



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurochirurgii
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Marchel

Warszawa 2019-09-15

Dr hab. n. med. Przemysław Kunert
Klinika Neurochirurgii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Ernesta Jana Bobeffa pt.
„Radiologiczne czynniki ryzyka progresji pourazowego krwawienia wewnątrzczaszkowego u
chorych leczonych zachowawczo”.

Celem rozprawy doktorskiej lekarza Ernesta Bobeffa było określenie wartości prognostycznej różnych czynników dla dalszego przebiegu i rokowania u chorych po urazach głowy. Na rozprawę doktorską składają się 3 prace opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach:

1. Diagnostic value of lateral ventricle ratio: a retrospective case-control study of 112 acute subdural hematomas after non-severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2018, IF 1.665; 30 pkt MNiSW.
2. Predicting outcome and conservative treatment failure in patients with skull fracture after traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2019, IF 1.060; 15 pkt MNiSW.
3. Mortality After Traumatic Brain Injury in Elderly Patients: A New Scoring System. *World Neurosurg.* 2019, IF 1.723; 35 pkt MNiSW.

Wszystkie 3 publikacje to prace oryginalne i we wszystkich trzech lek. Bobeff jest pierwszym autorem. Sumaryczny IF to 4.448, zaś suma punktów MNiSW wynosi 80.

Wszystkie prace miały charakter retrospektywny. Do analizy kwalifikowano chorych po urazach głowy z dostępną dokumentacją źródłową, przede wszystkim badań CT głowy, z lat 2012-2018 leczonych w Klinice Neurochirurgii Szpitala im. Barlickiego w Łodzi. Pierwsze badanie bazowało na 112 pacjentach, drugie na 146, a trzecie na 214 chorych.

Opracowana praca doktorska oprócz wymienionych publikacji zawiera również spisy treści, skrótów, streszczenia w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony), wstęp (4 strony), założenia i cele pracy (1 strona), materiał i metody (2 strony), wnioski (2 strony), oraz piśmiennictwo (4 strony). Ostatnie 25 stron, to zgody współautorów na włączenie publikacji do rozprawy doktorskiej lek. Bobeffa oraz zgoda komisji bioetycznej.

We wstępie Doktorant sprawnie omówił definicje i epidemiologię urazów czaszkowo-mózgowych, ciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz diagnostykę i leczenie chorych po takim urazie. Materiał i metody są opisane krótko, jako że publikacje różniły się pod tym względem i każda z nich zawiera osobny opis metodologii. Cele rozprawy oraz wnioski, odpowiadają sobie wzajemnie i są zgodne z tymi w publikacjach.

PUBLIKACJA 1.

Celem pracy była ocena wartości predykcyjnej proporcji objętości komór bocznych (LVR) mierzonej w badaniu CT głowy u chorych z ostrym pourazowym krwiakiem podtwardówkowym (ASDH) kwalifikowanych wstępnie do leczenia zachowawczego. Analiza doprowadziła do konkluzji, że asymetria komór bocznych po lekkim i umiarkowanym urazie pośrednio wskazuje na wyczerpanie wydolności mechanizmów kompensujących wzrost ICP, a chorzy z ASDH i $LVR > 1,5$ będą ostatecznie wymagali leczenia neurochirurgicznego. Niezależnymi czynnikami ryzyka niepowodzenia leczenia zachowawczego okazały się wydłużony czas protrombinowy, $LVR \geq 1,48$ i obecność pourazowego krwotoku podpajęczynówkowego.

Badanie zostało zaprojektowane jako „case-control study”, czyli badanie obserwacyjne, kliniczno-kontrolne. W opublikowanym badaniu jest grupa kontrolna, ale w rzeczywistości kwalifikowani byli wszyscy chorzy, którzy spełniali określone warunki po urazie przy przyjęciu - u części wystąpił punkt końcowy, a u innych nie, i następnie te podgrupy były porównywane względem możliwych czynników ryzyka. W badaniu kliniczno-kontrolnym odwrotny powinien być kierunek zbierania informacji, tj. od punktu końcowego do ekspozycji; najpierw definiuje się grupę u której wystąpił punkt końcowy, a następnie dobiera się grupę do porównania, u której punkt końcowy nie wystąpił. Stosując wymogi „case-control study” w praktyce charakterystyka grupy kontrolnej mogłaby być inna.

Wartość naukowa tej publikacji jest bardzo wysoka, ale do praktycznego wykorzystania jej wyników przyjdzie zapewne poczekać, aż do upowszechnienia metod sztucznej inteligencji w radiologii. Ręczne wspomaganie oceny wolumetrycznej w obrazach CT jest i czasochłonne i myślę, że też mało dokładne, jeśli oparte na rekonstrukcjach strzałkowych i czołowych z grubowarstwowego badania w płaszczyźnie poprzecznej, jak pokazano na rycinie 2.

Kategoryczny wniosek, że określone chorzy „będą ostatecznie wymagali leczenia neurochirurgicznego” budzi niepokój, tym bardziej że nie wszyscy chorzy z $LVR > 1,5$ byli operowani. Badacz sam słusznie wskazał w artykule ograniczenia badania - w nich mogą się kryć czynniki zakłócające (np. różne sposoby nieoperacyjnego obniżania ciśnienia wewnątrzczaszkowego), które mogą sprawić, że prospektywne zastosowanie reguły w innym ośrodku może się nie sprawdzić.

PUBLIKACJA 2.

Celem pracy była ocena potrzeby interwencji neurochirurgicznej i określenie czynników ryzyka niepowodzenia leczenia zachowawczego u chorych ze złamaniem kości czaszki (SF). Było to retrospektywne badanie kohortowe analizujące znaczenie olbrzymiej liczby czynników, nie tylko klinicznych czy radiologicznych ale też i hematologicznych.

Zaawansowana biostatystyka doprowadziła do następujących wniosków: niezależnymi czynnikami ryzyka śmiertelności chorych z SF były: stan przy przyjęciu wg skali GCS, wiek, efekt masy, złamanie w obrębie sklepienia czaszki, przemieszczenie struktur linii pośrodkowej oraz nieprawidłowy RDW-CV.

Model predykcyjny dla niepowodzenia leczenia zachowawczego obejmował m.in. obecność krwaka pod- lub nadwardówkowego, płynotoku oraz nieprawidłowe parametry płytkowe: MPV i PCT. Zaproponowano algorytm postępowania z chorymi ze złamaniem czaszki do użytku w SORach, biorący pod uwagę obecność krwawienia śródczaszkowego, efektu masy, pogorszenia świadomości <14 punktów GCS i obecności krwaka nadwardówkowego, z ujemną wartością predykcyjną na poziomie 92%.

Praktycznym celem tej pracy jest próba zmniejszenia liczby niepotrzebnych przyjęć na oddziały neurochirurgiczne chorych, którzy nie będą wymagali leczenia operacyjnego. Jednak zgodnie z wynikami, nawet jeśli zmienne układają się najbardziej optymistycznie dla chorego, to i tak pozostaje 8% ryzyka, że chory będzie wymagał operacji. A ta może odbyć się zbyt późno, jeśli chory będzie obserwowany bez konsultacji neurochirurgicznej na innym oddziale. Na szczęście Doktorant słusznie wskazał we wnioskach, że algorytm wymaga dalszej walidacji. Niemniej, wartość naukową publikacji oceniam bardzo wysoko – olbrzymi materiał w niej zawarty mógłby posłużyć nawet do 3 osobnych analiz i publikacji.

PUBLIKACJA 3.

Celem pracy była identyfikacja czynników ryzyka śmierci u pacjentów w podeszłym wieku po urazie czaszkowo-mózgowym. Ponownie, bardzo drobiazgowa analiza rozlicznych czynników w badaniu doprowadziła do opracowania skali rokowniczej „eTBI Score” (ang. Elderly Traumatic Brain Injury Score) dla chorych po 65. roku życia. Skala ta bierze pod uwagę odpowiedź ruchową skali GCS, określone obciążenia ogólne oraz 2 parametry hematologiczne: PLT i RDW-CV. Zakres punktowy skali wynosi od -2 do +6; im niższy wynik tym wyższe ryzyko śmierci i niższa szansa na wypisanie chorego do domu.

Do pracy mam następujące uwagi: 1. w metodologii zadeklarowano, że jest to badanie kliniczno-kontrolne, ale nie zdefiniowano grupy kontrolnej. 2. Do grupy badanej włączono aż 65 chorych z przewlekłym krwakiem podwardówkowym. Choroba ta jest osobnym problemem w stosunku do świeżego urazu czaszkowo-mózgowego. Uraz poprzedza objawy przewlekłego krwaka zwykle na kilka tygodni, a znaczna część chorych w ogóle urazu nie pamięta. Taki pacjent zwykle diagnozowany jest przez neurologa z powodu pogorszenia stanu neurologicznego, a nie jako „uraz głowy” przez zespoły ratownictwa, czy chirurga w SOR. Dlatego aplikacyjność skali w tej jednostce chorobowej jest wątpliwa i według mnie analizę lepiej byłoby wykonać tylko na chorych z węższym czasowo wywiadem urazu. 3. W polskiej

wersji wniosków na str. 56, wniosek nr 7 jest najlepszy, a 8. i 9. są bliskoznaczne i nie są niezbędne. Nieśmiała sugestia, że model oprócz znaczenia predykcyjnego może pomagać w podejmowaniu decyzji klinicznych (wniosek 8.) nie wynika z treści pracy. Co więcej, we wnioskach w publikacji Autor sam podkreśla, że decyzje terapeutyczne trzeba podejmować na podstawie zindywidualizowanej oceny pacjenta, i nie można ograniczać leczenia w oparciu o wynik jednej skali.

Nie mam uwag co do sposobu prezentacji wyników i prowadzenia dyskusji we wszystkich 3 publikacjach. Zastosowano właściwe i zaawansowane metody statystyczne, w tym analizy wieloczynnikowe. Tam gdzie zasadne wykreślono krzywe ROC, z wyznaczeniem punktów odcięcia. Fenomenalnie duża ilość danych prezentowanych w wynikach prac mogłaby być dyskutowana o wiele szerzej, ale wyrazem talentu Doktoranta jest to, że potrafił skupić się na najważniejszych wątkach. Dobór piśmiennictwa jest odpowiedni, dominują prace z ostatnich 5 lat.

Inne uwagi: 1. Polski tytuł rozprawy nie jest w pełni zgodny z angielskim odpowiednikiem i nie w pełni oddaje istotę analizy. Myślę, że ściślej byłoby użyć określenia „u chorych wstępnie kwalifikowanych do leczenia zachowawczego”, zamiast „u chorych leczonych zachowawczo, oraz skreślić słowo „radiologiczne” na początku, bo nie tylko takie czynniki były badane, 2. Tekst źródłowy cytowanej Deklaracji Helsińskiej oraz teorii Monro – Kelliego nie są wskazane w piśmiennictwie.

Podsumowanie i wnioski. Doktorant umie stawiać pytania adekwatne do potrzeb współczesnej medycyny. Potrafił zgromadzić zadziwiająco bogaty materiał do analizy. Imponujące jest to, że Doktorant podjął się bardzo czasochłonných i rozbudowanych analiz oraz wykorzystał nowoczesne metody biostatystyczne, by odpowiedzieć na zadane sobie pytania. Wyjątkową wartością pracy jest równoczesna analiza bardzo wielu czynników, w tym wielu prostych parametrów hematologicznych, co nie jest popularnym kierunkiem w neurochirurgii, a okazało się bardzo odkrywcze. O biegłości warsztatu badacza świadczy również dobór piśmiennictwa, pomijający doniesienia o małym znaczeniu.


To co najbardziej uderza, to odwaga Badacza – bez kompleksów próbuje budować nowe modele predykcyjne i algorytmy postępowania.

Chciałbym podkreślić, że powyższe, poczynione z obowiązku recenzenta uwagi, nie ujmują bardzo wysokiej merytorycznej, ani badawczej wartości pracy. Nie zgadzam się przy tym z powszechną dość opinią, że opublikowanych badań włączanych do prac doktorskich nie powinno się krytykować, jako że już były pozytywnie zrecenzowane. Przecież właśnie najlepsze i przełomowe publikacje wzbudzają najwięcej dyskusji i konstruktywnej krytyki.

Podsumowując, z przyjemnością stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. Ernesta Bobeffa jest pracą oryginalną, zawierającą dogłębną, wieloaspektową analizę problemu. Jest nowatorska i prezentuje bardzo wysoki poziom merytoryczny. Stanowi samodzielne rozwiązanie przez Autora problemu naukowego i wykazuje jego ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauk medycznych. Rozprawa spełnia z nawiązką wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego wnioskuję o przyjęcie i dopuszczenie lek. Ernesta Bobeffa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jest rzadkością, oraz dowodem wielkiej pracowitości i ugruntowanego warsztatu badacza, że wszystkie 3 publikacje cyklu są pracami oryginalnymi i były opublikowane w bardzo dobrych czasopismach. Dlatego z pełnym przekonaniem wnioskuję również o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem,


Dr hab. n. med. Przemysław Kunert
specjalista neurochirurg
nr 1718951

Dr hab. n. med. Przemysław Kunert