

# RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych  
lek. med. Katarzyny Kurczych pt. „Wartość prognostyczna  
ruchowych potencjałów wywołanych w ocenie powrotu  
funkcji ruchowych kończyny górnej i stanu funkcjonalnego  
chorych w ostrej fazie udaru mózgu”.

Udar mózgu, będąc drugą przyczyną śmierci na świecie i główną przyczyną trwałego kalectwa i niesprawności w populacji ludzi dorosłych, powoduje poważne skutki społeczne i ekonomiczne w skali globalnej

Według danych WHO na świecie w ciągu roku na udar mózgu zapada ok. 15 milionów osób i jest on przyczyną śmierci u 5,5 miliona osób rocznie. Wśród 1 mln osób zapadających na udar każdego roku w Europie, ginie aż 1/3, a 1/3 dotyka trwała niesprawność. Ponadto przebycie udaru mózgu niesie ze sobą wysokie ryzyko wystąpienia trwałej niesprawności, depresji, otępienia, i padaczki poudarowej.

W Polsce zapadalność na udar mózgu wynosi 175/100000 mężczyzn i 125/100000 kobiet. Rocznie rejestruje się ok. 75 tys. nowych zachorowań. Według danych z rejestru Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru mózgu, u 44,2-74,7% pacjentów stwierdzono zły wynik leczenia, który był definiowany jako >2 pkt w skali Rankin przy wypisie lub zgon w trakcie pobytu w szpitalu. Skalę problemu zwiększa fakt, że ryzyko ponownego incydentu w ostrym okresie udaru wynosi 2-4 %, w pierwszym roku 10-20%, a w ciągu pięciu lat po udarze udar nawrotowy stwierdzano u 42% mężczyzn i 24% kobiet.

W ostatnich kilku dekadach w wielu krajach Zachodniej Europy, w Stanach Zjednoczonych Ameryki, a także w Polsce obserwuje się spadek umieralności z powodu udaru mózgu. Badania wskazują, że jest to spowodowane głównie zmniejszeniem współczynnika śmiertelności niż spadkiem zapadalności. Najnowsze wskaźniki śmiertelności 30-dniowej i rocznej wynoszą w Polsce odpowiednio 14,9% i 33,1 %.

W krajach rozwiniętych udar mózgu staje się chorobą o mniejszej śmiertelności, mniej okaleczającą, ale nie mniej częstą niż przed laty. Ponadto w wyniku jego następstw, więcej niż połowa chorych po przebytym udarze mózgu staje się zależna od osób drugich w codziennym funkcjonowaniu.

Sukcesywne wydłużanie się życia przy wciąż wysokiej zapadalności na udar prognozuje to, że w przyszłości udar mózgu może stać się chorobą o większym zasięgu niż w chwili obecnej. Szacuje się, że w 2020 roku zaburzenia krążenia mózgowego i choroba niedokrwienna serca będą dominującymi przyczynami

pogorszenia stanu zdrowia. Dlatego niezmiernie ważne są badania dotyczące zarówno przyczyn udaru, mechanizmów wpływających na przebieg, jak i profilaktyki oraz leczenia tego schorzenia.

Najczęściej występującym typem udaru mózgu, stanowiącym 85% wszystkich przypadków, jest udar niedokrwienny. Pozostała część -15%, to udary krwotoczne, do których zalicza się krwotoki śródmózgowe (10% udarów) i krwawienia podpajeczynówkowe (5% wszystkich udarów).

Wykazano, że wśród analizowanych czynników, które przyczyniają się do gorszego przebiegu udaru mózgu u chorych leczonych w Polsce, największe znaczenie mają: zły stan ogólny chorego, obciążenie chorobami serca, niedostateczna profilaktyka i rehabilitacja.

Inne parametry źle rokujące, to rozległe ognisko niedokrwienne, obecne zaburzenia świadomości, nieuregulowane ciśnienie tętnicze -zarówno wartości zbyt wysokie, jak i za niskie oraz znaczne oraz nagłe spadki ciśnienia tętniczego, przyczyniają się do gorszego przebiegu udaru.

Do czynników negatywnie wpływających na dynamikę udaru należą też: hiperglikemia, obniżony poziom trójiodotyroniny, podniesione parametry zapalne oraz podwyższona temperatura ciała.

Informacje zawarte powyżej w znaczący sposób wpływają na przebieg i skuteczność leczenia udarów mózgu. Żaden jednak z tych parametrów nie jest wiarygodnym prognostykiem przebiegu udaru mózgu, a tym bardziej nie ma czynnika, który by w sposób liniowy prognozowałby przebieg udaru mózgu

Poszukiwanie takich wskaźników trwają i dlatego z niezwykłym zaciekawieniem pochyliłem się na dysertację lek. med. Katarzyny Kurczych pt. „Wartość prognostyczna ruchowych potencjałów wywołanych w ocenie powrotu funkcji ruchowych kończyny górnej i stanu funkcjonalnego chorych w ostrej fazie udaru mózgu” w której spodziewałem się znaleźć odpowiedź na nurtujące każdego klinicystę pytanie, czy można przewidzieć przebieg kliniczny udaru mózgu, a tak naprawdę jego ewolucję w czasie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została napisana na 129 stronach maszynopisu. Zawiera 20 ponumerowanych, często wielostronicowych tabel. Układ pracy jest typowy.

Praca została podzielona na sześć ponumerowanych części. Ponadto zawiera streszczenie, wykaz tabel i bibliografię - nie wymaga komentarza.

Część pierwsza to obszerny wstęp, w którym autorka zawarła wiele cennych informacji dotyczących przede wszystkim podstawowych wiadomości o udarze mózgu stymulacji układu nerwowego, czynnika neurotroficznego jakim jest BDNF ( Brain Derived Neurotropic Factor) oraz skal oceny stopnia niedowładu dotyczących udaru mózgu.

W części dotyczącej udaru mózgu autorka skupiła się głównie na czynnikach predykcyjnych odzyskiwania funkcji po udarze mózgu zwracając uwagę na postępy w neuroobrazowaniu a także zwracając uwagę na rolę czynnika neurotroficznego w procesach naprawczych. Wydaje się że wartym podkreślenia

jest fakt dotyczący ważnej roli badania jakim jest traktografia rezonansu magnetycznego w ocenie i prognozowaniu przebiegu także udaru mózgu, o którym nie wspomniała autorka w części dotyczącej neuroobrazowania.

Bardzo obszerna część dotycząca stymulacji układu nerwowego zasługuje na szczególną uwagę. To profesjonalnie przekazane informacje dotyczące przezczaszkowej stymulacji elektrycznej a szczególnie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej z opisem podstaw fizjologicznych zasad działania i konstrukcji cewek do stymulacji, technik badania oraz szczegółowego protokołu badawczego zarówno od strony technicznej jak i parametrów badawczych. Moją uwagę zwrócił fakt, że autorka posługuje się dwoma określeniami jednego parametru. Na stronie 22 pisze centralny czas przewodzenia a na str 44 ośrodkowy czas przewodzenia – wolę to drugie określenie. Niezwykle ciekawą i ważną częścią pracy doktorskiej jest wpływ leków i substancji na uzyskiwane wyniki stymulacji magnetycznej. Trzeba podkreślić, że ta część dysertacji jest bardzo dobrze napisana.

Zabrakło mi kilku zdań na temat roli jaką odgrywa doświadczenia badającego oraz błędnych wyników, które są następstwem niewłaściwej techniki badania, która często wynika właśnie z braku doświadczenia.

Kolejna część wstępu to bank informacji dotyczący neurotrofin a szczególnie BDNF. Podrozdział zawiera wiele informacji dotyczący roli tego czynnika w udarze niedokrwienny mózgu. Ciekawa jest część, w której autorka opisuje rolę BDNF w chorobach neurologicznych. Ze swej strony chciałbym dodać informacje dotyczącą roli BDNF w kreowania pobudzenia układu nerwowego ważną w patogenezie padaczki. Poprzez nasilenie uwalniania neurotransmiterów pobudzających, proces fosforylacji podjednostek receptorów NMDA i zmianę aktywności receptorów GABA, BDNF być może bierze udział w procesie epileptogenezy.

Ostatnia część wstępu dotyczy użytych skal ich opisu i zastosowania. Bardzo interesująca jest ta część dotycząca skali idealnej.

Podsumowując wstęp to znakomity zbiór informacji dotyczącej dysertacji. Jest napisany z wyważeniem proporcji, zawiera wszystkie niezbędne informacje potrzebne dla dalszej analizy dysertacji

Część druga pracy doktorskiej to główny cel badania i cele szczegółowe. Cel główny podany jasno, bardzo szczegółowo. Cele dodatkowe w liczbie czterech również nie budzą zastrzeżeń.

Kolejna 3 część to materiał i metoda.

Jak to ważny fragment każdej pracy naukowej. Rozdział rozpoczyna informacja, dotycząca badania pacjentów z pierwszym udarem mózgu. Dalej podano kryteria włączenia i wyłączenia z badania są one poprawne i bardzo rygorystyczne. Następnie opisano protokół badania dotyczący stymulacji magnetycznej, którą wykonywano w okresie ostrym i po 30 dniach oraz badanie poziomu BDNF którego poziom określano w okresie ostrym i po 30 i 90 dniach

W okresie ostrym udaru pobierano także próbkę do badania polimorfizmu genu BDNF. Po 90 dniach przeprowadzano ocenę kliniczną.

Protokół nie budzi moich wątpliwości. Jest szczegółowy i logiczny.

Ostania część tego rozdziału to obliczenia statystyczne. Zastosowane metody nie budzą zastrzeżeń.

Czwarta część to wyniki.

Dane liczbowe pogrupowano w wielostronicowych 20 tabelach. W badaniu wzięły udział 73 osoby. Ostatecznie zakwalifikowano 71 pacjentów w tym 68 z udarem niedokrwiennym i 3 krwotocznym. W badaniu wzięło udział 26 kobiet i 45 mężczyzn.

Głównym czynnikiem ryzyka było nadciśnienie 48 osób. 25 pacjentów poddano leczeniu trombolitycznemu. Konieczność prowadzenia rehabilitacji powyżej dni 7 stosowano u 55 pacjentów z grupy 71.

W kolejnych tabelach przedstawiono zbiorcze wyniki dla skal klinicznych u pacjentów w okresie ostrym w 30 i 90 dniu od zachorowania. Zaznaczono, że w 90 dniu od zachorowania przebadano 66 pacjentów. Poziom stężenia BDNF w surowicy badano również w okresie ostrym udaru, w 30 i 90 dniu po udarze mózgu. Liczba przebadanych pacjentów 57-61 chorych w zależności od momentu badania.

W kolejnej tabeli nr 6 zaprezentowano wyniki oceny różnic kompleksowych wyników porównawczych w okresach D0, D30 i D90 dotyczących stopnia niedowładu k górnej, oceny samodzielności, całkowitego NIHSS uzyskując we wszystkich porównaniach zmiany istotnie statystyczne, poza oceną niedowładu w skali MBS.

Następnie w dysertacji przedstawiono w tabelach wyniki dotyczące korelacji MEP ze stopniem niedowładu kończyny górnej w skali NIHSS w skali MRC oraz MBS w 30 dniu badania uzyskując silną korelację we wszystkich użytych skalach z istnieniem jakiegokolwiek odpowiedzi MEP różnej od zera w okresie ostrym.

W dalszej części pracy doktorskiej przedstawiono korelację wyników MEP z wynikiem skali NIHSS z zastosowanymi skalami samodzielności i niezależności mRS i BI uzyskując podobną zależność jak opisano powyżej. Natomiast nie uzyskano korelacji pomiędzy stężeniem BDNF ani z żadnym z polimorfizmów genu BDNF, a stopniem niedowładu ocenianym w poszczególnych skalach na żadnym etapie prowadzonego badania.

Rozdział kończy bardzo przydatna część – podsumowanie wyników, w której w sposób syntetyczny i uporządkowany zaprezentowano najistotniejsze wyniki badań.

Na marginesie szkoda, że autorka w tabelach nie wyróżniła wyników istotnych statystycznie, co ułatwiłoby czytelnikowi przejście przez niemały gąszcz cyfr

Omówienie wyników podzielono na dwie części. W pierwszej omówiono zagadnienia dotyczące badań MEP, w drugiej BDNF-u Na 8 stronach autorka

dysertacji zawarła umiejętnie i w sposób uporządkowany wyniki własne porównując je z nie tak wcale licznymi pracami, jakie powstały na ten temat do tej pory. Równocześnie tłumacząc logicznie podobieństwa i różnice uzyskanych wyników. Niezwykle trudna dyskusja dotycząca BDNF i nieliczne rozbieżne pod względem wyników prace wskazują na to, że problem jest daleki od rozwiązania, co krytycznie także przyznaje autorka. Omówienie wyników kończy krótka część ograniczenia metody zarówno MEP jak i badania BDNF.

Kolejna część pracy to 6 wniosków Są one uprawnione postawione prawidłowo Uzyskane wyniki pozwalają na wyciągnięcie z pracy zaproponowanych wniosków. Autorka wykazała w tej części pracy krytyczne spojrzenie na uzyskane wyniki.

Streszczenie w języku polskim i angielskim zawiera podstawowe wiadomości dotyczące dysertacji. Wiadomości przedstawiono w sposób syntetyczny Zwrócono uwagę czytelnika na najważniejsze elementy i wyniki pracy. Jest napisane poprawnie.

Kolejna część to wykaz tabel bez komentarza

Ostatnia część pracy doktorskiej to "Bibliografia". Zawiera ono 132 pozycje. Jest dobrze dobrane i w pracy wykorzystane.

Pragnę zaznaczyć, że drobne moje uwagi i uzupełnienia w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy.

Dysertacja jest samodzielnym i oryginalnym dorobkiem doktorantki, wskazującym na umiejętność stawiania sobie celów badawczych, stworzenia warsztatu do ich realizacji, a z uzyskanych wyników wyciągnięcie uprawnionych wniosków. Lek. med. Katarzyna Kurczych wykazała się wszechstronną wiedzą teoretyczną w swojej dyscyplinie, a jej praca jednoznacznie wskazuje na fakt, że posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Wnoszę więc do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie o dopuszczenie rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Kurczych pt „Wartość prognostyczna ruchowych potencjałów wywołanych w ocenie powrotu funkcji ruchowych kończyny górnej i stanu funkcjonalnego chorych w ostrej fazie udaru mózgu” do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie pragnąc wyrazić swoje uznanie dla ważkości podjętego tematu pracy, oryginalnego pomysłu na temat pracy doktorskiej, rzetelności warsztatu wnoszę o jej wyróżnienie

Warszawa 10.11.2020

Prof. zw. dr hab. med. Jan Kochanowski  
specjalista neurolog  
5773336  
tel. 000 000 101