

Prof. zw. dr hab. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii
Wojskowy Instytut Medyczny
00 – 909 Warszawa ul Szaserów 128

Warszawa dn.10.05.2017 r.

OCENA

Rozprawy doktorskiej

Lek. Katarzyny Kubiak - Balcerewicz

„Perfuzyjna tomografia komputerowa mózgu w diagnostyce przyczyn
ostrych ogniskowych objawów neurologicznych:
udar niedokrwienny vs. napady padaczkowe”

przedstawionej Radzie Naukowej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

w Warszawie

Udary mózgu i napady padaczkowe są najczęstszymi stanami nagłymi w neurologii. W praktyce klinicznej w przypadku występowania u chorego niedowładu połowiczego lub ogniskowych objawów ubytkowych w pierwszych godzinach po napadzie drgawkowym nie możemy jednoznacznie stwierdzić ich pochodzenia. Problem ten jest niezmiernie istotny z uwagi na możliwe odmienności w terapii i poszerzenia diagnostyki u chorego. Pozostaje wciąż dyskutowany w piśmiennictwie i jak dotychczas nie wypracowano jednoznacznych rekomendacji, przez co nadal decydujące znaczenie ma doświadczenie lekarskie i wnikliwa obserwacja chorego. Temat rozprawy doktorskiej jest unikalny w piśmiennictwie krajowym. Poświęcono mu jedynie pojedyncze opracowania, najczęściej przeglądowe, co dobitnie świadczy o skali trudności problemu. Z tego też powodu podjęcie przez doktorantkę badań

oceniających zależności pomiędzy tymi chorobami jest istotne z naukowego punktu widzenia. Podkreślić tu należy, że zaplanowana i przeprowadzona praca badawcza wykonana została w ośrodku o wieloletniej i uznanej pozycji w dziedzinie epileptologii. Z tym większą przyjemnością podjąłem się oceny dysertacji.

Oceniana rozprawa doktorska ma układ typowy. Zawiera łącznie 122 strony, w tym 7 rycin i 11 tabel oraz 5 załączników. Cytowanych jest 228 pozycji z piśmiennictwa, z czego zdecydowana większość pochodzi z ostatnich lat. W części zatytułowanej „Wstęp” doktorantka szczegółowo podaje dane epidemiologiczne dotyczące udaru mózgu, patomechanizmu powstawania, znaczenia badań neuroobrazowych i elektrofizjologicznych oraz metod jego leczenia. Podkreśla przy tym, że we wczesnym okresie udaru niedokrwiennego mózgu pomimo licznych badań nie znaleziono żadnych wskaźników biochemicznych, które ułatwiły by szybkie i pewne rozpoznanie udaru. Jest to możliwe dopiero po ujawnieniu się ogniska niedokrwiennego w badaniu neuroobrazowym, co następuje dopiero po kilku godzinach od wystąpienia objawów klinicznych. Najnowsze techniki badawcze z zastosowaniem oceny restrykcji dyfuzji w rezonansie magnetycznym ułatwiają ujawnienie świeżych zmian niedokrwiennych nawet po kilku minutach, jednak nie zawsze jest to możliwe do przeprowadzenia. Dotyczy to również zagadnień związanych z napadem padaczkowym nie związanym z niedokrwieniem mózgu. Wiadomo bowiem, że po napadzie padaczkowym u części chorych obserwuje się restrykcję dyfuzji w badaniu rezonansem magnetycznym. Nasuwające się przy tym wątpliwości mogą zadecydować o zaniechaniu leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu i bezpośrednio wpłynąć niekorzystnie na losy chorego. W tej części rozprawy doktorantka omawia także występowanie ogniskowych objawów neurologicznych występujących w przebiegu napadów padaczkowych takich jak niedowład Todda, przemijająca afazja, mutyzm amnezja i inne. Przedstawia również podstawy teoretyczne i techniki badania z zastosowaniem tomografii komputerowej mózgu zwłaszcza znaczenie perfuzyjnej tomografii komputerowej mózgu w ostrym okresie niedokrwienia mózgu i w napadach padaczkowych. W tej części doktorantka analizuje znaczenie badania elektroencefalograficznego w diagnostyce udaru niedokrwiennego mózgu i napadów padaczkowych. Ta część rozprawy została starannie opracowana pod względem merytorycznym, a przedstawiony stan wiedzy oparty na najnowszym piśmiennictwie światowym co czyni, że nie mam do niej zastrzeżeń.

W rozdziale „Założenia i cele pracy” autorka wysunęła cele zaplanowanych przez siebie badań. Postawiony został on jasno i precyzyjnie. Doktorantka podjęła się zbadać

różnice w hipoperfuzji występującej po napadzie padaczkowym i w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu. Ponadto zróżnicować występowanie hipoperfuzji w przebiegu napadu/stanu padaczkowego od zespołu perfuzji luksusowej w początkowym okresie udaru niedokrwiennego mózgu. Kolejnym założeniem badawczym było stwierdzenie, że występuje zjawisko heterogenności zaburzeń perfuzji mózgowej – zarówno w trakcie napadu jak i po napadzie padaczkowym możemy odnotować występowanie hipo- i hiperperfuzji w różnej konfiguracji lokalizacyjnej z ogniskiem padaczkowym. Także w udarze niedokrwiennym mózgu zmiany w perfuzji mogą występować poza ogniskiem niedokrwiennym. Doktorantka założyła przy tym, że do lepszej oceny zjawiska hipoperfuzji będą służyły wartości względne odnoszące się do analogicznego obszaru mózgu w półkuli przeciwległej. Stwierdziła przy tym, że w piśmiennictwie tematu nie ma badań prospektywnych oceniających wartość diagnostyczną badania perfuzji metodą tomografii komputerowej w grupie chorych z ostro występującymi objawami ogniskowego uszkodzenia mózgu pod kątem różnicowania pomiędzy napadem padaczkowym, a udarem niedokrwiennym mózgu.

Mając powyższe na uwadze doktorantka wysunęła dwa zasadnicze cele badawcze. Po pierwsze określenie czy badanie perfuzji metodą tomografii komputerowej może różnicować te dwa analizowane stany chorobowe. Po drugie wskazanie parametrów badania perfuzji metodą tomografii komputerowej mogących mieć wartość różnicującą. W analizie różnicowej autorka dysertacji postanowiła uwzględnić uzyskane od chorych wyniki badania elektroencefalograficznego mózgu oraz stan kliniczny chorych w chwili zachorowania oceniany w skali NIHSS. Cel pracy jest zatem jasny i ciekawy z naukowego punktu widzenia. Do badania kwalifikowano chorych hospitalizowanych w Klinice Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie. Badaniem objęto łącznie 73 osoby w tym 34 mężczyzn i 39 kobiet. Przy czym z analizy wyłączono 14 osób z powodu niemożności miarodajnej interpretacji wyników. W sumie analizie poddano 59 osób w tym 23 chorych z udarem i 15 chorych z objawami ogniskowymi w przebiegu napadów padaczkowych. Grupę odniesienia stanowiło 21 osób cierpiących z powodu bólów głowy. Dane demograficzne badanej grupy zawarte zostały w załączniku 5. Wydaje mi się, że ze względu na przejrzystość pracy powinny być one zamieszczone w tabeli wraz z podziałem na wiek i płeć na początku rozdziału. Grupa chorych z udarem mózgu podzielona została na trzy podgrupy: osoby z ogniskowymi objawami neurologicznymi w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu, osoby doznające udaru pnia mózgu oraz osoby z udarem półkulowym z towarzyszącymi napadami padaczkowymi. Dwie ostatnie grupy chorych były nieliczne - miały tylko po trzech chorych.

Z tego powodu wyciąganie wniosków z uzyskanych wyników jest niepewne i słusznie doktorantka nie włączyła tych badanych do analizy.

Grupę drugą stanowiło 15 chorych z ogniskowymi objawami neurologicznymi w przebiegu napadów padaczkowych oraz stan po napadzie padaczkowym z objawami ruchowymi. W sumie analizie statystycznej poddanych zostało 29 osób. Analiza porównawcza obu grup w zależności od wieku, płci, stanu chorych ocenianego w punktowej skali NIHSS oraz skali EEG nie różniły się istotnie statystycznie.

W grupie odniesienia było 21 osób z bólami głowy. Doktorantka nie podaje danych dotyczących tej grupy chorych – zwłaszcza rodzaju bólu głowy i wyników badania perfuzyjnego mózgu. Domniemam, że były to osoby z pierwotnymi bólami głowy zgłaszające się z tego powodu do szpitala. Jakkolwiek grupa ta nie była poddana analizie porównawczej tym nie mniej wyniki badania powinny być zawarte w rozprawie. Kwestię tą proszę by doktorantka uściśliła podczas publicznej obrony rozprawy.

Istniejący stan wiedzy w zakresie badanego zagadnienia przedstawiony został w dyskusji. W oparciu o dane zawarte w rozdziale „Wyniki” doktorantka umiejętnie ocenia badania własne w świetle doniesień innych autorów. Zostały one logicznie uzasadnione. Dane z piśmiennictwa cytowane są poprawnie. Zwraca uwagę znaczna liczba pozycji z ostatnich kilku lat, zwłaszcza autorów krajowych, co wskazuje, że doktorantka dobrze zaznajomiła się z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi opracowywanego zagadnienia.

Praca zakończona została czterema wnioskami, które odpowiadają postawionym sobie celom badawczym. Doktorantka wykazała, że perfuzyjna tomografia komputerowa jest narzędziem badawczym pomocnym w różnicowaniu udaru niedokrwiennego mózgu i napadów padaczkowych jako przyczyny ogniskowych objawów neurologicznych występujących u chorych w pierwszych godzinach od zachorowania. Parametrem różnicującym jest zwłaszcza czas do osiągnięcia szczytu amplitudy (parametr TTP), którego względna symetria była cechą chorych z objawami neurologicznymi powstałymi po napadach padaczkowych. Przy czym parametr ten był różnicujący jedynie w rejonie bocznej części rejonu unaczynienia tętnicy mózgu środkowej. Doktorantka w przeprowadzonych eksploracjach nie stwierdziła u badanych istotnych różnic w badaniu perfuzji z zastosowaniem tomografii komputerowej w przepływie krwi w obrębie jąder podkorowych mózgu. Równocześnie nie potwierdziła obserwacji płynących z dotychczasowych badań, że nasilenie asymetrii przepływu w obrębie parametrów CBF i CBV mogą mieć wartość

różnicującą w takich przypadkach. Wartości takich nie miały również wyniki badania EEG i oceny funkcjonalnej z zastosowaniem skali NIHSS.

Rozprawa przygotowana jest sumiennie i starannie, w logiczny sposób prowadzona jest myśl przewodnia badań i analiza wyników. W omówieniu wyników badań i ich interpretacji zwraca uwagę znaczna liczba cytowanych pozycji z ostatnich kilku lat, co wskazuje, że autorka dobrze zaznajomiła się z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi opracowywanego przez siebie tematu.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi samodzielny oryginalny dorobek naukowy i w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określonym w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2013 roku *o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarz Katarzyny Kubiak - Balcerewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. zw. dr hab. med. Adam Stępień