



Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

Sosnowiec, 16.07.2024r.

Dr hab. n. med. Wojciech Kaspera
Oddział Kliniczny Neurochirurgii
Katedry Neurochirurgii
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Recenzja rozprawy doktorskiej lek Artura Balasy

Oddział Kliniczny Neurochirurgii
Katedry Neurochirurgii

Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych
w Katowicach

41-200, Sosnowiec
Pl. Medyków 1
www.sum.edu.pl

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 368-25-51

fax: (+48 32) 368-20-24
sekr_nch@wss5.pl

*Techniki plastyki opony twardej, komplikacje pooperacyjne oraz jakość życia
u pacjentów z zespołem Chiariego typu I*

Promotor: prof. dr hab. n. med. Przemysław Kunert

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Artura Balasy koncentruje się na leczeniu chirurgicznym oraz jego wynikach u pacjentów z rozpoznaniem malformacji Chiariego typu I (CM-I). Zespół ten występuje zarówno w populacji dziecięcej, jak i dorosłej. Zaburzenie to charakteryzuje się wydłużeniem oraz opadaniem migdałków mózdzku o ponad 5 mm poniżej płaszczyzny otworu wielkiego. W/w przemieszczenie migdałków mózdzku jest kluczowym elementem patofizjologii CM-I. Prowadzi ono do zaburzeń w cyrkulacji płynu mózgowo-rdzeniowego na tym poziomie i rozwoju jamistości rdzenia.

Leczenie chirurgiczne CM-I ma na celu złagodzenie objawów poprzez poprawę cyrkulacji płynu mózgowo-rdzeniowego i zmniejszenie ucisku na struktury mózgowe w okolicy otworu wielkiego. Powszechnie uznaną metodą leczenia jest kostna dekompresja otworu wielkiego tj. kraniektomia podpotyliczna z usunięciem tylnego łuku kręgu C1 w połączeniu z plastyką opony twardej. Inne techniki chirurgiczne, takie jak dekompresja tylnej jamy czaszki bez otwarcia opony twardej, resekcja migdałków mózdzku z wycięciem pajęczynówki i otwarciem komory IV oraz przecięcie nici końcowej (*filum terminale*), zespolenia syringo-podpajęczynówkowe i syringo-otrzewnowe w CM-I, nie wykazały przewagi nad standardowymi metodami dekompresji.

Tym niemniej, niedawne badania dotyczące przypadków CM-I zakończonych niepowodzeniem z powodu braku regresji jam syringomielicznych, wskazują, że ich przyczyn należy upatrywać w niewystarczającym zakresie odbarczenia kostnego. Stąd też, chirurgiczne odbarczenie tylnej jamy czaszki, które uwzględnia oprócz standardowego odbarczenia również inne metody zwiększające dekompresję np. dekompresja mikrochirurgiczna o kącie 270st. otworu wielkiego, może poprawić wyniki leczenia.

Ocena wyników leczenia pacjentów operowanych z powodu CM-I stanowi złożony problem ze względu na różnorodność często niespecyficznych objawów zgłaszanych przez chorych przed operacją, a także z uwagi na wieloletni wywiad chorobowy. Większość publikacji naukowych koncentruje się na ocenie radiologicznej wyników leczenia, pomijając kwestie związane z remisją subiektywnie odczuwanych objawów bólowych oraz problemów psychologicznych zgłaszanych przed zabiegiem. W literaturze można znaleźć jedynie pojedyncze opracowania dotyczące oceny neuropsychologicznej i jakości życia pacjentów z CM-I po przeprowadzonej operacji dekompresji tylnej jamy czaszki.

Istnieje zatem ciągle zapotrzebowanie na badania, które miałyby na celu ocenę wartości stosowanych technik operacyjnych u pacjentów leczonych z powodu CM-I oraz ich wpływ na ostateczne wyniki leczenia. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Artura Balasy doskonale wpisuje się w ten nurt badań, podejmując wiele istotnych zagadnień dla poprawy

wyników leczenia osób z rozpoznaniem CM-I, w tym tak nowatorskie jak neuropsychologiczna ocena ich jakości życia.

Rozprawę doktorską lek. Artura Balasy stanowi spójny tematycznie cykl trzech oryginalnych publikacji opatrzonej wspólnym tytułem *Techniki plastyki opony twardej, komplikacje pooperacyjne oraz jakość życia u pacjentów z zespołem Chiari'ego typu I*. W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. Balasa A, Kunert P, Dziedzic T, Bielecki M, Kujawski S, Marchel A. Comparison of dural grafts and methods of graft fixation in Chiari malformation type I decompression surgery. *Scientific Reports* 2021 Jul 20;11(1):14801. doi: 10.1038/s41598-021-94179-4. PMID: 34285298; PMCID: PMC8292506. Punktacja MEiN: 140 Impact Factor: 4,997.
2. Balasa A, Kunert P, Bielecki M, Kujawski S, Marchel A. Significance of Pseudomeningocele After Decompressive Surgery for Chiari I Malformation. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:895444. doi:10.3389/fsurg.2022.895444. Punktacja MEiN: 40 Impact Factor: 1,8.
3. Balasa A, Bala A, Olejnik A, Marchel A, Kunert P. (2023) Pain–depression relationship, quality of life and acceptance of illness among patients with Chiari malformation type I: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 May 19;102(20):e33738. doi: 10.1097/MD.00000000000033738. Punktacja MEiN: 70, Impact Factor: 1,6.

Przedstawiony cykl publikacji został wykonany pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. n. med. Przemysław Kunerta i powstał w latach 2021 – 2023. Łączny IF dla całego cyklu publikacji wyniósł 8,397 (łączna liczba punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) - 250pkt.). Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych i stanowią logiczny ciąg służący realizacji postawionego w celu pracy zadania jakim było porównanie wyników klinicznych i radiologicznych chorych operowanych z rozpoznaniem CM-I, analiza powikłań oraz ocena nasilenia objawów depresyjnych oraz jakości życia u pacjentów z CM-I. We wszystkich w/w artykułach Doktorant jest pierwszym autorem. Należy zatem uznać, że Jego wkład w przygotowanie wszystkich publikacji był dominujący, co potwierdzone zostało również stosownymi oświadczeniami współautorów, zamieszczonymi na końcu pracy doktorskiej. Dysertacja charakteryzuje się zwięzłą i proporcjonalną strukturą, zgodną z obowiązującymi kanonami pracy doktorskiej i zawiera:

1. Wykaz stosowanych skrótów
2. Streszczenie w języku polskim
3. Streszczenie w języku angielskim

4. Wstęp (podzielony na podrozdziały):
 - 4.1. Charakterystyka malformacji Chiariego
 - 4.2. Leczenie operacyjne zespołu Chiariego typu I
 - 4.3. Metody oceny klinicznych i radiologicznych wyników leczenia operacyjnego
 - 4.4. Problemy neuropsychologiczne u pacjentów z zespołem Chiariego typu I
5. Założenia i cele pracy
6. Kopie opublikowanych prac
7. Podsumowanie
8. Wnioski
9. Opinię komisji bioetycznej
10. Oświadczenia współautorów publikacji
11. Piśmiennictwo do rozdziałów w języku polskim
12. Spis ilustracji i tabel

Należy zaznaczyć, że dysertacje doktorskie w postaci tzw. "zszywek" publikacji wciąż są stosunkowo rzadko wykorzystywane przez doktorantów. Ta forma dysertacji zasługuje na szczególne uznanie, głównie ze względu na trudności związane z opublikowaniem kilku spójnych tematycznie prac w recenzowanych czasopismach naukowych. Realizacja takiego przedsięwzięcia w ciągu kilku lat, które składają się na okres badań doktoranckich, wymaga wyjątkowej determinacji i zaangażowania. Dodatkowo, brak uznanego formatu dla prezentacji "zszywek" publikacji dodatkowo komplikuje proces. Każda z prac, która przeszła już przez proces recenzji, została opublikowana, musi ponownie zostać zintegrowana i oceniona w kontekście całości dysertacji. W odpowiedzi na te wyzwania, większość doktorantów wybiera tradycyjną strukturę monografii.

Wybór formatu prezentacji rozprawy w postaci „zszywki” publikacji, mimo swojej złożoności, jest niezmiernie wartościowy. Demonstruje ono bowiem zdolność naukowca do skutecznego komunikowania wyników badawczych, co jest kluczowe w kontekście naukowym. To nie tylko dowód na kompetencje badawcze autora, ale także na jego zdolność do przekładania skomplikowanych koncepcji i danych empirycznych na język, który jest dostępny i zrozumiały dla społeczności naukowej.

Rozprawa rozpoczyna się od *Wykazu stosowanych skrótów oraz Streszczeń w języku polskim i angielskim*. Każde z tych streszczeń rozciąga się na niemal cztery strony, co wydaje się nadmiarowe w kontekście standardowych streszczeń. Ich obszerność zbliża je bardziej do formy skróconej wersji całej rozprawy niż typowego, zwięzłego podsumowania. W związku z tym, warto

rozważyć ich skondensowanie, aby lepiej spełniały swoją funkcję i były zgodne z akademickimi standardami pisanie prac naukowych.

W obszernie napisanym *Wstępie* Doktorant przedstawił problematykę związaną z charakterystyką, leczeniem, metodami oceny wyników klinicznych i radiologicznych oraz oceną neuropsychologiczną pacjentów operowanych z powodu CM-I. Rozdział ten został wzbogacony o 5 rycin oraz tabelę. W omówieniu wyżej wspomnianej problematyki związanej z leczeniem osób z CM-I wykorzystano 41 pozycji literaturowych. Rozdział ten odznacza się szerokim podejściem autora do omawianego tematu, co świadczy o jego głębokiej znajomości prezentowanych zagadnień. Jednak pewne niedociągnięcia są widoczne w podrozdziale dotyczącym leczenia chirurgicznego pacjentów z CM-I, gdzie brakuje szerszego omówienia alternatywnych do standardowego rozszerzonych sposobów dekompresji tylnej jamy czaszki, roli przecięcia nici końcowej w terapii zespołu CM-I oraz kontrowersji związanych z reoperacjami.

W kolejnym rozdziale jasno i zwięźle przedstawiono *Założenia oraz cele pracy*, które sformułowano następująco:

1. Porównanie odległych wyników klinicznych i radiologicznych operacji CM-I oraz analiza powikłań, w zależności od rodzaju użytego materiału do plastyki opony twardej i metody jego implantacji.
2. Ocena znaczenia występowania i rozmiarów *pseudomeningocele* w odległych wynikach leczenia po operacji odbarczenia szczytowo-potylicznego z plastyką opony twardej u pacjentów z CM-I.
3. Ocena nasilenia objawów depresyjnych oraz jakości życia u pacjentów z CM-I, zarówno u chorych operowanych, jak i nieoperowanych. Identyfikacja oraz analiza głównych czynników determinujących te zjawiska i porównanie wyników z grupą kontrolną zdrowych osób.

W następnej części rozprawy autor umieścił kopie 3 publikacji składających się na dokonanie naukowe.

Pierwsza z nich zatytułowana *Comparison of dural grafts and methods of graft fixation in Chiari malformation type I decompression surgery. Scientific Reports 2021 Jul 20;11(1):14801*, posiada najwyższy współczynnik wpływu (IF=4,997) i stanowi podstawę badań Doktoranta nad wynikami leczenia chorych z zespołem CM-I. Przeprowadzono w niej retrospektywną analizę odległych wyników leczenia 70 dorosłych pacjentów z w/w rozpoznaniem, którzy przeszli operację w Klinice Neurochirurgii WUM w latach 2003-18. Wszystkich chorych operowano stosując odbarczenie

szczytowo-potyliczne z usunięciem łuku tylnego C1 wraz z plastyką opony twardej. Wykorzystano dwa różne rodzaje przeszczepu opony twardej (nieautologicznej oraz autologicznej) oraz dwie metody umocowania przeszczepu tzn. poprzez wszycie lub wklejenie przeszczepu z wykorzystaniem kleju tkankowego. Pacjentów podzielono na cztery podgrupy, biorąc pod uwagę rodzaj wykorzystanego materiału do przeszczepu oraz sposób jej wszczepienia. Analiza różnic w wynikach, uzyskanych za pomocą dwóch skal oceniających stan pacjenta po operacji – *Chicago Chiari Outcome Scale* (CCOS) oraz subiektywnej skali Gestalt – między grupami pacjentów, podzielonymi ze względu na rodzaj użytejłaty (autologiczna vs nienautologiczna) oraz metodę jej wszczepienia (wszycie vs wklejenie), nie wykazała statystycznie istotnych różnic. Podobnie nie stwierdzono różnic w wynikach w/w obu skalach przy porównaniu czterech grup chorych podzielonych wg czterech konfiguracji plastyki opony twardej będących kombinacją w/w dwóch rodzajów wykorzystanejłaty oraz dwóch metod jej wszczepienia. Dodatkowo, nie stwierdzono, aby w/w grupy chorych różniły się między sobą pod względem pooperacyjnej ewolucji wielkości jamy śródrdzeniowej ani liczbą powikłań. Obecność *pseudomeningoceły* w badaniach kontrolnych MRI odnotowano u 35,7% chorych. Udało się wykazać, że jego pojawienie się wiąże się z wykorzystaniem do plastyki opony twardej przeszczepu opony nieautologicznej. Pozostaje natomiast bez związku ze sposobem jej wszczepiania.

W odniesieniu do w/w publikacji, rodzi się kilka pytań, które wymagają dodatkowego wyjaśnienia. We *Wstępie* swojej rozprawy w podrozdziale *Nasza technika* Doktorant pisze, że w Jego Ośrodku zabiegi odbarczenia malformacji CM-I odbywają się poprzez wszyciełaty z powięzi karkowej z uszczelnieniem linii szwu klejem tkankowym z wykorzystaniem dodatkowego centralnego szwu podciągającegołatę. Zastosowanie wspomnianego szwu centralnego wydaje się oryginalnym sposobem na zapobieżenie przylegania wszywanejłaty do odbarczanych struktur nerwowych zwiększającym objętość odtwarzanego zbiornika wielkiego. Chciałbym zatem dopytać, czy ten sposób chirurgicznego leczenia zespołu CM-I to efekt przemyśleń wynikających z wniosków opublikowanej pracy? Kolejne z pytań brzmią: czy w w/w pracy do uszczelniania linii szwu również stosowano klej tkankowy oraz szew centralny podciągającyłatę? Czy w Ośrodku Doktoranta w związku z wnioskami płynącymi z publikacji zaniechano stosowania przeszczepu złaty nieautologicznej zwiększającej ryzyko wywołania *pseudomeningoceły*? Czy w którymś z opisywanych 70 przypadków chorych włączonych do badań znaleźli się chorzy ze wskazaniami do poszerzenia odbarczenia o resekcję migdałków mózdzku, poszerzenie ujścia IV tej komory z wycięciem pajęczynówki wraz z poszerzeniem odbarczenia kostnego? Z Tabeli S1 umieszczonej w materiałach uzupełniających do artykułu wynika, że spośród siedmiu chorych wymagających reoperacji 3 chorych z podgrupy, w której wykorzystano do przeszczepu opony materiał nieautologiczny wszczepionej przy pomocy kleju tkankowego reoperowano z powodu opadania

mózdzku, wodogłowia oraz obecności *pseudomeningocele* reoperowano dokonując resekcji jednego z dwóch migdałków mózdzku, ponownie wykonano plastykę opony twardej oraz plastykę ubytku kości. Pytanie brzmi: jaki rodzaj przeszczepu wykorzystano do reoperacji autologiczny czy nieautologiczny? W jaki sposób umocowano przeszczep poprzez wszycie czy zastosowano klej tkankowy? Jakie argumenty przemawiały za wybranym sposobem rozwiązania problemu? Czy któryś z pozostałych operowanych chorych wymagał w odległej perspektywie przekraczającej *follow-up* wymieniony w artykule reoperacji w związku z niewystarczającym zakresem odbarczenia tylnej jamy czaszki np. z powodu niewystarczającej rezolucji jamy syringomielicznej? Oraz ostatecznie z pytań: jaki był indywidualny udział Doktoranta w każdej z w/w operacji odbarczenia malformacji CM-I. Uważam ponadto, że cennym uzupełnieniem w/w publikacji byłoby stworzenie algorytmu postępowania u chorych z rozpoznaniem pooperacyjnego *pseudomeningocele* z uściśleniem wskazań do ponownego otwarcia oraz częstości wykonywania kontrolnych badań obrazowych u chorych z w/w powikłaniem.

Pozostałe dwie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego Doktoranta poświęcone zostały ocenie występowania i roli jaką odgrywa *pseudomeningocele* po przeprowadzonych operacjach dekompresji w zespole CM-I oraz określeniu relacji między bólem, depresją i jakością życia u chorych z w/w rozpoznaniem.

W pierwszej z nich zatytułowanej *Significance of Pseudomeningocele After Decompressive Surgery for Chiari I Malformation. Frontiers in Surgery. 2022;9:895444* przeanalizowano wyniki leczenia u 76 chorych z rozpoznaniem zespołu CM-I. W grupie tej u 35,5% chorych zaobserwowano występowanie *pseudomeningocele*. Autorzy wykazali, że jej obecność nie wpływa istotnie na wyniki leczenia oceniane na podstawie dwóch skal: Gestalt oraz CCOS. Powikłanie to nie miało również istotnego wpływu na pooperacyjną ewolucję jamy syringomielicznej oraz uniesienie migdałków mózdzku, jakkolwiek mogło mieć wpływ na niektóre wybrane parametry morfometryczne w obrębie struktur nerwowych tylnej jamy czaszki. Wg Doktoranta zwiększenie dystansu między górną powierzchnią mózdzku a namiotem mózdzku, zmniejszenie dystansu między przednią krawędzią otworu wielkiego (basion) a bruzdą opuszkowo-mostową, zmniejszenie grubości odtworzonego zbiornika wielkiego (tj. dystansu między migdałkami mózdzku a łąką) u chorych z pooperacyjnym *pseudomeningocele* wynika z podciśnienia śródczaszkowego wywołanego ucieczką płynu mózgowo-rdzeniowego prowadząc w efekcie do opadania mózdzku. W związku z w/w publikacją rodzi się, podobnie jak w związku z pierwszym doniesieniem, pytanie o *follow-up* u chorych z rozpoznaniem CM-I po przebytych odbarczeniu szczytowo-potylicznym z rozpoznaniem pooperacyjnego *pseudomeningocele*.

Ostatnia z publikacji cyklu pt. *Pain–depression relationship, quality of life and acceptance of illness among patients with Chiari malformation type I: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2023 May 19;102(20):e33738* jest szczególnie interesująca, ze względu na to, że porusza ważny i rzadko eksplorowany temat zaburzeń psychicznych wśród pacjentów z rozpoznaniem CM-I, takich jak depresja, jakość życia, akceptacja choroby oraz przekonania dotyczące kontroli bólu. Badanie wykazało, że chorzy z rozpoznaniem CM-I poddani leczeniu operacyjnemu uzyskują istotnie wyższe wyniki niż grupa nieoperowana w kontekście aspektu środowiskowego jakości życia, w tym oceny środowiska domowego, zasobów finansowych i dostępu do usług. Wyniki te wskazują na poprawę funkcjonalności (stanu zdrowia) i lepszą zdolność adaptacji do życia w grupie pacjentów z CM-I poddanych leczeniu operacyjnemu. Z drugiej strony to w tej grupie chorych zaobserwowano wyższy poziom depresji i niższą jakość życia w innych wybranych aspektach w porównaniu do grupy nieoperowanej, pomimo stwierdzonego niższego natężenia bólu. Wyniki wskazują, że jakkolwiek operacja przynosi ulgę w bólu, jednakże niekoniecznie prowadzi do poprawy stanu psychicznego pacjentów z CM-I. Te niewątpliwie ciekawe wyniki oceny psychologicznej pacjentów leczonych z powodu CM-I pokazują jak problemy neuropsychologiczne i emocjonalne, takie jak lęk, depresja i zaburzenia poznawcze, mogą znacząco utrudnić przebieg rekonwalescencji. W związku z tym rodzi się pytanie czy w analizowanej grupie chorych znalazły się również przypadki chorych, którzy z uwagi na rozpoznanie depresji wymagali leczenia psychiatrycznego? Jaki był *follow-up* w tej grupie chorych? Czy wspomniane zaburzenia o charakterze depresji miały tendencję do wycofywania czy miały charakter utrwalaony? Czy Doktorant uważa, że wykonywanie testów psychologicznych u chorych leczonych z powodu CM-I winno stać się rutynowym postępowaniem zalecanym w praktyce klinicznej?

W kolejnym rozdziale rozprawy Doktorant przedstawił *Podsumowanie*, które skupia się na syntezie wyników przeprowadzonych badań. Recenzenci rozprawy mieli już okazję zapoznać się z tymi wynikami, analizując publikacje stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego Doktoranta. W tym kontekście oczekiwałbym bardziej dogłębnego omówienia wyników tych publikacji, a nie ich ponownego streszczenia. Zgadzam się, że autor szczegółowo omówił te wyniki w swoich pracach, prawdopodobnie uznając, że nie ma potrzeby ich powtarzania. Jednak wartościowym uzupełnieniem byłoby omówienie tych wyników w kontekście najnowszych badań, które zostały opublikowane po dacie wydania ostatniej z omawianych prac.

W ostatniej części rozprawy autor przedstawił *Wnioski*. Ogólnie rzecz biorąc, ta sekcja nie budzi większych zastrzeżeń, z wyjątkiem jednego aspektu. Moim zdaniem, wnioski powinny w większym stopniu wykraczać poza prostą reiterację wyników badań. Warto by było, aby były one bardziej syntetyczne i skupiały się na interpretacji oraz implikacjach wyników, proponując potencjalne

kierunki dalszych badań i ich zastosowań praktycznych. Taka perspektywa mogłaby znacznie zwiększyć wartość naukową pracy, pokazując jej znaczenie w szerszym kontekście akademickim oraz potencjalne przełożenie na praktykę kliniczną.

Rozprawę zamykają: *Opinia komisji bioetycznej, Oświadczenia współautorów publikacji, Piśmiennictwo do rozdziałów w języku polskim oraz Spis ilustracji i tabel.*

Powyższe uwagi odnoszą się przede wszystkim do struktury samej rozprawy i mają charakter czysto edytorski. Podnoszą one kwestie związane z możliwością uszczegółowienia pewnych aspektów przeprowadzonych badań. Mimo to, należy podkreślić, że te uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości osiągnięcia naukowego Doktoranta. Osiągnięciem tym są trzy oryginalne prace naukowe, które zostały opublikowane w różnych recenzowanych czasopismach naukowych. Publikacje te znacząco przyczyniają się do rozwoju dyscypliny, otwierając nowe perspektywy dla dalszych badań i podkreślając oryginalny wkład autora w wiedzę naukową. Warto zatem uznać, że mimo drobnych sugestii edytorskich, ogólny wkład naukowy tej rozprawy jest istotny i godny uznania w kontekście akademickim.

We wniosku końcowym stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska pt. *Techniki plastyki opony twardej, komplikacje pooperacyjne oraz jakość życia u pacjentów z zespołem Chiariego typu I* w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Dlatego przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Pana lek. Artura Balasy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na wartość naukową rozprawy, wielką staranność jej przygotowania, możliwości szerokiego wykorzystania jej wyników w praktyce klinicznej, jak również dobrą znajomość literatury przedmiotu oraz dojrzałość naukową Doktoranta stawiam wniosek o wyróżnienie pracy.