badania nad możliwością zastosowania ludzkich glejowych komórek węchowych w leczeniu całkowitych

urazowych uszkodzeń rdzenia kręgowego,” a następnie w ramach działalności statutowej Katedry Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej eksperymentalnej metody leczenia, zwłaszcza jeśli jest to nowy rodzaj zabiegu operacyjnego połączony z transplantacją żywych komórek, musi opierać się na zasadach Dobrej Praktyki Klinicznej. Kierując się tymi zasadami działalność zespołu została oparta na zaleceniach The American Society for Neural Transplantation and Repair sformułowanych jako tzw. Clinical Guidelines Panel nadzorowany przez The International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP). Najważniejszym elementem zalecanego sposobu prowadzenia badań naukowych jest konieczność przeprowadzenia wszystkich, bez wyjątku, faz badania przez ten sam zespół badaczy.

Etap przedkliniczny badania obejmował pobieranie materiału do przeszczepu, czyli glejowych komórek węchowych z dwóch źródeł, z nabłonka węchowego i opuszki węchowej, hodowlę komórek w warunkach laboratoryjnych, ich namnażanie i przechowywanie w stanie zamrożonym oraz ocenę bezpieczeństwa przeszczepienia komórek do rdzenia kręgowego w badaniu na zwierzętach. Na etapie badań przedklinicznych byłem bezpośrednio odpowiedzialny za przeprowadzenie ich ostatniego etapu, to jest eksperymentu transplantacji glejowych komórek węchowych do rdzenia kręgowego szczura i ocenę bezpieczeństwa tej procedury, co jest przedmiotem przedstawionej rozprawy habilitacyjnej. Na przeprowadzenie badań uzyskałem zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do spraw badań na zwierzętach we Wrocławiu oraz indywidualną zgodę JM Rektora Akademii Medycznej na wykonanie doświadczenia w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów AM. Przygotowując się do eksperymentu odbyłem kurs doskonalący „Zasady etyczne, prawne i naukowe prowadzenia badań doświadczalnych na zwierzętach.”

Glejowe komórki węchowe (GKW) to specyficzna subpopulacja komórek glejowych obecna w nabłonku węchowym, nitkach i opuszce węchowej. GKW są unikalnymi, pod względem właściwości, komórkami glejowymi, występują tylko w obrębie drogi węchowej. Pełnią one kluczową rolę w pobudzaniu i podtrzymywaniu naturalnej regeneracji neuronów nabłonka węchowego, które ze względu na ciągłe narażenie na czynniki zewnętrzne, stale ulegają uszkodzeniu i zostają zastąpione przez powstające z komórek prekursorowych nowe neurony. Aksony nowopowstałych neuronów są w stanie pokonać barierę między obwodowym i ośrodkowym układem nerwowymi i wytworzyć funkcjonalne połączenie (synapsę) z drugim

neuronem drogi węchowej w zewnętrznej warstwie opuszki węchowej. Jest to jeden z nielicznych przykładów spontanicznej i skutecznej regeneracji w obrębie centralnego układu nerwowego dorosłych ssaków - także człowieka.

Te unikalne właściwości neuroregeneracyjne GKW zostały wykorzystane w wielu eksperymentach badających możliwość regeneracji w obrębie uszkodzonego rdzenia kręgowego. Na modelach zwierzęcych wykazano możliwość regeneracji przeciętych dróg rdzenia po przeszczepieniu GKW. Naukowe podstawy sposobu działania neuroregeneracyjnego GKW w miejscu ich przeszczepienia zostały sformułowane pod koniec XX wieku przez Goffreya Raismana i są znane jako tzw. „teoria ścieżki.”

Badanie miało dwa podstawowe cele. Po pierwsze miało dać odpowiedź na pytanie czy dordzeniowa transplantacja glejowych komórek węchowych pochodzących od dawcy tego samego gatunku (przeszczep allogeniczny) może spowodować uszkodzenie zdrowego rdzenia kręgowego? Po drugie chodziło o zbadanie przeżywalności tych komórek w rdzeniu kręgowym biorcy. Dla osiągnięcia celu założyłem wykonanie następujących procedur:

- Badanie zwierząt doświadczalnych, ocena ich stanu neurologicznego za pomocą skali Basso-Beattie-Bresnahan (BBB), po operacji przeszczepienia zawiesiny glejowych komórek węchowych.
- Ocena makroskopowa (w powiększeniu mikroskopu operacyjnego, 2-4 razy) rdzenia kręgowego po takiej operacji.
- Badanie reakcji zapalnej rdzenia na uraz mechaniczny jakim jest dordzeniowa iniekcja oraz analiza reakcji rdzenia na przeszczepiony materiał komórkowy, za pomocą badań histologicznych, preparaty barwione hematoksyliną i eozyną oraz CD8 i CD45.
- Identyfikacja żywych GKW w rdzeniu kręgowym po ich przeszczepieniu metodami immunofluorescencji i w badaniach immunocytochemicznych na obecność antygenu p75.

Materiał stanowiło 130 szczurów rasy Buffalo, były to samce i samice, w wieku od pięciu do trzydziestu pięciu tygodni, o wadze od 132 g do 380 g. W zależności od przeszczepionej zawiesiny komórkowej szczury zostały podzielone na trzy grupy.

Grupa A: iniekcja zawiesiny glejowych komórek węchowych z błony węchowej

Grupa B: iniekcja zawiesiny glejowych komórek węchowych z opuszki węchowej

Grupa C: kontrola, iniekcja medium hodowlanego bez materiału komórkowego

Zwierzęta doświadczalne były uśmiercane za pomocą dootrzewnowej iniekcji pentobarbitalu i poddawane sekcji w następujących odstępach czasu licząc od dnia operacji: 3 dzień, 1 tydzień, 2 tydzień, 4 tydzień, 16 tydzień.

Ocena wyników. W operacji tego typu można wyróżnić trzy oddzielne procedury, które wymagają osobnej oceny ze względu na swoją inwazyjność. Pierwsza to zabieg laminotomii i nakłucia rdzenia kręgowego igłą. Druga to iniekcja śródrzeniowa i podanie do tkanek rdzenia określonej objętości płynu. Trzecia, czyli reakcja immunologiczna rdzenia kręgowego na podany materiał komórkowy i płyn hodowlany. Na każdym z tych etapów operacji możliwe jest wywołanie niekorzystnych reakcji rdzenia mogących prowadzić do jego uszkodzenia.

W trakcie trwania doświadczenia wykonałem w sumie 103 zabiegi operacyjne. Podczas operacji 15 razy (14,5%) dochodziło do nagłego zatrzymania krążenia i oddychania, z czego osiem (7,7%) przypadków zakończyło się śmiercią zwierząt doświadczalnych. Wszystkie przypadki NZK miały miejsce na początku operacji, na etapach przygotowawczych do mikroiniekcji. Najbardziej krytycznym momentem było znieczulenie szczurów. W trakcie samego nakłucia rdzenia oraz podczas wstrzykiwania zawiesiny komórkowej czy płynu hodowlanego nie występowały zaburzenia krążeniowo-oddechowe.

Opisane przypadki nagłego zatrzymania krążenia i oddechu oraz wczesnej śmierci w okresie pooperacyjnym nie mogą mieć jednoznacznie negatywnego wpływu na ocenę bezpieczeństwa zaproponowanej procedury. Wykonywanie tego typu operacji u człowieka związane jest z wielokrotnie mniejszym ryzykiem, ze względu na znacznie lepiej opracowane procedury znieczulenia i monitorowania, niż ma to miejsce podczas operacji małego zwierzęcia. Nie bez znaczenia jest też fakt, że zespół operujący składał się z lekarzy neurochirurgów posiadających większe doświadczenie w operacji ludzi niż małych zwierząt.

W celu zminimalizowania urazu całą operację wykonywano techniką mikrochirurgiczną. Odsłonięty rdzeń z zachowaną oponą twardą był dodatkowo znieczulany miejscowo kroplą 1% Xylokainy. Miejsce wprowadzenia igły wybierano 0,5 mm na prawo lub na lewo od linii pośrodkowej, wyznaczonej przez bruzdę i żyłę grzbietową. Wybór strony zależał od gęstości siatki naczyń krwionośnych na powierzchni rdzenia, punkt wejścia igły starano się wybrać w miejscu gdzie nie przebiegały widoczne w powiększeniu mikroskopowym naczynia.

Inwazyjność opisywanej procedury zależy przede wszystkim od grubości zastosowanej igły punkcyjnej i całkowitej objętości podanego śródrzeniowo płynu. Średnica zewnętrzna użytej w

eksperymentcie igły Hamiltona nr 26 (najcieńsza dostępna w handlu igła) wynosi 0,46 mm. Rdzeń kręgowy w odcinku piersiowym szczura rasy Buffalo przeciętnie ma średnicę 4 mm, zatem stosunek średnicy igły do rdzenia wynosił 1:8,69. Igłę Hamiltona wprowadzano do rdzenia na głębokość 1,75 mm i następnie wycofywano na dystans 1,25 mm i kolejno na 1,00 mm i 0,5 mm. Na każdej głębokości podawano 0,5 $\mu$ l zawiesiny komórek i medium hodowlanego, łącznie podawano zaledwie 2 $\mu$ l. Wykonanie podobnej mikroiniekcji u człowieka, przy zachowaniu takiej samej igły Hamiltona i podobnej objętości płynu, będzie procedurą znacznie mniej inwazyjną. Przyjmując, że rdzeń człowieka w odcinku piersiowym ma około 1cm średnicy, czyli jest 2,5 razy większy niż rdzeń zwierząt doświadczalnych użytych w eksperymencie, wtedy stosunek grubości igły do wymiaru rdzenia wynosi 1:21,79. Podobnie podaż 2 $\mu$ l objętości płynu będzie znacznie mniej inwazyjną procedurą.

Po operacji szczury przebywały pojedynczo w osobnych klatkach z nieograniczonym dostępem do paszy i wody, przyrost ich wagi w tym czasie jest pośrednią informacją o ogólnym stanie zwierząt. Pobieranie zarówno jedzenia jak i wody wymagało pewnej sprawności zwierząt, ponieważ zbiornik z paszą i poidło były umieszczone na wysokości co oznaczało konieczność wspinania się na tylne łapy. Prawie wszystkie zwierzęta od pierwszego dnia po operacji bardzo dobrze radziły sobie z dostępem do wody i pożywienia. Powodowało to znamieny statystycznie przyrost wagi szczurów, który nastąpił we wszystkich grupach.

Dokładna ocena stanu neurologicznego szczurów wyrażona została w skali BBB. Zwierzęta były badane przez trzy dni po operacji i następnie co najmniej jeden raz w tygodniu do dnia sekcji. Jak pokazała szczegółowa analiza statystyczna uzyskanych wyników dla całej grupy badanej najniższą kondycją zwierzęta charakteryzowały się pierwszego dnia po operacji, 14-21 punktów w skali BBB. Do końca pierwszego tygodnia następowała stopniowa poprawa stanu szczurów zmiana ta była statystycznie istotna (<0,0001). Taki sam stan jak przed operacją stwierdzono u zdecydowanej większości zwierząt już w drugim tygodniu od zabiegu. Dobra kondycja utrzymywała się potem do ostatniego pomiaru w szesnastym tygodniu.

Przyczyna obniżonej punktacji w skali BBB w pierwszych dniach po operacji związana była z bólem pooperacyjnym. Zabieg przeprowadzano z zastosowaniem technik mikroskopowych, rana na grzbiecie nie przekraczała 2 cm, odpreparowanie mięśni przykręgosłupowych wykonywano na długości 1 cm, laminektomia obejmowała tylko jeden łuk kręgu w odcinku piersiowym. Mimo to ból i napięcie miejscowe mięśni powodował zmniejszenie aktywności

ruchowej zwierząt, a w niektórych przypadkach nawet charakterystyczne uwypuklenie grzbietu. Objawy te przebiegały jednakowo zarówno w grupie szczurów A i B jak i w grupie kontrolnej C. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie punktowej skali BBB.

O małej inwazyjności przeprowadzonej operacji świadczy również ocena makroskopowa preparatów rdzenia w momencie wykonywania sekcji. W trakcie sekcji po rozpreparowaniu blizny i wstępnej identyfikacji miejsca mikroiniekcji, dodatkowo wykonywano dwie laminektomie w segmentach sąsiednich odsłaniając rdzeń na długości trzech kręgów. Ocenie makroskopowej poddawano fragment kręgosłupa długości około 2-3 cm z odsłoniętym rdzeniem kręgowym. Na tym etapie pozostawiano nieuszkodzoną oponę twardą rdzenia. Opona twarda pokrywająca rdzeń kręgowy, użytych w eksperymencie szczurów rasy Buffalo, jest cienka i przezroczysta, przypomina oponę pajączą u człowieka. Ze względu na zastosowanie techniki mikrochirurgicznej zidentyfikowanie miejsca mikroiniekcji na powierzchni rdzenia nie było zadaniem łatwym. Najczęściej rozpoznawano ten punkt na podstawie niewielkiego zrostu opony twardej z powierzchnią rdzenia.

Ocenę nieutralonego preparatu kręgosłupa dokonywano w powiększeniu mikroskopu operacyjnego (powiększenie 2 - 4 razy). Rdzeń miał kolor jasnożółty, z powodu braku wypełnienia krwią nie było widać siatki naczyń krwionośnych na jego powierzchni. W żadnym przypadku nie uwidoczniono makroskopowych uszkodzeń rdzenia kręgowego w postaci krwotoku, ogniska rozmiękania czy nieprawidłowego rozrostu w postaci guza. Piętnaście szczurów było sekcjonowanych po upływie 16 tygodni od dnia operacji, wydaje się to być wystarczająco długi okres czasu na powstanie zmian zanikowych czy jamistości w przypadku mechanicznego uszkodzenia rdzenia; w grupie badanej nie stwierdzono takich uszkodzeń.

Najważniejszą częścią prezentowanego eksperymentu była ocena reakcji zapalnej rdzenia na przeszczepiony materiał komórkowy oraz medium hodowlane. Ocena ta została przeprowadzona w oparciu o analizę statystyczną obrazów mikroskopowych preparatów rdzenia kręgowego wykonanych w miejscu mikroiniekcji. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że przeszczepienie glejowych komórek węchowych zarówno pochodzących z opuszki węchowej jak i z nabłonka węchowego, wywołuje w rdzeniu kręgowym szczura reakcję zapalną, która przebiega w trzech fazach. Faza pierwsza, ostra, wyraża się umiarkowanym naciekiem różnych komórek w miejscu wprowadzenia igły, wśród tych komórek przeważają limfocyty,



granulocyty obojętnochłonne oraz makrofagi; faza ta trwa około jednego tygodnia. Następnie w fazie drugiej, w drugim tygodniu po operacji, obserwuje się znaczący spadek reakcji wyrażony zmniejszeniem ilości komórek. Wreszcie faza trzecia, obserwowana w czwartym tygodniu po operacji, to wygaszenie reakcji zapalnej. Niezależnie od zastosowanej metody barwienia preparatów charakterystyka reakcji rdzenia pozostaje wspólna.

Ilościowa ocena reakcji rdzenia w pierwszej fazie opierała się na analizie danych pochodzących od zwierząt, których sekcje wykonano w odstępie zaledwie czterech dni, obrazują one odpowiedź rdzenia w okresie jednego tygodnia po przeszczepie. W grupach A i B reakcja ta wypada podobnie, bez istotnych statystycznie różnic, między grupami zwierząt, które otrzymały nieoczyszczone glejowe komórki węchowe pochodzące z dwóch różnych źródeł: dla grupy A z błony węchowej, a dla grupy B z opuszki węchowej. Jak wiadomo błona węchowa pochodząca z jamy nosowej szczura jest pierwotnie zainfekowana różnymi bakteriami. Brak różnic w nasileniu reakcji zapalnej między grupami oznacza, że proces przygotowania zawiesiny komórkowej eliminuje obecność bakterii w transplancie w wystarczającym stopniu.

Reakcja zapalna rdzenia kręgowego zwierząt z grupy kontrolnej C była słabsza (umiarkowana lub minimalna) oraz trwała krócej o około 7 dni w porównaniu z reakcją w grupach A i B. Wytlumaczeniem tego zjawiska jest fakt, że w grupie kontrolnej C badano reakcję rdzenia na samo wykonanie nakłucia igłą punkcyjną i podanie podłoża hodowlanego (DMEM/F12, firmy Dulbeco), w objętości 2 $\mu$ l. Natomiast dodanie do tego podłoża i przeszczepienie nieoczyszczonych glejowych komórek węchowych pochodzących z opuszki lub z nabłonka węchowego w ilości ok.  $50 \times 10^6$ /ml, w grupach A i B zwiększa znamienne reakcję zapalną rdzenia kręgowego zwierząt doświadczalnych. Jednak nawet w tych grupach reakcja ta osiąga jedynie umiarkowany charakter i zaczyna znamienne zmniejszać się od drugiego tygodnia po operacji, co określono jako drugą fazę reakcji zapalnej.

W tym okresie (druga faza) zachodziły największe zmiany w ilościowej ocenie nacieku komórkowego. Wszystkie metody oceny reakcji rdzenia wykazały statystycznie znamienne ( $<0,001$ ) zmniejszenie ilości komórek w obszarze otaczającym kanał wkłucia. Nie było znaczących różnic między grupami zwierząt A i B, rodzaj przeszczepionych GKW nie miał wpływu na kształtowanie się reakcji w tej fazie. Różnice takie wystąpiły w zestawieniu z grupą kontrolną C, jak już podano wcześniej faza druga dla grupy kontrolnej C zaczynała się około

jednego tygodnia wcześniej, a redukcja nacieku zapalnego była znamienne statystycznie większa, w zależności od rodzaju metody poziom istotności różnic wynosił od 0,001 do 0,004.

Wyniki uzyskane w trzeciej fazie reakcji rdzenia na wykonany zabieg mikroiniekcji są we wszystkich zastosowanych metodach oceny jednoznaczne. Wykazano wycofanie się reakcji zapalnej lub jedynie jej śladowy charakter w czwartym i szesnastym tygodniu od operacji. Najprawdopodobniej, widoczne w tym czasie, pojedyncze komórki CD-8 dodatnie to długo żyjące komórki pamięci immunologicznej. W żadnej z zastosowanych metod barwienia nie znaleziono istotnych różnic w nasileniu reakcji zapalnej w tej fazie, pomiędzy wszystkimi grupami zwierząt doświadczalnych.

Podsumowując można powiedzieć, że nasilenie reakcji zapalnej i okres jej utrzymywania się było większe i trwała ona dłużej, około dwa tygodnie w grupach zwierząt, które otrzymały zawiesinę glejowych komórek węchowych. W grupie kontrolnej reakcja była słabsza i trwała o jeden tydzień krócej. Szczególnie ważna jest obserwacja, że obserwowana w badaniach mikroskopowych reakcja zapalna rdzenia, jej przebieg w czasie nie ma odzwierciedlenia w zmianie stanu neurologicznego zwierząt doświadczalnych. W okresie największego nasilenia tej reakcji, czyli w pierwszym tygodniu pooperacyjnym, następuje wyraźna kliniczna poprawa stanu szczurów, które w drugim tygodniu odzyskują sprawność porównywalną ze stanem przedoperacyjnym.

Identyfikacja żywych komórek GWK w preparatach rdzenia była przeprowadzana na dwa różne sposoby. W części przypadków, na etapie przygotowania do transplantacji, glejowe komórki węchowe były znakowane roztworem estru sucynoimidylowego dwuocianu 5(6) carboxyfluoresceiny do badań immunofluorescencyjnych. Drugą metodą było barwienie immunocytochemiczne dla czynnika wzrostu nerwów o niskim powinowactwie (p75<sup>LANGF</sup>), który jest obecny w błonie komórkowej glejowych komórek węchowych. W zdrowym rdzeniu nie ma komórek p75 dodatnich. Ocena zarówno w mikroskopie świetlnym jak i fluorescencyjnym preparatów wykonanych w ostrej fazie reakcji rdzenia, wykazała obecność komórek p75 dodatnich przemieszanych z innymi komórkami nacieku zapalnego. W preparatach pochodzących od szczurów sekcjonowanych 4 i 16 tygodni po operacji również stwierdzono obecność komórek z receptorem p75.

**Wnioski.** Stereotaktyczna, dordzeniowa mikroiniekcja nieoczyszczonej zawiesiny glejowych komórek węchowych pochodzących z opuszki lub błony węchowej szczura jest

procedurą minimalnie inwazyjną, nie powoduje trwałego uszkodzenia funkcji motorycznych zwierząt doświadczalnych. Umiarkowana reakcja zapalna wyrażona naciekiem komórkowym złożonym z komórek CD-45(+) i CD-8(+) obserwowana była głównie wzdłuż kanału mikroiniekcji. Odpowiedź komórkowa rdzenia kręgowego była wyraźniejsza w grupach zwierząt, które otrzymały przeszczep GKW w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres utrzymywania się reakcji zapalnej w grupach zwierząt, które otrzymały zawiesinę GKW wynosił około dwa tygodnie. W grupie kontrolnej reakcja była widoczna krócej, przez jeden tydzień. Histologiczne badania przeprowadzone 16 tygodni po operacji nie wykazały obecności zmian nowotworowych lub innego uszkodzenia rdzenia kręgowego. Glejowe komórki węchowe przygotowane i przeszczepione według przedstawionego protokołu są w stanie przeżyć w rdzeniu kręgowym przez długi okres. Najdłuższy czas przeżycia GKW po przeszczepie wynosił 16 tygodni. Przedstawiona procedura przeszczepienia glejowych komórek węchowych jest bezpieczna dla zwierząt doświadczalnych zarówno w krótkim jak i w długim okresie obserwacji. Pozwala to na zastosowanie tej metody transplantacji do badań na ludziach i rozpoczęcie pierwszej fazy badań klinicznych u pacjentów z całkowitym uszkodzeniem rdzenia kręgowego.

## **V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

### **1. Główne kierunki zainteresowań naukowych, tematyka prac badawczych**

- A.** Badania nad możliwością zastosowania ludzkich glejowych komórek węchowych w leczeniu całkowitych urazowych uszkodzeń rdzenia kręgowego.
- B.** Kliniczne zastosowanie monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego.
- C.** Leczenie chorych z tętniakiem mózgu.
- D.** Diagnostyka i leczenie guzów mózgu.
- E.** Jakość życia i opieka nad pacjentem po operacji neurochirurgicznej.

#### **Ad. A.**

Od roku 2004 głównym obszarem mojej aktywności naukowej są badania związane z regeneracją w centralnym układzie nerwowym. Jak zostało wspomniane wyżej, jestem członkiem zespołu naukowego zajmującego się badaniami nad zastosowaniem glejowych komórek węchowych (GKW) w leczeniu chorych z całkowitym urazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Jednym z pierwszych osiągnięć tego zespołu było opublikowanie w roku 2004 pracy

poglądowej (III-B.1 zał. nr 4) w czasopiśmie Neurologia i Neurochirurgia Polska, była to pierwsza w Polsce publikacja poświęcona glejowym komórkom węchowym. Opisany w rozprawie habilitacyjnej eksperyment na zwierzętach jest częścią tego dużego projektu naukowego, jest podsumowaniem całego etapu przedklinicznego badań nad poznaniem właściwości i możliwości zastosowania GKW w leczeniu ludzi. Etap ten obejmował ponadto opracowanie sposobów pozyskiwania, hodowlę in vitro, oczyszczanie i przechowywaniem w stanie zamrożonym, zarówno ludzkich jak i zwierzęcych glejowych komórek węchowych. Najważniejszym osiągnięciem tego etapu badań było opracowanie oryginalnej metody izolacji żywych komórek z błony i opuszki węchowej pobranej ze zwłok ludzkich. Metoda ta otrzymała ochronę patentową nr P. 378422 (zał. nr 7) i została opublikowana w roku 2006 w czasopiśmie Glia (IF 5.013), w pracy *The olfactory bulb and olfactory mucosa obtained from human cadaver donors as a source of olfactory ensheathing cells* (I-A.1 zał. nr 4). Do września 2013 r. praca ta była cytowana dwanaście razy w czasopismach zagranicznych oraz została nagrodzona w roku 2007 zespołową nagrodą Ministra Zdrowia.

Pierwsza faza badań klinicznych została rozpoczęta w 2007 roku. Badanie bezpieczeństwa zabiegu przeszczepienia własnych (autoprzeszczep), glejowych komórek węchowych u pacjentów w fazie przewlekłej po urazie powodującym całkowite uszkodzenie rdzenia kręgowego, jest w trakcie realizacji. Komórki pobierane są z błony lub opuszki węchowej, przed transplantacją są w warunkach laboratoryjnych hodowane i po identyfikacji oraz ocenie ilościowej przygotowywane do przeszczepu. W tej fazie badań jestem odpowiedzialny za przeprowadzenie operacji mikroiniekcji dordzeniowej; dotychczas wykonano cztery takie operacje. Od roku 2008 badania są realizowane w ścisłej współpracy z profesorem Geoffreyem Raismanem, światowym autorytetem w dziedzinie badań nad glejowymi komórkami węchowymi, z University College London. Prof. G. Raisman jako obserwator uczestniczył w dwóch operacjach przeszczepienia GKW. Wstępne wyniki przeszczepienia ludzkich GKW u pacjentów z kompletnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego zostały opublikowane w sierpniu 2013 r. w czasopiśmie Cell Transplantation (IF 4,422) w pracy pod tytułem *Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury* (I-A.6 zał. nr 4). Dotychczasowe rezultaty prac nad neuroregeneracją otwierają nową perspektywę działalności naukowej na następne lata. Glejowe komórki nerwowe były także tematem wielu prezentacji na konferencjach zagranicznych i krajowych, które zostały opublikowane w formie streszczeń

(wykaz publikacji 1a, zał. nr 4: IX-A.3; IX-A.4; IX-A.6; IX-B.7; IX-B.14; IX-B.15; IX-B.16). Łączny impact factor i punktacja MNiSW/KBN wszystkich publikacji w tej dziedzinie wynoszą odpowiednio: IF 9,435; pkt. 69.

#### **Ad. B.**

W latach 1990-2000 najważniejszym tematem mojej działalności naukowej było praktyczne zastosowanie ciągłego pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP), w tym czasie był to wiodący temat badawczy Kliniki Neurochirurgii AM we Wrocławiu. Ośrodek wrocławski jako pierwszy w Polsce wprowadził do codziennej praktyki klinicznej monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym, z samoistnym krwotokiem mózgowym oraz w okresie pooperacyjnym po wybranych operacjach neurochirurgicznych. Zastosowano w tym celu oryginalny, posiadający ochronę patentową, system monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego zwany „*Wrocławskim systemem pomiaru ICP*,” który powstał we współpracy z Politechniką Wrocławską. Zasadniczym elementem tego systemu był pneumatyczny czujnik pomiaru ciśnienia. Istniały dwie wersje tego czujnika tzw. czujnik kapsułkowy pozwalający na pomiar ciśnienia w przestrzeni nad i podtwardówkowej oraz czujnik przepływowy do pomiaru ciśnienia płynu mózgowo rdzeniowego w układzie komorowym mózgu i przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego.

Czujnik pneumatyczny pomiaru ICP był częścią stopniowo rozbudowanego komputerowego systemu monitorowania różnych parametrów życiowych, u chorych nieprzytomnych, oprócz ciśnienia wewnątrzczaszkowego także ciśnienia perfuzyjnego (CPP). W aspekcie technicznym system monitorujący został opisany w czasopiśmie *Elektronizacja w pracy: BPM-100 - komputerowy system pomiaru, wizualizacji i analizy ciśnienia śródczaszkowego (ICP)* (I-B.1zał. nr 4).

Najważniejszym wskazaniem do zastosowania ciągłego pomiaru ICP i CPP są następstwa urazu czaszkowo-mózgowego, szczególnie gdy uraz ten jest elementem urazu wielonarządowego. Jednym z ważniejszych celów terapii tego rodzaju chorych jest utrzymanie ciśnienia perfuzyjnego mózgu w granicach 70-90 mm Hg. Takie podejście do problemów leczenia urazów wielonarządowych było tematem dwóch referatów wygłoszonych na I Zjeździe Unii Polskich Towarzystw Chirurgicznych jaki odbył się we Wrocławiu w dniach 10-12 listopada 1994r. Prezentacje te zostały następnie opublikowane jako dwa rozdziały w wydany

podręczniku należącym do Biblioteki Polskiego Przeglądu Chirurgicznego (Va-B.1 i Va-B.2 zał. nr 4).

Korzyści kliniczne z zastosowania tego systemu przedstawiono w dwóch pracach opublikowanych w Neurologii i Neurochirurgii Polskiej: *Monitorowanie chorych po zabiegach neurochirurgicznych w oparciu o pomiar ciśnienia śródczaszkowego, kapnografię i pulsooksymetrię* (X-B.1 zał. nr 4) i *Cerebral perfusion pressure monitoring of neurosurgical patients* (X-B.2 zał. nr 4).

Drugim, obok ciągłego pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ważnym zastosowaniem „Wrocławskiego systemu monitorowania ICP” była diagnostyka wodogłowia normotensyjnego (NPH). Zastosowałem wówczas czujnik przepływowy do przeprowadzenia testu infuzyjnego w kwalifikacji chorych z NPH do założenia zastawki komorowo-otrzewnowej. Od tego czasu test infuzyjny stał się rutynowym postępowaniem w diagnostyce wodogłowia normotensyjnego. Zaproponowana przeze mnie metodologia wykonywania testu, z pewnymi modyfikacjami, jest stosowana do dnia dzisiejszego. Własne doświadczenie w zastosowaniu testu infuzyjnego zostały opublikowane w roku 2000 na łamach Neurologii i Neurochirurgii Polskiej w pracy: *Test infuzyjny w kwalifikacji chorych z wodogłowiem do założenia zastawki* (I-B.4 zał. nr 4). W pracy tej jestem pierwszym autorem.

W roku 1995 dokonałem całościowej oceny stosowania tego oryginalnego systemu monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego w rozprawie doktorskiej pod tytułem „Ocena przydatności klinicznej wrocławskiego systemu monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego”. Promotorem pracy był Ś.p. prof. dr hab. Jerzy Wroński. Prace nad systemem monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego zostały nagrodzone w roku 1995 przez JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu. Tematem monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego i leczenia urazów czaszkowo mózgowych związane są następujące publikacje, według wykazu 1a (zał. nr 4): prace pełnotekstowe I-A.2; I-B.3; doniesienia konferencyjne międzynarodowe i krajowe IX-A.1; IX-A.2; IX-B.1; IX-B.2; IX-B.11. Łączny impact factor i punktacja MNiSW/KBN tych prac wynoszą: IF=0,103; pkt. 35.

#### **Ad. C.**

Od początku pracy zawodowej równoległe z badaniami dotyczącymi nadciśnienia wewnątrzczaszkowego i neuroregeneracji zajmuję się problematyką schorzeń naczyniowych

mózgu, głównie leczeniem tętniaków. Na początku mojej pracy w Klinice Neurochirurgii operacja klipsowania była jedyną metodą zaopatrzenia tętniaka mózgu zarówno w przypadkach tętniaków pękniętych jak i niepękniętych. W latach dziewięćdziesiątych operowaliśmy rocznie ponad 100 chorych z tętniakiem mózgu. Wprowadzenie do praktyki klinicznej embolizacji tętniaka, jako alternatywnej do klipsowania, metody jego zaopatrzenia rozpoczęło dyskusję nad rolą obu sposobów leczenia w tej jednostce chorobowej. Dynamiczny rozwój metod leczenia endowaskularnego tętniaków spowodował zmniejszenie liczby operowanych pacjentów. W roku 2006, w naszym ośrodku, liczba operacji tętniaków spadła o połowę i w następnych latach utrzymuje się na stałym poziomie około pięćdziesięciu zabiegów. W grupie chorych poddanych operacji klipsowania tętniaka znacznie większa jest obecnie liczba pacjentów z tętniakiem niepękniętym. Analiza wyników operacyjnego leczenia pacjentów z tętniakiem mózgu po roku 2004 wykazała, że klipsowanie jest nadal bezpieczną, czasami jedyną, metodą zaopatrzenia tętniaka. Śmiertelność w grupie chorych z tętniakiem niepękniętym jest zerowa, natomiast w grupie chorych z tętniakiem krwawiącym zależy od krwotoku, a nie od zastosowanej metody zaopatrzenia tętniaka: klipsowanie czy embolizacja. Wyniki te zostały podsumowane w trzech oryginalnych pracach klinicznych opublikowanych w roku 2013 w czasopiśmie z impact factor. W dwóch z tych prac jestem pierwszym autorem, a w jednej drugim (wykaz 1a, zał. nr 4: I-A.5; I-A.7; I-A.8).

- Bogdan Czapiga, Marta Koźba-Gosztyła, Włodzimierz Jarmundowicz, Tomasz Szczepański. *Surgical management in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. The outcomes in paradigm shift period.* [Adv.Clin.Exp.Med. 2013 Vol.22 no.4; s.539-547]
- Bogdan Czapiga, Marta Koźba-Gosztyła, Alina Czapiga, Włodzimierz Jarmundowicz, Joanna Rosińczuk-Tonderys, Małgorzata Krautwald-Kowalska. *Recovery and quality of life in patients with ruptured cerebral aneurysms.* [Rehabilitation Nursing 2013 doi: 10.1002/rnj.125 Epub ahead of print 28 Aug 2013]
- Marta Koźba-Gosztyła, Bogdan Czapiga, Włodzimierz Jarmundowicz. *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: who remains for surgical treatment in post-ISAT era?* [Arch Med Sci 2013 Epub ahead of print doi:10.5114/aoms.2013.37333]

W zakresie tematyki chorób naczyniowych mózgu na osobne omówienie zasługuje praca z roku 2005, w której przedstawiłem analizę samoistnych krwotoków u dzieci: *Nieurazowe krwotoki wewnątrzczaszkowe u dzieci* (X-B.7 zał. nr 4). Samoistne krwotoki w tej grupie

wiekowej stanowią dużą rzadkość, w przeanalizowanej grupie 43 dzieci, leczonych na przestrzeni dziesięciu lat w Klinice Neurochirurgii AM we Wrocławiu, inaczej niż w grupie dorosłych pacjentów większość stanowili chorzy z malformacją tętniczo-żylną (30,2%) i z tętniakiem mózgu (23,2%). Ze względu na rzadkie występowanie w tej grupie wiekowej samoistnych krwotoków mózgowych, w analizowanym materiale, wykazano duże trudności diagnostyczne w rozpoznaniu krwotoku zwłaszcza u dzieci w dobrym stanie po pierwszym krwawieniu. Jak wykazała analiza danych rodzice oraz lekarze pediatrzy, kwalifikowali takie objawy jak: nagły silny ból głowy, nudności i wymioty z towarzyszącym zespołem objawów oponowych, jako inne, częściej występujące schorzenia w grupie pacjentów pediatrycznych. Dopiero następny krwotok, często tragiczny w skutkach, pozwalał na ustalenie prawidłowego rozpoznania.

Uzupełnieniem publikacji na temat schorzeń naczyniowych mózgu jest jeden opis przypadku, przedstawiony jako list do redakcji czasopisma *Acta Neurochirurgica* (IF 1.546), leczonych z powodzeniem, dwóch tzw. „kissing aneurysms”. *Unusual angiographic images of unruptured, large, kissing middle cerebral artery aneurysms* (XI-A.1 zał. nr 4). Reszta publikacji powiązanych z tematem leczenia chorób naczyniowych mózgu dotyczy postępowania z pacjentem i opieki pielęgniarskiej po udarze oraz urazów tętnic dogłowych. Prace związane z tą tematyką według wykazu 1a (zał. nr 4) to prace pełnotekstowe I-B.2; X-B.3; X-B.7; X-B.9; X-B.10; doniesienia konferencyjne międzynarodowe i krajowe IX-B.4; IX-B.10; IX-B.12; IX-B.13. Łączny impact factor i punktacja MNiSW/KBN wszystkich prac na temat chorób naczyniowych mózgu wynoszą: IF=3,685; pkt. 103.

#### **Ad. D.**

W moim dorobku naukowym jest dziewiętnaście różnych publikacji tematycznie związanych z diagnostyką i leczeniem guzów mózgu, także guzów nienowotworowych najczęściej ropni. Tego rodzaju problematyka musi być obecna w obszarze zainteresowań chyba każdego praktykującego neurochirurga. Do najważniejszych publikacji z tej dziedziny należy zaliczyć pracę na temat trudności diagnostycznych w rozpoznawaniu guzów, w lokalizacji kąta mostowo-mózdkowego (X-B.11 zał. nr 4). Wydawać by się mogło, że objawy związane z tą lokalizacją są na tyle charakterystyczne, że powinny wcześniej zwrócić uwagę pacjenta i konsultujących lekarzy. Jednak analiza wielkości guzów w tej lokalizacji, w grupie 40 pacjentów, wykazała brak chorych z guzem o średnicy poniżej 1 cm, natomiast aż u 42,5% pacjentów, w



momencie postawienia prawidłowego rozpoznania, stwierdzano guz o średnicy ponad 3 cm, czyli guz duży powodujący kompresję pnia mózgu. W tej publikacji jestem pierwszym autorem. Guzy tylnej jamy czaszki były też tematem rozdziału w podręczniku i wykładu w ramach międzynarodowego kursu dla lekarzy radiologów „Central Nervous System II” Erasmus Course on Magnetic Resonance Imaging, Wrocław, 26-30 września 2003 r. (V-A.1 zał. nr 4).

Wśród publikacji na temat chorób nowotworowych mózgu chciałbym wyodrębnić prace związane z guzami okolicy siodła tureckiego, szczególnie gruczolaki przysadki. Leczenie tych nowotworów jest przedmiotem moich szczególnych zainteresowań zarówno naukowych jak i praktycznych. W roku 2004, w ramach współpracy z Kliniką Neurochirurgii Akademii Medycznej w Poznaniu, uczestniczyłem we wprowadzeniu, nowej na Dolnym Śląsku, techniki leczenia operacyjnego guzów okolicy siodła tureckiego z dostępu przez zatokę klinową. Rozwinięciem tego sposobu leczenia operacyjnego jest użycie neuronawigacji w celu zastąpienia podglądu rentgenowskiego, zastosowanie śródoperacyjnego rezonansu magnetycznego dla oceny radykalności zabiegu, a ostatnio także wprowadzenie techniki endoskopowej. Nowym realizowanym obecnie kierunkiem badań, we współpracy ze specjalistami w dziedzinie radiologii z Zakładu Radiologii Ogólnej, Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, jest ocena spektroskopowa w badaniach rezonansu magnetycznego guzów przysadki i ocena charakteru guza zwłaszcza jego spoistości na etapie planowania operacji. Wstępne wyniki tych badań zostały opublikowane w tym roku na łamach European Journal of Radiology (IF 2.512) w pracy pt. *Usefulness of perfusion weighted magnetic resonance imaging with signal-intensity curves analysis in the differential diagnosis of sellar and parasellar tumors: preliminary report* (I-A.3 zał. nr 4).

Zupełnie nowym obszarem badań naukowych w jakich uczestniczę jest ocena wartości prognostycznej białek kontrolujących proces podziału komórki w przebiegu różnych nowotworów. Badanie te są prowadzone w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu, pod kierunkiem dr. n. med. Adama Maciejczyka. Jednym z takich markerów jest BUBR1 (budding uninhibited by benzimidazole-related1), białko będące głównym składnikiem kompleksu kontrolującego proces mitozy. W publikacjach opisywano obecność BUBR1 w różnych nowotworach np. raku piersi. Wysoka ekspresja BUBR1 we wczesnych stadiach raka piersi (AII i BII) ściśle koreluje z niekorzystnym przebiegiem choroby; u tych pacjentek dochodzi do szybkiej wznowy oraz występowania przerzutów do innych narządów - zwłaszcza

mózgu. Wyniki te zostały opublikowane w tym roku w czasopiśmie Journal of Histochemistry & Cytochemistry IF=2,225 (I-A.3 zał. nr 4). Jest to pierwsza praca opisująca wartość prognostyczną BUBR1.

Łączny impact factor i punktacja MNiSW/KBN, dla wszystkich publikacji związanych z tematem nowotworów, wynoszą: IF=6,15; pkt. 146.

#### **Ad. E.**

W ostatnim punkcie umieściłem moje publikacje tematycznie związane z jakością życia zależną od stanu zdrowia, rehabilitacją oraz różnymi aspektami współpracy lekarza i pielęgniarki w opiece nad chorym w oddziale neurochirurgii. Dwie publikacje związane są z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa w odcinku lędźwiowym (I-B.5 i I-B.6 zał. nr 4). W roku 2002 przeprowadziłem prospektywne badanie wyników leczenia 102 losowo wybranych pacjentów operowanych z powodu wypukliny jądra miazdżystego dysku międzykręgowego w odcinku lędźwiowym. Ocenę subiektywną stanu zdrowia chorego przeprowadzono za pomocą kwestionariusza Oswestry (Oswestry Disability Questionnaire) oraz skali VAS (Visual Analogue Scale). Badanie to wykazało, że chociaż mikrodisektomia lędźwiowa u 83,1% pacjentów spowodowała, bezpośrednio po operacji, istotne zmniejszenie nasilenia objawów bólowych, to paradoksalnie odsetek rencistów w tej grupie zwiększał się o prawie jedną trzecią (28,2%). Druga z tych publikacji to analiza klinicznych zespołów będących manifestacją choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa w odcinku lędźwiowym. Przeanalizowano bardzo dużą grupę 847 chorych, którzy byli leczeni w Klinice Neurochirurgii AM we Wrocławiu w latach 1999-2002. W pracy tej wykazano, między innymi, że nie ma korelacji między rozległością zmian zwyrodnieniowych widoczną w badaniach obrazowych kręgosłupa a stopniem nasilenia objawów klinicznych.

Część publikacji omawianych w tym punkcie jest efektem mojej wieloletniej współpracy z Wydziałem Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Na wydziale tym prowadziłem zajęcia z neurochirurgii dla studentów różnych kierunków, byłem promotorem i recenzentem prac magisterskich i licencjackich. Prace te dotyczą kompleksowej rehabilitacji chorych po udarze mózgowym (X-B.8 zał. nr 4), szczególnie po krwotoku z pękniętego tętniaka mózgu (X-B.3 zał. nr 4) na wszystkich etapach leczenia szpitalnego i postępowania pielęgnacyjnego oraz usprawniającego osób po urazie kręgosłupa i rdzenia kręgowego (X-B.16

zał. nr 4). Do najważniejszych prac w tej grupie zaliczam publikację o planowaniu i zarządzaniu opieką pielęgniarską w oddziale neurochirurgii w oparciu o kategoryzację chorych (X-B.13 zał. nr 4). Łączny impact factor i punktacja MNiSW/KBN wynoszą: IF=0,627; pkt. 51.

## **2. Granty**

- A.** Grant Komitetu Badań Naukowych nr 2 P05C 001 27, pod tytułem „*Badania nad możliwością zastosowania ludzkich glejowych komórek węchowych w leczeniu całkowitych urazowych uszkodzeń rdzenia kręgowego*”, lata 2004-2007 – wykonawca grantu (zał. nr 6).
- B.** Grant uczelniany „*Zmniejszenie wytrzymałości żył mostkowych mózgu jako czynnik predysponujący do powstawania pourazowych krwiałków podtwardówkowych u osób przewlekle nadużywających alkoholu*”, lata 2007-2009 – kierownik grantu. W latach 2007-2009 uczestniczyłem w projekcie naukowym, realizowanym w ramach grantu uczelnianego we współpracy z Zakładem Inżynierii Biomedycznej i Mechaniki Eksperymentalnej Politechniki Wrocławskiej. Przedmiotem badań było poznanie zmian wytrzymałości jakie zachodzą w żyłach mostkowych mózgu u osób przewlekle nadużywających alkoholu, co predysponuje do powstawania przewlekłych krwiałków podtwardówkowych. Wyniki badań zostały przedstawione na XIV Światowym Kongresie Neurochirurgów w Bostonie w roku 2009.

## **VI. Analiza bibliometryczna prac naukowych**

Jestem autorem lub współautorem 72 opublikowanych prac naukowych (wykaz 1a, zał. nr 4). Osiem publikacji to prace oryginalne, pełnotekstowe opublikowane w czasopismach z „impact factor”, łączny impact factor i punktacja KBN/MNiSW tych prac wynoszą odpowiednio: IF 16.444; 182 pkt. Dodatkowo siedem prac oryginalnych opublikowałem w czasopismach bez IF z punktacją KBN/MNiSW wynoszącą 20 pkt. Opisy przypadków w moim dorobku to sześć publikacji, dwie w czasopismach z IF 1.386 i punktacją KBN/MNiSW 27 pkt. oraz cztery w czasopismach bez IF z punktacją KBN/MNiSW wynoszącą 24 pkt. Ponadto opublikowałem jedną pracę poglądową w czasopiśmie bez IF z punktacją KBN/MNiSW 5 pkt., dwa rozdziały w podręcznikach - jeden w międzynarodowym i jeden rozdział (dwie prace pełnotekstowe) w podręczniku polskim. Według wykazu 2a (zał. nr 5) dla tych prac sumaryczny impact factor wynosi 17,827 a punktacja KBN/MNiSW 258 pkt.

Uzupełnieniem dorobku naukowego jest jeden list do redakcji w czasopiśmie z impact factor (IF 1,546, MNiSW/KBN: 25 pkt.) i prace z lat 1995-2007 opublikowane w suplementach czasopism: jedna praca w języku angielskim w czasopiśmie z IF 0.627, MNiSW/KBN 10 pkt. oraz dwadzieścia jeden publikacji pełnotekstowych, recenzowanych, w suplementach czasopism bez IF, z łączną punktacją MNiSW/KBN: 102 pkt. Ponadto jestem współautorem 6 międzynarodowych i 17 krajowych streszczeń referatów zjazdowych. Sumaryczna punktacja wszystkich moich publikacji wynosi według wykazu 1a (zał. nr 4) IF = 20.000 (12 prac), punktacja MNiSW/KBN = 404. Liczba cytowań na dzień 17.09.2013 r. według pakietu Web of Science wynosi 23, Index Hirscha  $h = 3$  (zał. nr 5).

## **VII. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, posiadanych patentach, współpracy z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi i działalności popularyzującej naukę**

### **1. Działalność dydaktyczno-wychowawcza**

Przez cały okres zatrudnienia w Katedrze Neurochirurgii prowadzę zajęcia dydaktyczne, ćwiczenia, wykłady i seminaria z przedmiotu neurochirurgia dla studentów Wydziału Lekarskiego, również dla studentów English Division. Od roku 1996 pełnię w Katedrze Neurochirurgii funkcję adiunkta dydaktycznego. W roku 2010 zorganizowałem opracowanie nowego programu dydaktycznego, wraz z prezentacjami multimedialnymi, przedmiotu neurochirurgia dla studentów Wydziału Lekarskiego. W latach 1987-2009 prowadziłem także zajęcia dla studentów studiów dziennych i zaocznych Wydziału Nauk o Zdrowiu na kierunkach Pielęgniarstwo, Ratownictwo Medyczne i Rehabilitacja. W tym okresie byłem promotorem czterech prac magisterskich i trzech prac licencjackich oraz recenzentem pięciu prac magisterskich i jednej licencjackiej.

**Studenckie Koło Naukowe.** Od roku 1999 jestem opiekunem studenckiego koła naukowego działającego przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii. Prace studentów koła naukowego, pisane pod moim kierunkiem, zdobywały nagrody i wyróżnienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach studenckich kół naukowych. Osiągnięcia z ostatnich lat to prace studentów Jowity Woźniak i Macieja Bryła:

- III Łódzka Konferencja Naukowa, Łódź, 2008 r. Autor: Jowita Woźniak, „Analiza diagnostyki i postępowania klinicznego u pacjentów z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego (zespołu Hakima)” II miejsce.
- Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 2009 r. Autor: Jowita Woźniak, „Analiza wyników leczenia chirurgicznego pacjentów z guzami przysadki mózgowej z dostępu transsfenoidalnego i przezczaszkowego” II miejsce.
- Międzynarodowa Konferencja Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 2010 r. Autor: Jowita Woźniak, „Wstępna analiza efektu leczenia pacjentów ze schorzeniami kręgosłupa szyjnego za pomocą ruchomych protez dyskowych”, wyróżnienie.
- Ogólnopolska Konferencja Naukowo Szkoleniowa „Anatomiczne i chirurgiczne podstawy leczenia patologii tylnego dołu czaszki u dorosłych i dzieci” – Warszawa, 24-25.03.2012 r. Autor: Maciej Bryl „Torbiel naskórkowa czwartej komory mózgu – interdyscyplinarny opis dwóch przypadków”, I nagroda w sesji przypadków klinicznych.

Spośród studentów należących do koła naukowego dziewięć osób, po ukończeniu studiów, wybrało specjalizację z neurochirurgii. W latach 2003-2007 brałem udział w pracach komitetu naukowego i komisji oceniającej doroczną Ogólnopolską Konferencję Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych we Wrocławiu.

## 2. Kształcenie podyplomowe

Pełniłem funkcję kierownika specjalizacji dwóch lekarzy medycyny, którzy pomyślnie zdali egzamin specjalizacyjny z neurochirurgii. Aktualnie jestem kierownikiem specjalizacji lek. med. Małgorzaty Pondo. Ponadto byłem wykładowcą na licznych kursach doskonalących dla lekarzy i pielęgniarek instrumentariuszek, do najważniejszych zaliczam:

- A. Międzynarodowy kurs Erasmus Course on Magnetic Resonance Imaging, „Central Nervous System II”, który odbywał się we Wrocławiu, 26-30 września 2003 r. Jestem autorem rozdziału w wydanym wówczas podręczniku (pozycja V-A-1 spisu publikacji 1a).
- B. Cykliczne kursy doskonalące organizowane przez Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie:

- kurs „Leczenie Urazów Czaszkowo-Mózgowych” dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii i neurologii;
- kurs „Choroby Nowotworowe Wieku Dziecięcego”;
- kurs „Nagłe zagrożenia życia w następstwie urazów - ratunkowe leczenie urazów głowy”.

C. Kursy specjalizacyjne dla pielęgniarek instrumentariuszek organizowane przez Wojewódzki Ośrodek Doskonalenia Średnich Kadr Medycznych we Wrocławiu.

### **3. Posiadane patenty**

Decyzja Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 28.11.2011r. nr DP0P.378422/8/adab (zał. nr 7) o przyznaniu patentu na wynalazek: „Sposób pozyskiwania glejowych komórek węchowych i ich wykorzystanie” nr P. 378422 (omówienie w punkcie V-1-A).

### **4. Osiągnięcia organizacyjne**

W okresie pracy w Klinice Neurochirurgii byłem członkiem komitetów organizacyjnych wielu zjazdów i konferencji naukowych oraz kursów szkoleniowych. Do najważniejszych należą:

- A. Europejski Kurs Neurochirurgii organizowany w ramach cyklicznego szkolenia Europejskiego Stowarzyszenia Towarzystw Neurochirurgicznych (EANS), Wrocław 27.05 - 3.06.1987 r.
- B. Polsko-Niemiecki Kurs Techniki Neurochirurgicznej we Wrocławiu: trzy kursy w latach 1992; 1994; 1996
- C. Polsko-Niemieckie Spotkanie Towarzystw Neurochirurgicznych w 50 rocznicę śmierci Otrfrida Foerстера, Wrocław 14-16.06.1991 r.
- D. I Zjazd Unii Polskich Towarzystw Chirurgicznych, Urazy wielonarządowe, Wrocław 10-12.11.1994 r.
- E. Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów w XXX-lecie Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej we Wrocławiu, 21 - 23.09.1995 r.
- F. Pierwsze Polsko-Czesko-Słowackie Sympozjum Towarzystw Neurochirurgicznych Polanica Zdrój, 10-12.11.1996 r.
- G. „Polska Szkoła Neurochirurgii” kurs specjalizacyjny Duszniki Zdrój, 16 - 20.05.2006 r.

H. 40 Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów, Wrocław 15 - 18.09.2012r.

I. Dolnośląskie Forum Neurochirurgów, Zieloniec 21.03.2013r.

### **5. Przynależność do towarzystw naukowych**

Od roku 1985 jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów, na przestrzeni lat 1994-2009 pełniłem różne funkcje w zarządzie Oddziału Dolnośląskiego PTNCh, kolejno byłem przewodniczącym komisji rewizyjnej, skarbnikiem i członkiem zarządu. W kadencji 2009-2012 pełniłem funkcję przewodniczącego Oddziału Dolnośląskiego PTNCh. W roku 2013 zostałem ponownie wybrany na następną trzyletnią kadencję. Jako przedstawiciel Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów brałem udział w komisjach konkursów na stanowisko ordynatora oddziałów neurochirurgii w Szpitalu im. Sokołowskiego w Wałbrzychu, Szpitala Miejskiego w Legnicy i Szpitala im. Tadeusza Marciniaka we Wrocławiu.

### **VIII. Szkolenie zawodowe**

Zarówno w okresie szkolenia specjalizacyjnego jak i w następnych latach doskonaliłem swoje umiejętności zawodowe, lekarza neurochirurga, na licznych stażach i kursach w kraju i za granicą. Do najważniejszych z nich należą:

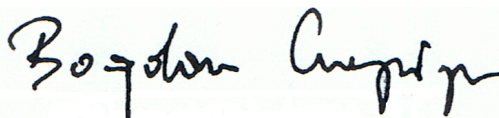
1. Kompletny cykl kształcenia organizowany przez Europejskie Stowarzyszenie Towarzystw Neurochirurgicznych (EANS), kursy we Wrocławiu 1987, Amsterdamie 1988, Rostoku 1989, Saragossie 1990
2. Pobyt szkoleniowy w Oddziale Neurochirurgii Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco, USA, wrzesień-październik 1987
3. Kursy Światowej Federacji Towarzystw Neurochirurgicznych (WFNS) w Hanowerze, cztery kursy w latach 1993; 1997; 1998 i 2004
4. Kurs Technik Mikrochirurgicznych organizowany przez CMKP nr kursu 93128-14-II, 1993
5. Kurs „Endoskopowe metody leczenia schorzeń wewnątrzczaszkowych”, organizator Akademia Zabiegów Małoinwazyjnych, nr kursu 74/2006. Katowice, 2006
6. „Workshop on endoscopic transnasal approaches to the skull base” Trier, Niemcy, 2008
7. „Praktyczne zastosowanie implantów DERO w leczeniu operacyjnym kręgosłupa”, Zakopane, 16 - 22.05.1999

8. „Balloon kyphoplasty surgeon training program” Leiden, Holandia, 2008
9. „Nu-nec the new method cervical spine discectomy” Newcastle, Wielka Brytania, 2012

### **IX. Nagrody i odznaczenia**

W okresie mojej pracy zawodowej otrzymałem następujące nagrody i odznaczenia:

1. Nagroda zespołowa JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu „Za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej, nagroda przyznana za praktyczne zastosowanie oryginalnego systemu monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego” 1995 r.
2. Nagroda zespołowa Ministra Zdrowia za publikację „The olfactory bulb and olfactory mucosa obtained from human cadaver donors as a source of olfactory ensheathing cells”. (Glia Vol. 54 no. 6; 557-565, IF = 5,013) 2007 r.
3. Nagrody jubileuszowe JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za 20 i 25 lat pracy
4. Srebrny Medal za Długoletnią Służbę, 2012 r.



Wrocław, 21 września 2013r.

.....