

Recenzja pracy doktorskiej

Lek med. Jacek Mądry

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

Wybór tematu pracy jest w pełni uzasadniony. Występowanie zaburzeń poznawczych i/lub zaburzeń emocjonalnych u chorych z padaczką obserwowano już od wielu lat, w tym jak wykazały badania epidemiologiczne zaburzenia te najczęściej są rozpoznawane u chorych z padaczką skroniową. Jednakże pomimo prowadzonych od wielu lat badań do chwili obecnej dokładnie nie wiadomo co jest bezpośrednią przyczyną występowania zaburzenia funkcji poznawczych: częstość napadów?, nieskuteczność stosowanej terapii?, obecność zmian w obrębie części przyśrodkowej płata skroniowego?.

Doktorant badał nie tylko częstość występowania zaburzeń poznawczych w grupie osób dorosłych z padaczką skroniową ale również charakter tych zaburzeń. Celem realizacji tego celu zaplanował wykorzystanie dużej serii testów psychologicznych.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy, prawidłowy układ: streszczenie po polsku i angielsku, wstęp, założenia i cel, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski. Praca obejmuje 168 stron, w tym 12 stron Bibliografii zawierającej spis 183 artykułów opublikowanych w polskich lub anglojęzycznych recenzowanych czasopismach naukowych, ponadto na 26 stronach prezentowane są wyniki badań w postaci wykresów które pokazują niestety w większości nieistotne dane statystyczne oraz dodatkowo 53 strony jako Załączniki w postaci Tabel również w większości z negatywnymi wynikami.

6. Założenie i cele pracy

Głównym celem pracy była ocena częstości występowania zaburzeń funkcji poznawczych w zależności od wyników badania MRI oraz badania PET/CT przy założeniu że nawet niewielkie uszkodzenie przyśrodkowej części płata skroniowego pod postacią sklerotyzacji i/lub objawów hypometabolizmu może być przyczyną występowania zaburzeń funkcji poznawczych. Podstawowym

celem pracy było udowodnienie, że niewielkie uszkodzenie przyśrodkowej części płata skroniowego widoczne tylko w badaniu PET/CT głowy pod postacią zmniejszonego wychwytu znacznika 18F-FDG może mieć znaczący wpływ na nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych.

Kolejnym celem pracy było przeprowadzenie badań neuropsychologicznych w zakresie podstawowych funkcji poznawczych w grupie chorych ze zmianami widocznymi tylko w badaniu PET/CT jak również w grupie ze zmianami w badaniu MRI i PET/CT

Plan badań nie budzi zastrzeżeń, gdyby nie fakt, że Doktorant zaplanował porównanie wyników badania MRI, które wykonywano aparatem 1,5 T. Aparat ten jest mniej precyzyjny niż aparaty MRI 3.0 T stosowane obecnie. Prawdopodobnie w okresie gdy Doktorant prowadził badania, a piśmiennictwo wskazuje, że były one wykonywane przed 2018 rokiem, dostępność do aparatów MRI 3.0 T była ograniczona.

Drugim zasadniczym problemem jest liczebność badanej grupy chorych. Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania tylko 31 chorych, którzy zostali podzieleni na 2 grupy:

- 1sza grupa obejmowała 15 pacjentów, którzy mieli obniżony metabolizm w badaniu PET/CT w tym u 5ciu badaniem MRI stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w przyśrodkowej części płata skroniowego,
- 2gą grupę stanowiło 16 pacjentów bez zauważalnego obniżenia metabolizmu w przyśrodkowej części płata skroniowego, którzy, jak zaznacza Doktorant mogli mieć bardzo niewielką ogniskową korową dysplazję. co wskazuje, że badane grupy chorych były nie tylko małe oraz również niejednorodne.

Podsumowanie, główne zastrzeżenia:

1. Liczebność analizowanych grup jest bardzo mała co powoduje, że uzyskane wyniki trudno traktować jako istotne statystycznie,
2. Doktorant powinien uaktualnić Piśmiennictwo, które w obecnej wersji obejmuje tylko artykuły opublikowane do 2018 roku
3. Przy opisie badanych grup chorych Doktorant podaje dane których rozpiętość jest bardzo szeroka:
 - wiek badanej grupy chorych waha się w granicach 19 – 75 lat (warto dodać przynajmniej średnią wieku lub medianę,
 - czas trwania padaczki (od 1 – 10 lat u 5 chorych, od 11 – 20 lat u 16

chorych i u 10 chorych powyżej 20 lat. Czyli jest dominacja chorych u których napady padaczkowe występowały od wielu lat (*może warto napisać średnią*),

4. Autor pisze też że w badanej grupie u niektórych chorych napady występowały od dzieciństwa (ta grupa wymagałaby bardziej szczegółowego opisu czy to były drgawki gorączkowe, a może padaczka genetycznie uwarunkowana (te przypadki powinny być wyjaśnione))

5. Opis kliniczny rodzaju napadów nie jest zgodny z aktualnie obowiązującą klasyfikacją – autor często używa określenia napady nieświadomości zamiast napady częściowe złożone czyli napady ogniskowe które występowały w połączeniu z zaburzeniami świadomości. W świetle powszechnie uznawanej klasyfikacji napadów. Napady nieświadomości są to napady pierwotnie uogólnione. Natomiast napady skroniowe są napadami ogniskowymi które mogą przebiegać z zaburzeniami świadomości. Z punktu widzenia patofizjologii stanowi to zasadniczą różnicę. W założeniu tak jak pisze Doktorant wszyscy chorzy mieli rozpoznaną Padaczkę Skroniową w oparciu o semiologię napadów oraz badanie EEG (zwraca uwagę moim zdaniem zbyt marginalne potraktowanie badania EEG).

6. W dyskusji przede wszystkim należy omówić i porównać uzyskane wyniki z wynikami innych badań w oparciu o publikacje z ostatnich 5- 6 lat. A jeżeli podobnych badań nie było to należy podkreślić znaczenie swoich wyników w porównaniu do innych badań.

7. Wnioski powinny być skorygowane, zwłaszcza 1szy wniosek. Badanie PET/CT głowy jest znacznie czulszym badaniem w wykrywaniu niewielkiej patologii w przyśrodkowym płacie skroniowym niż badanie MRI głowy. Ten wniosek należy skreślić gdyż badanie MRI były wykonywane aparatem 1.5 T, który jest mniej czuły niż powszechnie używane obecnie aparaty 3.0 T. Taki wniosek mógłby być bardzo ciekawy gdyby Doktorant porównał wyniki badania aparatem 3.0T vs. badanie PET/CT

Wydaje mi się że uzyskane wyniki pozwalają ewentualnie na następujące wnioski:

- 1.. Analiza badanej grupy potwierdza, że zaburzenia poznawcze współistnieją z padaczką z przyśrodkowego płata skroniowego.
- 2.. W grupie pacjentów z padaczką skroniową zaburzenia poznawcze są wyraźnie większe u chorych ze zmianami strukturalnymi w obrębie przyśrodkowej części płata skroniowego i niewielkim czy umiarkowanym hypometabolizmem w badaniu PET w porównaniu do grupy chorych u których nie stwierdza się tych zmian.
3. Pacjenci u których stwierdzono tylko zmniejszenie wychwyty znacznika 18F-FDG, przy prawidłowym wyniku badania MRI mogą mieć zaburzenia poznawcze, co oznacza, że nawet niewielkie uszkodzenie strukturalne przyśrodkowej części płata skroniowego mogące odpowiadać sklerotyzacji powoduje wyraźnie większy deficyt poznawczy.
4. W grupie pacjentów z padaczką z przyśrodkowej części płata skroniowego bez odchyień w badaniu MRI głowy i w badaniu PET/CT też mogą występować nieznaczne, wybiórcze zaburzenia poznawcze.

Jedynym interesującym wynikiem jest fakt, że przeprowadzona analiza wykazała istotną przydatność testów psychologicznych (BAD i CVLT) w zakresie zaburzeń pamięci zarówno wzrokowej jak i słownej u pacjentów z objawami hypometabolizmu w badaniu PET/CT. Szkoda, że Doktorant nie porównał w tym zakresie swoich wyników z wynikami innych badań.

Natomiast wniosek dotyczący tzw. łagodnej padaczki z płata skroniowego, (benign mesial temporal lobe epilepsy), w której tak jak pisze autor u prawie 40% pacjentów występuje sklerotyzacja znaleziona w badaniu MRI głowy czyli dość znaczne uszkodzenie w/w struktur mózgu, a u chorych nie stwierdza się zauważalnych zaburzeń poznawczych należy skreślić gdyż termin łagodna padaczka skroniowa nie jest obecnie stosowany.

Uważam, że wartość poznawcza i praktyczna pracy jest ograniczona. Tabele pokazują tylko dane cyfrowe które nie pozwalają na postawienie określonych wniosków. gdyż przy tak małej liczebności badanych grup nie są one istotne statystycznie. To samo dotyczy Rycin. .

Podsumowanie

Praca nie wnosi istotnych nowych elementów poznawczych. Fakt występowania zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z padaczką skroniową jest powszechnie znany. Szczególnie zwraca uwagę brak aktualnego piśmiennictwa co powoduje, że dyskusja jest merytorycznie nie aktualna. Analiza danych ze względu na małą liczebność badanej grupy chorych nie wykazała wpływu badanych czynników. Wniosek, że badanie PET jest bardziej czułą metodą niż MRI jest nieprawidłowy i może być traktowany tylko jako ostrzeżenie że w diagnostyce należy stosować aparaty MRI 3.0 T.

W tej sytuacji uważam, że przedstawiona do oceny Rozprawa Doktorska nie odpowiada warunkom określonym w art.187 ust. 1 -4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce Dz. U z 2021poz.1668