

Recenzja pracy doktorskiej

Lek med. Jacka Mądrego

Wpływ niewielkiego uszkodzenia przyśrodkowego płata skroniowego widocznego w pozytonowej tomografii emisyjnej na nasilenie zaburzeń poznawczych i przebieg padaczki

Przedmiotem niniejszej recenzji jest praca doktorska, której celem było zbadanie wpływu hypometabolizmu 18F-FDG w przyśrodkowym płacie skroniowym na funkcje poznawcze u pacjentów z padaczką o umiarkowanym lub łagodnym przebiegu. Autor postawił sobie ambitny cel: wykazanie subtelnych różnic w funkcjach poznawczych u pacjentów z widocznym hypometabolizmem w porównaniu do pacjentów bez takich zmian, a także przeprowadzenie wszechstronnej analizy neuropsychologicznej w tej grupie chorych. Poniżej przedstawiam ocenę pracy, uwzględniając jej mocne i słabe strony oraz wpływ na dziedzinę badań nad padaczką.

Podjęta w pracy tematyka jest z pewnością istotna z perspektywy zrozumienia mechanizmów zaburzeń poznawczych i ich związku z padaczką płata skroniowego. Wykorzystanie neuroobrazowania i testów neuropsychologicznych do analizy funkcji przyśrodkowego płata skroniowego może dostarczyć cennych danych klinicznych. Połączenie zaś badań obrazowych i neuropsychologicznych z danymi medycznymi mogłoby w założeniu pozwolić na szerszą perspektywę analizy wpływu padaczki na funkcje poznawcze. To interdyscyplinarne podejście jest mocną stroną pracy. Autor zastosował szerokie spektrum testów neuropsychologicznych, które pozwalają na ocenę wszystkich podstawowych funkcji poznawczych, w tym uwagi, pamięci wzrokowej i słownej, uczenia się oraz funkcji wykonawczych.

Przedstawiona mi do oceny praca ma strukturę klasycznej dysertacji naukowej. Liczy 168 stron i podzielona została na rozdziały: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki badań, omówienie wyników i dyskusja, wnioski (streszczenie w polskim i angielskim języku oraz piśmiennictwo (liczące wprawdzie 183 pozycje, ale spis literatury nie jest bardzo aktualny; najnowsze pozycje są z roku 2018). Doktorant zamieścił spis wykresów i tabel w rozbięciu na podrozdziały. Wyniki badań przedstawił w postaci wykresów i tabel, które pokazują w

większości nieistotne dane statystyczne Wykaz stosowanych skrótów został umieszczony na początku prac

Po wnikliwej analizie przedstawionego badania, należy zauważyć, że istotne ograniczenia metodologiczne i interpretacyjne znacząco wpływają na wartość merytoryczną i naukową tego opracowania.

Poniżej przedstawiam szczegółowe uwagi dotyczące kluczowych niedociągnięć badania oraz obszarów wymagających poprawy.

1. Brak odpowiedniej liczebności grup badawczych

Próba badawcza opiera się na analizie dwóch grup o bardzo małej liczebności (15 i 16 osób). Jest ona niewystarczająca do formułowania wiarygodnych wniosków. Dodatkowy podział na mniejsze podgrupy jeszcze bardziej ogranicza moc statystyczną analiz. Liczebność próby jest szczególnie problematyczna w kontekście stosunkowo subtelnych różnic między grupami (np. w wynikach neuropsychologicznych czy obrazowania), gdzie większa próba mogłaby dostarczyć bardziej wiarygodnych wyników statystycznych.

2. Niedostosowanie technologii badawczej

Badania MRI zostały wykonane przy użyciu aparatu o mocy 1,5 Tesli, który może nie być wystarczająco precyzyjny, aby uwidocznć drobne zmiany strukturalne w przyszłokowym płacie skroniowym. W dzisiejszych standardach badania tego typu powinny być wykonywane przy użyciu aparatów o mocy co najmniej 3T, które zapewniają wyższą rozdzielczość i lepsze odwzorowanie subtelnych zmian anatomicznych. Co powinno być bardzo wyraźnie podkreślone przez autora. W metodzie nie podano protokołu badawczego i nie wskazano metody oceny obrazu.

3. Niejasny dobór i podział pacjentów

Podział pacjentów na grupy „z hypometabolizmem” i „bez hypometabolizmu” na podstawie badania PET/CT głowy nie został szczegółowo opisany. Brakuje precyzyjnych kryteriów diagnostycznych, które decydowały o zakwalifikowaniu do danej grupy, co budzi wątpliwości co do spójności i rzetelności danych. Nie została opisana procedura badania PET. Badanie PET/CT w fazie międzynapadowej dostarcza ważnych danych, ale samo w sobie nie pozwala jednoznacznie określić przyczyny zaburzeń poznawczych ani ich związku z padaczką.

4. Ograniczenia wynikające z badań neuropsychologicznych

Podział wyników neuropsychologicznych na kategorie „zaburzenia poznawcze”, „łagodny deficyt” i „bez deficytu” został określony jako „umowny”. Taki subiektywny podział nie pozwala na jednoznaczne wyciągnięcie wniosków i jest mało wiarygodny z naukowego punktu widzenia. Testy i podtesty zostały odpowiednio przypisane do odpowiednich domen funkcji poznawczych, a system oceny końcowej, łączący różne aspekty pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych, jest poprawny i uzasadniony. Niemniej jednak, warto zachować ostrożność przy sumowaniu wyników z różnych testów, szczególnie jeśli chodzi o różnice w trudności i zakresie ocenianych funkcji. Dodatkowo, ważne jest wyjaśnienie, czym dokładnie różni się „łagodny deficyt” w tej pracy od MCI, aby uniknąć nieporozumień. Pominięto również analizę wpływu poszczególnych leków przeciwpadaczkowych na wyniki neuropsychologiczne

5. Ograniczenia wynikające z opisu badania EEG

Brak wskazania, czy stosowano standardowy montaż 10-20

Pięciostopniowa skala oceny patologii w zapisie EEG jest niejasna – brak szczegółowego uzasadnienia dla zastosowania takiej klasyfikacji oraz informacji o jej walidacji w podobnych badaniach. Pięciostopniowa skala oceny zmian w zapisie EEG jest arbitralna i może być podatna na błędy subiektywne: Nie ma jasnych kryteriów, jak dokładnie klasyfikowano zmiany w poszczególnych stopniach. Skala nie odnosi się do częstotliwości, amplitudy, ani czasu trwania wyładowań patologicznych, które są istotnymi parametrami w analizie zapisu EEG. Opis uogólnienia zmian na odprowadzenia pozaskroniowe jest zbyt uproszczony. Nie wiadomo, czy zmiany te były trwałe, przejściowe, czy związane z artefaktami. Nie wyjaśniono, jak zmiany w EEG korelują z wynikami neuropsychologicznymi czy metabolizmem obserwowanym w PET/CT. Podział zmian na ubytkowe i podrażnieniowe nie jest szeroko stosowany w literaturze EEG i może być niejasny dla czytelnika. Nie podano, jak kategoryzowano te zmiany ani jak je interpretowano w kontekście klinicznym.

6. Analiza częstotliwości napadów

Ocena dotyczyła tylko jednego punktu czasowego i została przeprowadzona w ostatnim roku, choć warto rozważyć uwzględnienie dodatkowych wskaźników, takich jak przede wszystkim rodzaj napadów czy odpowiedź na leczenie. Wydaje się, że długość trwania

choroby i wiek zachorowania mogą być istotnymi czynnikami w rozwoju zaburzeń poznawczych, co sugeruje potrzebę dokładniejszego uwzględnienia tych zmiennych w analizie. Obecny podział częstości napadów może prowadzić do niejasności i nakładania się przedziałów, zwłaszcza jeśli chodzi o pacjentów z napadami występującymi kilka razy w tygodniu. Warto rozważyć bardziej precyzyjne określenie granic przedziałów, aby poprawić klarowność klasyfikacji pacjentów. Ponadto określenie lateralizacji napadów jako „niewielka lateralizacja jednostronna” jest mało precyzyjne. Nie jest jasne, na jakiej podstawie dokonano tego stwierdzenia i czy uwzględniono różnice między pacjentami z dominacją lewej lub prawej półkuli.

7. Zbyt szerokie założenia badawcze

Celem pracy było wykazanie związku między subtelnymi zmianami metabolicznymi w przyśrodkowym płacie skroniowym, a nasileniem zaburzeń poznawczych oraz przebiegiem padaczki. Jednakże przedstawione dane, z uwagi na wymienione ograniczenia nie pozwalają na realizację tak ambitnych celów. W szczególności brakuje jednoznacznych dowodów na związek przyczynowo-skutkowy.

Praca pokazuje, że nawet niewielkie zmiany metaboliczne widoczne w badaniu PET/CT mogą prowadzić do istotnych zaburzeń poznawczych, mimo braku wyraźnych zmian w MRI. Podkreślono, że PET/CT jest bardziej czułym narzędziem diagnostycznym niż MRI, ale powinno być stosowane jako badanie uzupełniające. Wyniki sugerują, że zmiany funkcjonalne mogą wyprzedzać zmiany strukturalne, co ma istotne znaczenie dla wczesnej diagnostyki i terapii. Badanie PET/CT oraz wyniki neuropsychologiczne wskazują na znaczący wpływ zmian w przyśrodkowym płacie skroniowym na funkcje poznawcze, szczególnie pamięć i uczenie się, co jest zgodne z patofizjologią padaczki skroniowej. Zmiany te są jednak stosunkowo niewielkie i mogą nie być wystarczająco jednoznaczne w kontekście strukturalnych uszkodzeń. Badanie PET/CT wykazało większą czułość niż MRI w identyfikacji zmian metabolicznych w przyśrodkowym płacie skroniowym, co sugeruje, że powinno być ono stosowane jako uzupełnienie diagnostyki, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi o nieznannej etiologii.

Wyniki wskazują również na pewne kontrowersje związane z metodologią badania, próbą badawczą oraz potencjalnymi czynnikami zewnętrznymi, które mogą wpływać na wyniki.

Zauważono, że różnice w wielkości uszkodzenia strukturalnego przyśrodkowego płata skroniowego były minimalne, co może rodzić pytanie o to, jak istotne w rzeczywistości są te zmiany w kontekście funkcji poznawczych. Wspomniano o niewielkich różnicach w wynikach między MRI a PET/CT, a także o tym, że w drugiej podgrupie zmiany były widoczne dopiero w kolejnym badaniu PET/CT. To może sugerować, że tempo progresji zmian jest powolne i może nie być odpowiednio uchwycone w krótkoterminowych badaniach obrazowych. Choć hipometabolizm ^{18}F -FDG może wskazywać na zmiany związane z padaczką i dysplazją korową, trudno jednoznacznie stwierdzić, czy te zmiany są bezpośrednią przyczyną zaburzeń poznawczych. Zatem dalsze badania mogą być niezbędne, aby wyjaśnić tę zależność. Zmniejszenie wychwytu znacznika ^{18}F -FDG w PET/CT w obszarze przyśrodkowego płata skroniowego może sugerować zmiany takie jak stwardnienie lub dysplazja, ale aby potwierdzić te diagnozy, konieczne są dodatkowe badania, w tym dokładniejsze obrazowanie (np. z zastosowaniem wysokiej rozdzielczości MRI) oraz inne testy diagnostyczne. Zatem w przypadku prawidłowego wyniku MRI, hipometabolizm w PET/CT może wskazywać na funkcjonalne zmiany, które mogą być związane ze stwardnieniem lub dysplazją, ale nie stanowi to jednoznacznej diagnozy. Ta koncepcja pacjentów z mikrouszkodzeniami może stanowić interesujący punkt wyjścia, ale należy traktować go raczej jako hipotezę do dalszych badań, a nie jako ostateczną konkluzję.

W grupach z obniżonym metabolizmem FDG i obecnością stwardnienia w MRI nie odnotowano istotnych różnic w nasileniu przebiegu padaczki. Pacjenci mieli jedynie nieznacznie większe nasilenie napadów, co nie osiągnęło istotności statystycznej. Brak korelacji między nasileniem padaczki a zaburzeniami poznawczymi może wynikać z różnych mechanizmów patofizjologicznych (np. odmiennych szlaków neuronalnych odpowiadających za generowanie napadów i funkcje poznawcze).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w procesach poznawczych, brakuje jednak spójnego uzasadnienia, w jaki sposób niewielki hypometabolizm w przyśrodkowym płacie skroniowym miałby wywoływać tak rozległe zaburzenia poznawcze, w tym zaburzenia uwagi, które są typowe raczej dla uszkodzeń innych struktur mózgu (np. płatów czołowych). Sugerowanie, że w przyszłości zaburzenia uwagi mogą być wczesnym wskaźnikiem deficytów poznawczych w tej grupie pacjentów, pozostaje jedynie spekulacją, nieopartą solidnymi danymi w tej pracy.

Zauważalne różnice w zaburzeniach poznawczych pomiędzy podgrupami zostały przypisane obecności hypometabolizmu w PET/CT lub niewielkim zmianom o charakterze stwardnienia w MRI. Autor jednak nie rozważył alternatywnych przyczyn, takich jak różnice indywidualne (np. rodzaj i dawki leków), które mogły mieć wpływ na wyniki testów neuropsychologicznych.

Zgadzam się oczywiście z pewnego rodzaju znaną konkluzją, że ważne są regularne badania funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką, szczególnie tych z nieprawidłowościami w PET/CT. Uwzględnienie PET/CT w standardach diagnostycznych dla pacjentów z podejrzeniem łagodnej padaczki skroniowej, mogłoby lepiej przewidywać ryzyko zaburzeń poznawczych. Cennym uzupełnieniem byłoby wskazanie jaki test neuropsychologiczny jest najbardziej odpowiedni w grupie pacjentów z łagodnym przebiegiem padaczki.

Dodatkowo zwracam uwagę na kilka istotnych kwestii wymagających poprawy:

Korzystanie z przestarzałego piśmiennictwa: W pracy odwołano się do licznych pozycji literatury, jednak znacząca część cytowanych źródeł jest nieaktualna. Brak odniesienia do najnowszych badań z zakresu neuroobrazowania PET/CT oraz funkcji poznawczych w padaczce z przyśrodkowego płąta skroniowego ogranicza wartość teoretyczną pracy. Artykuł opiera się głównie na źródłach sprzed 2015 roku, pomijając nowsze badania i wytyczne. W 2017 roku Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ILAE) wprowadziła zaktualizowaną klasyfikację napadów padaczkowych, która zastąpiła wcześniejsze systemy. Brak uwzględnienia tych zmian może prowadzić do nieścisłości i dezaktualizacji przedstawionych informacji

Zbyt długi wstęp: Wprowadzenie jest rozbudowane, ale nie dostarcza kluczowych informacji potrzebnych do zrozumienia tematu. Zaleca się skrócenie wstępu i skoncentrowanie się na najważniejszych aspektach, aby lepiej wprowadzić czytelnika w tematykę artykułu. Podział na liczne podgrupy i wielokrotne analizy porównawcze prowadzą do rozproszenia uwagi czytelnika i utrudniają śledzenie toku rozumowania autora. Praca sprawia wrażenie „wszystkoizmu” – próby uwzględnienia zbyt wielu aspektów jednocześnie, co powoduje, że żadna z kwestii nie została wystarczająco dogłębnie przeanalizowana.

Błędy w nazewnictwie napadów padaczkowych: W pracy używane są terminy niezgodne z aktualną klasyfikacją ILAE z 2017 roku. Na przykład, terminy takie jak "napady częściowe

proste" i "napady częściowe złożone" zostały zastąpione odpowiednio przez "napady ogniskowe z zachowaną świadomością" i "napady ogniskowe z zaburzoną świadomością". Niedostosowanie terminologii do obowiązujących standardów może wprowadzać w błąd i utrudniać zrozumienie treści. W tym kontekście zdanie „Wyróżniamy napady nieświadomości, z jednoczesnym znieuruchomieniem - tak zwane napady „wyłączenia”, często z zapatrywaniem się w jeden punkt „, wprowadza olbrzymie zamieszanie, ponieważ w padaczkę z lokalizacją obszaru padaczkorodnego w płacie skroniowym napady są z ogniskowym początkiem i nie występują napady wyłączeń; określenie to sugeruje napady nieświadomości jednoznacznie występujące w padaczkę z uogólnionym początkiem.

Powinno używać się słowa stwardnienie zamiast sklerotyzacja , obszar padaczkorodny a nie ognisko padaczkowe

Podsumowanie:. Praca przedstawia interesujące podejście do analizy funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką, jednakże ograniczenia w metodologii, technologii oraz interpretacji wyników znacząco osłabiają jej wartość naukową. Zastosowanie powyższych rekomendacji w przyszłych badaniach mogłoby znacząco podnieść ich jakość i wiarygodność. Podsumowując, mimo wysiłku włożonego w szczegółową analizę wybranych funkcji poznawczych, ograniczenia metodologiczne i w interpretacji wyników nadal podważają solidność wyciągniętych wniosków. Praca dostarcza ciekawych obserwacji, ale nie spełnia wymagań pozwalających na jednoznaczne potwierdzenie hipotezy głównej. Konieczne byłoby przeprowadzenie badania z większą grupą pacjentów, zastosowanie nowocześniejszych metod obrazowych (MRI 3T, ewentualnie funkcjonalny rezonans) oraz uwzględnienie innych zmiennych mogących mieć wpływ na wyniki. W obecnej formie praca raczej podnosi interesujące pytania, niż dostarcza odpowiedzi

Po wnikliwej analizie tekstu i wyników badań przedstawionych w rozprawie, z przykrością stwierdzam, że praca ta nie spełnia wymagań określonych w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 1668) w zakresie rzetelności naukowej oraz poziomu merytorycznego.

Główne zastrzeżenia obejmują:

- niewystarczającą liczbę badanych pacjentów, co ogranicza moc statystyczną uzyskanych wyników,
- nieaktualną bazę teoretyczną,

- niewystarczające uzasadnienie wniosków w odniesieniu do zgromadzonych danych.

Powyższe uwagi, zgodnie z moją najlepszą wiedzą, uzasadniają przedstawienie Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosku o niedopuszczenie lek. med. Jacka Mądrego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. Mądrego', is located on the right side of the page. The signature is written in a cursive, somewhat stylized script.