

Prof. zw. dr hab. med. Marek Sasiadek
Kierownik Katedry Radiologii
i Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław

Wrocław, 23.01.2017

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki PILISZEK-KNYPS

**“Ocena przydatności rezonansu magnetycznego w określaniu czasu wystąpienia
wczesnego udaru niedokrwiennego mózgu”**

Udar niedokrwienny mózgu, ze względu na olbrzymią częstość występowania, jest schorzeniem o ogromnym znaczeniu medycznym, społecznym i ekonomicznym. Jednym z decydujących czynników, wpływających na ostateczny stan kliniczny pacjenta po udarze niedokrwiennym jest czas rozpoczęcia leczenia, który z kolei jest zależny od czasu jego rozpoznania. Rozpoznanie udaru niedokrwiennego i określenie jego rozległości w pierwszych godzinach od wystąpienia objawów klinicznych, daje szansę na skuteczne wdrożenie dożylnego leczenia trombolitycznego lub dotętnicznej trombektomii.

W diagnostyce wczesnego udaru niedokrwiennego ogromną rolę odgrywają metody obrazowe. Powszechnie stosowana jest w tych przypadkach tomografia komputerowa (TK), uzupełniona ew. angiografią TK i perfuzją TK. Jednak czułość TK w wykrywaniu i ocenie rozległości udaru jest ograniczona, dlatego coraz większą rolę odgrywa rezonans magnetyczny (MR), wraz z. technikami zaawansowanymi, takimi jak dyfuzja MR (DWI), perfuzja MR (PWI), czy tensor dyfuzji MR (DTI).

Dlatego dobór tematu pracy doktorskiej lek. Agnieszki Piliszek-Knyps należy uznać za trafny i interesujący z punktu widzenia poznawczego, a zwłaszcza klinicznego, gdyż wciąż brak jest ogólnie uznanych standardów badanie MR we wczesnym udarze niedokrwiennym

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Piliszek-Knyps liczy 78 stron, ma przejrzysty klasyczny układ, zawiera liczne tabele i ryciny i kilka załączników oraz dokładny spis treści, tabel i rycin, a także wykaz skrótów, co ułatwia zapoznanie się z tekstem. Praca napisana jest dobrą polszczyzną, stosowana jest w niej prawidłowa nomenklatura.

Pierwszy rozdział pracy to “Wstęp”. Autorka przedstawia w nim najpierw dokładną anatomię naczyń mózgowia i obszarów ich unaczynienia, w tym unaczynienia żylnego.

Następnie omawia szczegółowo definicje związane z udarem niedokrwiennym oraz epidemiologię i patofizjologię udaru niedokrwiennego. W podrozdziale poświęconym leczeniu udaru skupia się na opisie dożylnego leczenia trombolitycznego; szkoda że prawie pominięta została trombektomia wewnątrznacyniowa. W ostatnim, najdłuższym podrozdziale „Wstępu” Doktorantka przedstawia aktualny stan wiedzy na temat diagnostyki obrazowej w udarze niedokrwiennym. Podkreśla, że pomimo, iż wg aktualnych wytycznych konwencjonalne badanie TK jest wystarczające do podjęcia decyzji terapeutycznych w ostrym udarze niedokrwiennym, to ma ono bardzo duże ograniczenia. Dodatkowe informacje mogą być uzyskane poprzez uzupełnienie standardowej TK angiografią TK lub/i perfuzją TK, jednak wartość tych technik nie jest jeszcze w pełni ustalona. Podobne jest z zaawansowanymi technikami MR (DWI, DTI, PWI), które Autorka omawia dokładnie w ostatniej części „Wstępu”. Zwraca uwagę, że choć konwencjonalne badanie MR nie ma istotnej przewagi nad TK w diagnostyce udaru niedokrwiennego, to w/wym. zaawansowane techniki, a także ocena rozbieżności pomiędzy obrazem w DWI i w standardowej sekwencji FLAIR (*DWI/FLAIR mismatch*), dają nadzieję na znacznie dokładniejsze określenie wielkości obszaru zawału niedokrwiennego oraz obszaru zagrożonego zawałem (penumbry) w ostrym okresie udaru.

Ogólnie „Wstęp” świadczy o wszechstronnej wiedzy Autorki na temat wczesnego udaru niedokrwiennego, a przedstawiony stan wiedzy na ten temat uzasadnia wybór tematu pracy.

Kolejny rozdział to „Założenia i cele pracy”. Doktorantka jeszcze raz zwraca uwagę na brak ogólnie przyjętych standardów diagnostyki obrazowej we wczesnych w udarach niedokrwiennych, zwłaszcza w odniesieniu do technik MR. Następnie określa cel główny i cele szczegółowe pracy. Cel główny został sformułowany jako ocena przydatności metod strukturalnych, DWI i DTI w określaniu „wieku” udaru niedokrwiennego w aspekcie kwalifikacji do okna czasowego dla trombolizy. W tym zdaniu jest pewna niezręczność, bo określenie „metody strukturalne” jest bardzo ogólnikowe, powinno być zastąpione sformułowaniem „strukturalne badanie MR” lub „strukturalne obrazowanie MR”.

Cele szczegółowe pracy to: 1. wyodrębnienie markerów MR „wieku” udaru niedokrwiennego; 2 ocena związku między czasem trwania objawów a wartościami parametrów rADC i rFA; 3. określenie związku między markerami a czasem od wystąpienia objawów; 4. określenie czułości, specyficzności i innych wskaźników dla zmian we FLAIR oraz wartości rADC i rFA. Cele 2 i 3 w znacznej mierze nakładają się na siebie i powinny być połączone.

W kolejnym rozdziale przedstawiono materiał i metody. Doktorantka określa dokładnie kryteria włączenia i wykluczenia. Jako maksymalny próg czasowy badania MR przyjęto 12 godzin od wystąpienia objawów. Dość dziwne jest, że Autorka nie podaje w rozdziale

„Materiał i metody” charakterystyki badanej grupy, którą umieściła na początku „Wyników”, należy to uznać za pewne uchybienie formalne. Liczebność grupy badanej (47 pacjentów) jest niezbyt wielka, biorąc pod uwagę powszechność występowania udarów niedokrwiennych. Domyślam się jednak, że wynikało to z trudności logistycznych wykonania badania MR w warunkach ostrodyżurowych.

Za pozytywne należy uznać, że u wszystkich pacjentów wykonano szeroki panel badań klinicznych, laboratoryjnych i obrazowania innych narządów. Co prawda dane te nie zostały wykorzystane w niniejszej pracy (mam nadzieję, że ich korelacja z badaniami obrazowymi będzie przedmiotem innych publikacji), ale są one potwierdzeniem właściwego doboru badanej grupy. Metodyka analizy badań obrazowych została z kolei przedstawiono dość skrótowo, choć najważniejszy element, czyli pomiar rADC i rFA został opisany precyzyjnie i zilustrowany odnośnymi obrazami.

Rozdział „Materiał i metody” kończy się bardzo dokładnym opisem zaplanowanej analizy statystycznej. Autorka przedstawia precyzyjnie w jakim sposób i za pomocą jakich narzędzi statystycznych będzie analizować zebrane wyniki badań radiologiczne. Ten podrozdział świadczy o dobrym przygotowaniu warsztatowym rozprawy doktorskiej.

Wyniki badań są zawarte w kolejnym rozdziale recenzowanej pracy. Na początku Autorka przedstawia rozkład materiału pod względem wieku, płci, czasu od wystąpienia objawów, obecności zmian w sekwencji FLAIR, średnich wartości rADC i rFA oraz oceny stanu klinicznego w skali NIHSS (jak wspomniałem uważam, że te dane, z wyjątkiem rADC i rFA powinny znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody”). Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od czasu między początkiem objawów a obrazowaniem. W grupie badanej do 4,5 godzin od wystąpienia objawów (okno trombolizy dożylniej) znalazło się 19 chorych, a w przedziale od 4,5 do 12 godzin- 28 pacjentów. Wyodrębniono też grupę 27 chorych badanych do 6 godzin od udaru (okno trombolizy/trombektomii dotętnicznej).

Następnie Doktorantka prezentuje wyniki kolejnych analiz statystycznych, zgodnie z celami szczegółowymi pracy. Wykazuje istotną korelację między czasem trwania objawów a wartością rFA oraz brak takiego związku dla rADC. Badanie regresji liniowej wykazało silny związek między czasem od wystąpienia objawów a wynikami rFA, rADC i FLAIR, przy czym był on najsilniejszy w przypadku sekwencji FLAIR. Analiza porównawcza grupy badanej do 4,5 godz. i w okresie 4,5-12 godz. wykazała różnicę w pomiarze rFA, który był istotnie wyższy w grupie badanej w ciągu 4,5 godziny od początku objawów.

Za najistotniejszą część „Wyników” należy uznać określenie czułości, specyficzności, dodatniej wartości predykcyjnej i ujemnej wartości predykcyjnej dla analizowanych markerów udaru (FLAIR, rADC, rFA). Czułość całego zestawu markerów w różnicowaniu

stadium udaru do 4,5 godz. od stadium późniejszego wyniosła 96,4%, specyficzność 73,7%, dodatnia wartość predykcyjna- 84,4%, ujemna wartość predykcyjna- 93,3%. Dla poszczególnych parametrów wskaźniki te przedstawiały się odpowiednio: FA- 67,8%;73,7%; 79,2%; 60,9%; ADC- 53,5%; 47,3%; 60,02%; 40,9%; FLAIR- 96,4%; 73,7%; 84,4%; 93,3%.

W „Dyskusji” Autorka podkreśla znaczenie swoich badań w kontekście tzw. udaru po przebudzeniu (*wake-up stroke*), którzy stanowią nawet do 30% chorych z udarem. Określenie wiarygodnych markerów nadostrego okresu udaru pozwoliłoby na włączenie do leczenia trombolitycznego co najmniej części pacjentów z tej grupy. Autorka opisuje dokładnie wyniki badań poświęconym poszukiwaniom takich markerów, poczynając od konwencjonalnego badania TK, które jednak, nawet przy zastosowaniu skali ASPECTS, nie wykazało istotnych różnic między chorymi z udarem nadostrym i ostrym. Bardziej obiecujące były badania z zastosowaniem markerów MR takich jak ADC/rADC czy FA/rFA. W ostatnim czasie duże zainteresowanie zwraca ocena niedopasowania obrazów DWI i FLAIR (*DWI/FLAIR mismatch*). Doktorantka porównuje wyniki tych doniesień z własnymi wynikami, w których wykazano wysoką wartość pomiaru rFA, a zwłaszcza niedopasowania DWI/FLAIR w różnicowaniu udarów nadostrych i podostrych. Wyniki innych autorów były zbliżone, jednak wykazywały pewne różnice, które Autorka dokładnie interpretuje, wykazując się dobrą znajomością patofizjologii i dynamiki udaru niedokrwienego mózgu.

We „Wnioskach”, które odpowiadają bezpośrednio na cele szczegółowe pracy, Doktorantka stwierdza, że DWI/FLAIR *mismatch*, rADC i rFA są markerami obrazowymi wystąpienia udaru oraz że istnieje związek między wartościami rFA, a zwłaszcza oceną DWI/FLAIR *mismatch*, który pozwala na różnicowanie grupy chorych znajdującej się w oknie czasowym do trombolizy z grupą, w której okno to zostało przekroczone. Można jednak żałować, że wnioski nie zostały sformułowane bardziej ogólnie, lecz są raczej powtórzeniem wyników.

“Piśmiennictwo” pracy jest dość skromne (60 pozycji), ale jest dobrze dobrane, uwzględnia najnowsze doniesienia, szkoda tylko, że poza 2 podręcznikami i jednym własnym artykułem, zabrakło pozycji polskich.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lek. Agnieszki Piliszek-Knyps jest wartościowym, rzetelnie zrealizowanym opracowaniem ważnego zagadnienia, przynoszącego wyniki ważne pod względem poznawczym i klinicznym. Pewne zastrzeżenia, które zgłosiłem w tekście recenzji powyżej, nie mają istotnego wpływu na całościową pozytywną ocenę pracy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Agnieszki Piliszek-Knyps pt. "Ocena przydatności rezonansu magnetycznego w określaniu czasu wystąpienia wczesnego udaru niedokrwionego mózgu" spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. *o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*.

W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. Agnieszki Piliszek-Knyps do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Marek Sasiadek



