

dr hab. n.med. Paweł Sokal, profesor UMK
Klinika Neurochirurgii i Neurologii
Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr Jana Biziela
Wydział Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum im. dr Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Ujejskiego 75
85-168 Bydgoszcz
pawel.sokal@cm.umk.pl

Ocena pracy doktorskiej
lekarza Tomasza Napiórkowskiego
**pt. "Ocena porównawcza propofolu i sewofluranu w endoskopowych resekcjach guzów
przysadki mózgowej"**

promotor pracy

dr hab. n.med. Tomasz Mandat, profesor CO-I

Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Operacje guzów przysadki zaliczane są do wysokospecjalistycznych procedur neurochirurgicznych. Współcześnie znakomita większość zabiegów wykonywana jest z użyciem endoskopu i neuronawigacji z dojścia przezklinowego. Technika endoskopowa jest mało inwazyjna, ale równocześnie bardzo dokładna dzięki uzyskaniu odpowiedniej widoczności i oświetleniu pola operacyjnego. Z drugiej strony operacje te wymagają dużej sprawności manualnej ze strony neurochirurga i dużego doświadczenia. Istotnym elementem jest zapewnienie optymalnych warunków śródoperacyjnych przez odpowiednie znieczulenie pacjenta. Kluczowym jest ograniczenie ryzyka krwawienia śródoperacyjnego poprzez zapewnienie odpowiednich wartości ciśnienia tętniczego z jednoczesnym

optymalnym przepływem mózgowym krwi redukującym ryzyko powikłań niedokrwiennych. Dużego znaczenia nabiera konieczność odpowiedniego przygotowania pacjenta z zaburzeniami hormonalnymi i idącymi wraz z nimi objawami ze strony chociażby układu krążenia oraz odpowiednie prowadzenie pacjenta w okresie pooperacyjnym.

Rozprawa doktorska lekarza Tomasza Napiórkowskiego została zredagowana w sposób typowy dla prac o charakterze empirycznym składająca się z części teoretycznej, części metodologicznej oraz empirycznej.

W części teoretycznej obejmującej wstęp autor przedstawił podział i epidemiologię guzów przysadki, prawidłowo wymienił wskazania do leczenia operacyjnego oraz stosowane obecnie techniki operacyjne, a także anestetyki stosowane podczas znieczulenia ogólnego pacjentów do zabiegów endoskopowych przezklinowych.

Dokładna charakterystyka i różnice w zakresie działania propofolu oraz sewofluranu zostały przedstawione w podrozdziale, gdzie autor opisał wpływ sewofluranu na przepływ mózgowy i metabolizm mózgowy. Autor zaznaczył, że podaż sewofluranu w dawce 1 MAC obniża CBF o 50% powołując się na doniesienia z 2002 i 2003 roku. W kolejnym podrozdziale przedstawiono opioidy stosowane do analgezji w znieczuleniu ogólnym i opisano metodę infuzji sterowanej stężeniem docelowym. Autor również opisał metodę monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego za pomocą indeksu bispektralnego i zaznaczył, że „w niniejszym badaniu stosowanie monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego za pomocą indeksu bispektralnego pozwoliło na prowadzenie znieczulenia ogólnego o porównywalnej głębokości w obu badanych grupach. “

Problem badawczy autor przedstawił w postaci pytania badawczego: Który z dwóch anestetyków stosowanych przy operacji przezklinowej resekcji guzów przysadki daje większe korzyści dla pacjenta w okresie pooperacyjnym ?

Cel pracy został ujęty w zamiarze *opracowania standardów znieczulenia do operacji neurochirurgicznych endoskopowej resekcji gruczolaków przysadki mózgowej poprzez porównanie znieczuleń przeprowadzanych przy pomocy dwóch leków usypiających – propofolu oraz sewofluranu przy zastosowaniu jednakowego standardu w zakresie stosowania pozostałych leków znieczulenia ogólnego.*

Do opracowania standardów znieczulenia do operacji przezklinowych doktorant przyjął następujące kryteria:

ocenę śródoperacyjnej utraty krwi w zależności od stosowanego anestetyku; ocenę czasu od zakończenia operacji do ekstubacji w zależności od stosowanego anestetyku; ocenę stopnia powrotu do świadomości i powrotu podstawowych funkcji kognitywnych; ocenę stanu poznawczego pacjenta dzień przed znieczuleniem i dzień po znieczuleniu oraz jego zmiany; ocenę wpływu stosowanego anestetyku na obserwowane w okresie pooperacyjnym nudności i wymioty.

W części metodologicznej pracy badawczej autor scharakteryzował grupę badaną pacjentów z guzami przysadki leczonych metoda endoskopową. 40 pacjentów zostało poddanych znieczuleniu wziewnemu sewofluranem, pozostałych 40 propofolem metodą infuzji sterowanej stężeniem docelowym. W rozdziale trzecim zatytułowanym „Materiał” zakradł się jeden błąd redakcyjny „w grupie zni” miało prawdopodobnie brzmieć „w grupie znieczulonych propofolem” str.24. W dalszej części autor opisał technikę badawczą i wykorzystane narzędzia badawcze takie jak: formularz badania opisujący stan poznawczy pacjenta, warunki w polu operacyjnym stężenie anestetyku, stopień sedacji, powrót świadomości, a także obserwacja parametrów wegetatywnych uczestnika badania. Do oceny funkcji poznawczej stosowano skalę MMSE – Mini Mental State Examination dzień przed operacją i dzień po operacji. Z kolei Orientation-Memory-Concentration Test i skalę Rancho Los Amigos stosowano po obudzeniu i ekstubacji pacjenta oraz w 5, 15, 30, i 60 minucie po ekstubacji celem oceny poziomu świadomości i interakcji z otoczeniem oraz orientacji i pamięci pacjentów po znieczuleniu ogólnym. Do oceny stopnia krwawienia wprowadzono sześciostopniową skalę Boezaarta. Sprawdzono, czy powrót świadomości zależy od zastosowania propofolu lub sewofluranu do znieczulenia ogólnego. Przeanalizowano czy stan poznawczy pacjentów przed i po operacji zależy od zastosowania propofolu lub sewofluranu do znieczulenia ogólnego. Określono również predyktory zmiany wyniku MMSE takie jak czas znieczulenia, rodzaj anestetyku, dawkę, wiek i wagę pacjenta, nadciśnienie i inne leki takie jak: midazolam, labetalol, urapidil, efedryna, flumazenil, labetalol, urapidil, ondasetron. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania TIBCO Statistica 13.3 za pomocą testu Shapiro-Wilka, testu χ^2 , analizy wariancji w schemacie mieszanym, test U Manna-Whitney’a, analizy regresji liniowej metodą wprowadzania, analizy regresji

logistycznej metodą wprowadzania. Za poziom istotności uznano klasyczny próg $\alpha = 0,05$. Ze względu na rozkład zmiennych słusznie wykonano testy parametryczne za wyjątkiem czasu od końca zabiegu do ekstubacji. Podstawowe statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych przedstawiono w tabeli nr 1.

W rozdziale empirycznym pracy doktorskiej autor usystematyzował i przeanalizował uzyskane wyniki, które zostały przedstawione w sposób przejrzysty w tabelach po dokonaniu analiz statystycznych. Autor odpowiedział na pytanie czy czas od zakończenia operacji do ekstubacji zależy od zastosowania propofolu lub sewofluranu jako środka znieczulenia ogólnego. Pacjenci znieczuleni propofolem wykazywali statystycznie istotnie dłuższy czas od końca operacji do ekstubacji niż pacjenci znieczuleni sewofluranem. Nie wykazano też istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem nudności i wymiotów w obu grupach badanych co obrazuje tabela 12.

W dyskusji obszernie opisano zależność pomiędzy zastosowanym znieczuleniem a intensywnością krwawienia śródoperacyjnego odnosząc się do cytowanych pozycji piśmiennictwa. Ta część rozprawy jest znakomicie napisana, autor krytycznie analizuje opublikowane badania w kontekście otrzymanych wyników, w sposób szczegółowy omawiając czynniki wpływające na odmiennosc uzyskanych rezultatów, co czyni tę rozprawę oryginalną i zasługującą na publikację w wysokopunktowanym czasopiśmie. Dużą wartość ma druga część dyskusji, gdzie autor porównuje otrzymane czasy od zakończenia operacji do ekstubacji z danymi z piśmiennictwa, wskazując na zbieżność otrzymanych wyników. W kolejnych podpunktach dyskusji autor odnosi się do zmian funkcji poznawczych wykazanych w metaanalizie z 2018 roku dotyczącej szerokiej grupy zabiegów głównie nieneurochirurgicznych i u osób starszych powyżej 60rż., która wykazała mniejsze ryzyko zaburzeń poznawczych po znieczuleniu propofolem, co jednak nie znalazło odzwierciedlenia w niniejszym badaniu.

Wniosek pierwszy dotyczący mniejszego krwawienia po sewofluranie odnosi się w sposób bezpośredni do otrzymanych wyników określonych w skali Boezaarta, wnioski kolejne są zestawieniem przedstawionych wyników dotyczących zmian stanu świadomości, stanu neurologicznego, stanu poznawczego oraz pooperacyjnych nudności i wymiotów. Wniosek szósty jest najważniejszym i celnym podsumowaniem całego badania będącym

odpowiedzią na zadaną hipotezę badawczą.

Praca badawcza lekarza Tomasza Napiórkowskiego poszerza wiedzę na temat prowadzenia pacjentów z operowanymi guzami przysadki i wnosi bardzo istotną informację, że zastosowanie sewofluranu do znieczulenia ogólnego w endoskopowej operacji resekcji guza przysadki mózgowej jest związane z istotnie mniejszym krwawieniem w polu operacyjnym. Sewofluran jest korzystnym wyborem pozwalającym na zapewnienie dobrych warunków w polu operacyjnym. Umożliwia też wczesną ocenę neurologiczną i zwiększa bezpieczeństwo terapii.

Interesujące dla czytelnika i dopełniające całości byłyby informacje dotyczące specyfiki postępowania okołoperacyjnego i znieczulenia pacjentów z akromegalią i chorobą Cushinga w badanej grupie oraz towarzyszącymi objawami niewydolności krążenia, cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego.

Praca doktorska składa się z 92 stron tekstu, 5 fotografii, 5 rysunków, 12 tabel, aneksu z 3 załącznikami. Piśmiennictwo zawiera 106 pozycji cytowane w kolejności pojawienia się w pracy doktorskiej. Publikacje w większości są anglojęzyczne, ale także polskie, z czasopism naukowych i podręczników, w stopniu umiarkowanym aktualne, bo zawierające zaledwie 16 pozycji z ostatnich 5 lat. Piśmiennictwo nie jest najmocniejszą stroną tej rozprawy, ale nie umniejsza to w sposób istotny ogólnej, wysokiej wartości merytorycznej pracy doktorskiej. Autor zamieścił streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Streszczenia oddają treść pracy.

Treść pracy, ideę badawczą oraz zawartość merytoryczną pracy i jej formę oceniam bardzo wysoko. Drobne uchybienia wymienione powyżej nie umniejszają ogólnie wartości pracy.

Podsumowanie

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska jest pracą o wysokich walorach poznawczych i dużej wartości naukowej. Praca jest wielodyscyplinarna, obejmująca swym zakresem specjalistyczne zagadnienia psychologiczne i medyczne.

Uzyskane wyniki wskazują na osiągnięcie w pełni cele badawcze. Metodologia jest opracowana skrupulatnie, sposób przedstawienia wyników czytelny, dyskusja poprawnie przeprowadzona, wnioski i rekomendacje stanowią istotny wkład teoretyczny mający zastosowanie w praktyce klinicznej. Praca ta jest istotnym źródłem informacji dla neurochirurgów i anestezjologów.

Dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz.595 z późn. zm.).

Biorąc pod uwagę wysoką ocenę pracy doktorskiej pt. **"Ocena porównawcza propofolu i sewofluranu w endoskopowych resekcjach guzów przysadki mózgowej"** przekładam Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Tomasza Napiórkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony pracy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku



Paweł Sokal