

Katowice, dn. 16 sierpnia 2021

Dr hab. n. med. Ilona Kopyta

Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wydział Lekarski w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 16

tel. 32 207 16 16

e-mail: ilonakopyta@autograf.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Klaudii Kurowskiej pt. :

Analiza jakościowa i ilościowa EEG w drgawkach pierwszorazowych u pacjentów wieku rozwojowego.

WPLYNEŁO DO DZIEKANAU
Wydziału Nauk o Zdrowiu

dnia 27.08.2021 J. Ambrożej

Wstęp

Elektroencefalografia (EEG) to badanie umożliwiające monitorowanie aktywności bioelektrycznej mózgu poprzez pomiar pola elektrycznego wynikającego z ruchu ładunków na błonach neuronalnych, a zapisywanych za pomocą elektrod zlokalizowanych na skórze głowy pacjenta. Po raz pierwszy sygnał elektroencefalograficzny został zarejestrowany pod koniec XIX wieku przez brytyjskiego lekarza Richarda Catona, który nagrywał impulsy elektryczne z powierzchni mózgu zwierząt. Zapis EEG mózgu człowieka zawiera rutynowo fale alfa, beta, theta oraz delta, z których każde charakteryzują się określonymi cechami fizycznymi, to jest częstotliwością, amplitudą, kształtem oraz wychyleniem linii izoelektrycznej, a ich określona konfiguracja występuje w stanach fizjologii oraz patologii człowieka. Na zapis EEG mają także wpływ określone czynniki zewnętrzne, na przykład obecność urządzeń emitujących pole elektryczne w otoczeniu, a metodami służącymi do aktywacji zapisu są między innymi deprywacja snu, stymulacja światłem czy hyperwentylacja. Poza EEG w jego klasycznym ujęciu w diagnostyce znajdują także zastosowanie pewne modyfikacje tej metody, to jest QEEG (Quantitative Electroencephalography), czyli badanie ilościowe z rejestracji prowadzonej na wielu elektrodach przy pomocy komputera, a także stereoelektroencefalografia (SEEG) z wykorzystaniem zapisów z elektrod umieszczonych w określonych strukturach anatomicznych mózgu.

Badanie metodą EEG stanowi niezastąpione narzędzie badawcze w przypadkach zaburzeń napadowych, służy więc do różnicowania napadów padaczkowych od niepadaczkowych, a także do ustalenia rodzaju zespołu padaczkowego.

Padaczka jest najczęstszą chorobą przewlekłą ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów w wieku rozwojowym. Charakteryzuje się występowaniem nawrotowych incydentów napadowych. Symptomatologia napadów padaczkowych u dzieci, jest niezwykle bogata i różnorodna. Wynika z tego z jednej strony konieczność przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej, a z drugiej-trudności zwłaszcza w aspekcie podjęcia długotrwałej terapii farmakologicznej. Wystąpienie pierwszego w życiu incydentu napadowego u dziecka stanowi z jednej strony sytuację bardzo stresującą dla całej rodziny pacjenta, a z drugiej

nakłada na lekarza obowiązek przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia przeciwpadaczkowego bądź prowadzenia dalszego monitorowania stanu pacjenta, w tym monitorowania ewentualnych zmian w zapisie EEG.

Z opisanych powodów podjęcie badań dotyczących zmian w zapisach EEG u pacjentów po pierwszorazowym incydencie napadowym w porównaniu do dzieci bez napadów oraz analiza jakościowa i ilościowa zmian napadowych u pacjentów po drgawkach zasługuje na uznanie ze względu zarówno na walory poznawcze, jak i praktyczne.

Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej

Rozprawa doktorska liczy 106 stron i ma układ właściwy dla pracy naukowej, uzupełniony o Wykaz Tabel, Rycin i Skrótów.

Wstęp zawierający 28 stron (strony 6 do 34), został podzielony na dwadzieścia cztery części, w których Autorka prezentuje dane z piśmiennictwa kolejno dotyczące badania EEG, w tym tła historycznego oraz zasad prowadzenia badania, czynności bioelektrycznej mózgu, definicji, klasyfikacji i epidemiologii napadu padaczkowego i padaczki, kolejno, posługując się aktualną klasyfikacją opisuje etiologię padaczki, a następnie diagnostykę i różnicowanie; omawia także pokrótce niepadaczkowe stany napadowe oraz wybrane napady prowokowane, co jest istotne w aspekcie Celów pracy. Autorka sprawnie przechodzi do omówienia kolejnych zagadnień, ważnych w aspekcie podjętego tematu pracy badawczej. Zakres i układ tej części pracy doktorskiej nie budzą zastrzeżeń, a poruszane zagadnienia opisane są jasno i rzeczowo.

W kolejnym rozdziale (**Cele Pracy, strona 35**) Doktorantka precyzuje główny cel badania to jest wykazanie specyfiki zmian w zapisach EEG u pacjentów z występującymi pierwszorazowo napadami drgawkowymi, którzy stanowią grupę badaną, w porównaniu z grupą dzieci bez napadów, czyli grupą kontrolną. Ponadto Doktorantka formułuje cele szczegółowe, to jest ocenę korelacji zmian stwierdzonych w zapisie EEG z wiekiem dziecka, płcią, czynnikami etiologicznymi, w tym obciążeniem rodzinnym i okołoporodowym. Kolejno zakłada przeprowadzenie analizy jakościowej i ilościowej u pacjentów po drgawkach i w grupie kontrolnej. Podejmuje także próbę oszacowania częstości występowania padaczki w grupie badanej w okresie trzymiesięcznej obserwacji od pierwszego napadu drgawkowego.

Cel pracy jest kompletny, sformułowany poprawnie, spójny.

W rozdziale **Materiał i Metodyka** Autorka charakteryzuje grupę badaną, określa kryteria włączenia i wyłączenia oraz opisuje metody badania, na które uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku(R-I-002/115/2019). Badaniem objęto łącznie 100 dzieci, to jest 50 dzieci stanowiących grupę badaną(po pierwszym w życiu napadzie drgawkowym) oraz 50 dzieci grupy kontrolnej(dzieci bez drgawek); u pacjentów w grupie badanej zapis eeg wykonano bezpośrednio po wystąpieniu pierwszego incydentu drgawkowego oraz po trzech miesiącach od jego wystąpienia. Z grupy badanej wykluczono dzieci otrzymujące leczenie wpływające potencjalnie na zapis czynności bioelektrycznej mózgu, w tym te, u których zastosowano znieczulenie ogólne oraz dzieci po napadach prowokowanych, tj. gorączkowych. Rozkład pacjentów oraz dzieci z grupy kontrolnej pod względem wieku oraz płci były zbliżone.

Kolejno Doktorantka opisuje szczegółowo warunki techniczne przeprowadzonych oraz metodykę badań elektrofizjologicznych.

W pracy zastosowano metody statystyczne odpowiednie do celu badania i rodzaju zbiorowości statystycznej.

Wyniki (strona 42 do 68) zostały podzielone na **część wstępną (Rozdział 4)** oraz **część zasadniczą(Rozdział 5)**; zostały także zaprezentowane w tabelach i rycinach, zaopatrzone właściwym tytułem/opisem i adekwatnym komentarzem.

U większości pacjentów (87% badanej grupy) dominował zapis prawidłowy, a wywiad dotyczący przebiegu ciąży oraz porodu był nieobciążony; nieprawidłowości zarejestrowano w 20% elektroencefalogramów. W porównaniu z grupa kontrolną obciążenia dotyczące okresu ciąży oraz okołoporodowe, padaczka w rodzinie oraz nieprawidłowości w zapisie eeg częściej występowały w grupie badanej.

W zapisach eeg w grupie badanej charakterystyczne były niższe zakresy wartości częstotliwości fal mózgowych w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast w zapisach wykonanych bezpośrednio po napadzie dominowały fale wolne. W ocenie jakościowej zmiany obserwowane w zapisach eeg w grupie badanej miały głównie charakter napadowy. Kolejno przedstawione grafy i tabele prezentują porównanie zapisów eeg pomiędzy grupą badaną a kontrolną pod względem wzorca fal mózgowych.

Padaczkę, w trakcie trzymiesięcznego okresu obserwacji dzieci z grupy badanej , rozpoznano u dziesięciorga, co stanowi 20% badanej grupy. Zmiany w zapisie eeg miały , na etapie rozpoznania padaczki, charakter napadowy uogólniony u połowy dzieci, zmiany zlokalizowane natomiast obserwowano w okolicach skroniowo-ciemieniowych.

Kolejno Doktorantka analizuje związek wzorca fal mózgowych z wiekiem (w grupie badanej oraz badanej po trzech miesiącach od wystąpienia pierwszorazowego napadu drgawkowego nie wystąpiły istotne statystycznie związki), jak również dokonuje porównania wzorca fal mózgowych w zapisach EEG w zależności od płci, obciążeń ciążowych, okołoporodowych i rodzinnych w aspekcie występowania padaczki w grupie badanej (potwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie częstotliwości fal alfa między pacjentami bez obciążeń padaczką w rodzinie, a pacjentami z obciążeniem padaczką w rodzinie). W grupie kontrolnej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie wzorca fal mózgowych, biorąc pod uwagę poszczególne zmienne (obciążenia ciążowe, okołoporodowe i obciążenia padaczką w rodzinie). Różnice we wzorcu fal mózgowych w grupie badanej po 3 miesiącach od wystąpienia pierwszorazowego napadu drgawkowego były statystycznie istotne w zakresie częstotliwości alfa ($p < 0,001$), delta ($p < 0,001$) oraz theta ($p < 0,001$).

W **Omówieniu Wyników i Dyskusji** Autorka konfrontuje swoje wyniki z danymi literaturowymi, umiejętnie poruszając się w piśmiennictwie w zakresie tematu podjętego badania. Z praktycznego punktu widzenia interesująca jest analiza przyczyn zmian zapisów związanych z wiekiem, co zostało zinterpretowane zarówno w znaczeniu ewentualnego występowania padaczki, jak i pod względem uwarunkowań związanych z techniką wykonania badania.

Na podstawie wyników, Doktorantka sformułowała pięć wniosków (w **Wnioski**), odpowiadających po części na wcześniej cytowane Cele pracy.

Kolejny rozdział to **Piśmiennictwo**, zawiera 143 pozycje, w zdecydowanej większości publikacje, które ukazały się w ciągu ostatnich lat, a także pojedyncze z lat 2010-2012.

W **podsumowaniu** warte wyeksponowania są: staranność w przeprowadzeniu zaplanowanego badania, umiejętna interpretacja oraz sposób przedstawienia wyników. Dyskusji jednak wymagają poniższe kwestie, w tym merytoryczna.

W opisach skrótów użytych w tekście (rozdział Skróty, np. NES, PNES, EIFMS) nie przytoczono oryginalnych angielskich nazw, od których skrót się wywodzi, natomiast w tekście wyjaśnienie skrótu pojawia się po jego przytoczeniu, na kolejnej stronie, zamiast w tym samym miejscu (odpowiednio strony 24 i 23).

W Spisie treści rozdział Wstęp jest opatrzony numerem 1, natomiast podrozdziały Wstępu są opatrzone numerami zaczynającymi się od 2; kolejno-Cele opatrzone są numerem 3, a Materiał i metodyka- numerem 4. W tekście pracy natomiast rozdział Cele posiada numer 2, a Materiał i metodyka-3. Opisane spostrzeżenie jest oczywistą omyłką pisarską i nie wpływa na porządek ani też na czytelność pracy.

W rozdziale 1 na stronie 20 Doktorantka cytuje definicję padaczki za ILAE, jednak pozycja piśmiennictwa wymieniona w tym miejscu[48] nie opisuje tej definicji, zapewne powinna być to pozycja 46 piśmiennictwa.

W Rozdziale 1.23 znajduje się zdanie (cyt.): Rozpoznanie padaczki zależy od: ilości obserwowanych napadów i wszystkich okoliczności związanych z występującym zaburzeniem (decydujące znaczenie ma wywiad przeprowadzony przez lekarza), badania fizykalnego i neurologicznego (ocena: zachowania, zdolności motorycznych, funkcji umysłowych), wyników badań laboratoryjnych oraz elektroencefalografii (rejestracja czynności bioelektrycznej mózgu w czuwaniu lub we śnie; w przypadku padaczki mogą pojawić się zmiany w prawidłowym wzorze fal mózgowych, nawet jeśli nie jest obserwowany napad) [96,97,98], a także badań neuroobrazowych.

Rozpoznanie padaczki zależy od spełnienia kryteriów określonych w definicji ILAE, a nie od opisanych powyżej wyników, jednak całość zdania wskazuje, że należy ta uwagę traktować raczej jako niezręczność językową niż błąd merytoryczny.

W opisie tabeli 1 (vide Tabela 2. Podstawowa klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [94]) znajduje się pozycja 94 piśmiennictwa (Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 18(1-2): 3-12), podczas gdy pod tabelą znajduje się adnotacja mówiąca o powoływaniu się Doktorantki na inną pozycję piśmiennictwa (Opracowane na podstawie: The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017); wymagałoby to więc wyjaśnienia.

W mojej ocenie podział na Wyniki- wstępne opisowe (rozdział 4) oraz Wyniki (rozdział 5) wprowadza zbędną komplikację w zrozumieniu czytanego tekstu; jeśli wyniki badań zostały po części zaprezentowane podczas zjazdu czy konferencji, to wystarczy wspomnieć o tym fakcie w tekście rozdziału poświęconego omówieniu wyników, a nie prezentować w formie odrębnego rozdziału.

W kolejnych częściach rozdziału Wyniki, jakkolwiek pojawia się informacja o graficznym przedstawieniu danego wyniku w postaci wykresu, to jednak w tekście nie znajduje się informacji o numerze tego wykresu; choć kolejne wykresy pojawiają się pod opisem ich zawartości, to jednak, dla większej przejrzystości oraz uporządkowania licznych danych

warto byłoby uzupełnić tą informację, ponieważ wykresy są opatrzone numerami (vide np. strona 59, strona 62) .

Zapis pojedynczych pozycji piśmiennictwa wymagałby uzupełnienia(np. poz. 48,67, 84, 133) , a cały rozdział- ujednolicenia zapisów.

Edytorska niejednolitość sposobu cytowań oraz obecność/ brak numerów wykresów w tekście wymagałaby uporządkowania, jednak nie przeszkadza w rozumieniu tekstu ani też nie umniejsza jego wartości.

W rozdziale : Cele szczegółowe czytam , iż Doktorantka podejmuje się próby oszacowania częstości występowania padaczki w grupie badanej po 3 miesiącach od pierwszorazowego napadu drgawkowego oraz oceny przydatności analizy ilościowej EEG w diagnostyce drgawek wieku dziecięcego. We Wnioskach jednak problem częstości padaczki u dzieci po pierwszorazowym incydencie napadowym nie jest w ogóle poruszony, natomiast ocena przydatności EEG w diagnostyce napadów u dzieci zostaje podsumowana w sposób bardzo ogólnikowy. Warto zwrócić także uwagę, że informacje zawarte w rozdziale Wnioski *de facto* stanowią zestawienie wyników, wobec czego wnioski z przeprowadzonych badań powinny zostać uzupełnione.

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej mgr Klaudii Kurowskiej pomimo przytoczonych powyżej uwag jest pozytywna. Praca jest przedsięwzięciem naukowym zmierzającym do rozwiązania konkretnego zadania. Doceniam pomysłowość Autorki i zaangażowanie w realizację projektu, jak również jej przygotowanie merytoryczne.

Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki. Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Klaudii Kurowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

9475691
Dr hab.n.med. Ilona Kopyta
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
SPECJALISTA CHOROBY DZIECI
SPECJALISTA NEUROLOGII DZIECIĘCEJ
43-200 Poczyska, ul. Cieszyńska 14A