Warszawa 2024-07-13

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Kunert
Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Adama Kazimierza Bębenka pt. „Osiadanie implantów międzytrzonowych w operacyjnym leczeniu choroby zwyrodnieniowej odcinka szyjnego kręgosłupa – znaczenie kliniczne oraz radiologiczne czynniki ryzyka”.

Osiadanie trzonów kręgów na implantach międzytrzonowych po przedniej discektomii szyjnej ze spondylodezą międzytrzonową (ACDF) jest zjawiskiem, które zna każdy lekarz zajmujący się chirurgią kręgosłupa. Mimo, że zjawisko jest od dawna znane i nierzadkie, nadal nie umiemy w pełni mu zapobiegać. Nie do końca wiadomo nawet, czy fenomen ma rzeczywiście związek z wynikami klinicznymi. A jeśli ma, czy jest to związek przyczynowo-skutkowy, czy też jest to tylko współwystępowanie zdarzeń spowodowanych innymi niezależnymi czynnikami, jak np. osłabieniem struktury kostnej, które dotyka nie tylko operowanej przestrzeni dyskowej, tylko cały kościec. Może powodują to utrwalone od dawna zaburzenia ustawienia strzałkowego szyjnego odcinka kręgosłupa? Może są za to odpowiedzialne parametry fizyczne implantów? Nawet, jeśli osiadanie nie jest przyczyną gorszych wyników klinicznych, ale z nimi współwystępuje, to czy zapobieganie temu poprawi te wyniki? Pytania mnożą się, ale jedno jest pewne – jeśli na kontrolę zgłasza się pacjent niezadowolony z wyniku leczenia, a w badaniu RTG widać zapadniętą przestrzeń dyskową z implantem wgłobionym w sąsiednie trzony, to w głowie chirurga zwykle pojawiają się pytania: czy ma to związek z dolegliwościami pacjenta? Co zrobiłem nie tak? Czy mogłem to zrobić lepiej? Zapadanie się przestrzeni dyskowej wiąże się ze zwężeniem otworów międzykręgowych, czyli nawrotowa rwa ramienna może z tego wynikać. Zapadaniu się przestrzeni dyskowej zwykle towarzyszy niekorzystna zmiana ustawienia strzałkowego w kierunku kyfotycznym. To obciąża mięśnie karku większym wysiłkiem, co skutkuje bólami osiowymi. Ale co było pierwsze? Nieprawidłowe ustawienie kręgosłupa, przez co nacisk kręgów na implant był zbyt duży i dlatego wgłobił się on w trzony? A może kifoza narasta, bo

kość była za słaba, implant wbił się trzon, a to spowodowało segmentalne zagięcie kyfotyczne? Pytania te były i są powodem wielu badań, ale nadal nie ma jednoznacznych odpowiedzi. Dlatego temat dysertacji obrany przez Doktoranta jest aktualny i perspektywiczny.

Promotorem rozprawy jest Prof. dr hab. n. med. Andrzej Maciejczak (Klinika Neurochirurgii Uniwersytetu Rzeszowskiego, Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie) zaś promotorem pomocniczym dr n. med. Bartosz Godlewski (Oddział Kliniczny Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu z Pododdziałem Chirurgii Kręgosłupa, Szpital Św. Rafała SCANMED S.A. w Krakowie). Rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl publikacji naukowych i ma typowy układ jak dla tego typu prac. Zawiera spis treści (1 strona), wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy (2 strony), wprowadzenie (8 stron), cele i założenia rozprawy (1 strona), materiały i metody (2 strony), kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy (48 stron), wnioski (6 stron), piśmiennictwo (5 stron), streszczenia w języku polskim i angielskim (po 2 strony), zgoda komisji bioetycznej (1 strona), oświadczenia autora i współautorów (5 stron), oraz dorobek naukowy (5 stron). Priorytetowe rozdziały zawierające cele i wnioski z dysertacji są połączone z treściami zawierającymi dyskusję i cytowania z piśmiennictwa, co nie ułatwia oceny osiągniecia i nie jest to dobrą praktyką. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na 3 publikacjach Doktoranta w czasopismach recenzowanych. Napisana jest poprawną polszczyzną, ale zdarza się czasem użycie slangu zamiast oficjalnej terminologii (np. „*korówka*" zamiast „*korowa warstwa kości*"). Na dysertację składają się 1 artykuł przeglądowy i 2 oryginalne i 1: *"Anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) with and without plating: a comparison of radiological and clinical outcomes" (w: Advances in Clinical and Experimental Medicine, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu), "Cervical Sagittal Balance: Impact on Clinical Outcomes and Subsidence in Anterior Cervical Discectomy and Fusion." (w: Biomedicines, MPDI) i "Impact of Implant Size and Position on Subsidence Degree after Anterior Cervical Discectomy and Fusion: Radiological and Clinical Analysis." (w: Journal of Clinical Medicin*e, *MPDI*). We wszystkich Doktorant jest pierwszym autorem, Promotor Pomocniczy zaś współautorem. Promotor nie jest współautorem żadnej z publikacji, ale według wiedzy recenzenta nie stanowi przeszkody w pełnieniu tej funkcji.

Doktorant sformułował następujące cele pracy: ocena radiologicznych czynników ryzyka osiadania trzonów kręgów szyjnych na implantach międzytrzonowych, oraz ocena

wpływu osiadania na efekt kliniczny zabiegu przedniej discektomii szyjnej ze spondylodezą międzytrzonową (ACDF).

Pierwsza praca cyklu to przegląd literatury na temat znaczenia dodatkowej stabilizacji płytą na zjawisko osiadania kręgów na implantach. W artykule omówiono problemy spotykane u chorych po operacji ACDF jak dysfagię, chorobę przyległego segmentu, osiadanie trzonów na implantach, zaburzenia wyrównania strzałkowego, czy brak zrostu kostnego. Doktorant ustalił w jej toku dodatkowo, że implanty o relatywnie mniejszym polu przekroju i te umieszczone bardziej grzbietowo w przestrzeni międzykręgowej osiadają częściej, co może mieć znaczenie praktyczne w czasie operacji przy doborze i pozycjonowaniu implantu. Wyniki przeglądu zostały syntetycznie i przejrzycie przedstawione w tabeli 1. w oryginale manuskryptu. Niezależnie od ww. parametrów kliniczno-radiologicznych, odległe wyniki kliniczne obu technik są – co słusznie Autor podkreśla - porównywalne, zaś procedura z płytą jest bardziej kosztochłonna. I tu rodzi się pytanie, na które chciałbym usłyszeć odpowiedź w czasie obrony: jakie jest zdaniem Doktoranta uzasadnienie kliniczne i ekonomiczne do zastosowania płyt w warunkach krajowych, przy istniejących stawkach refundacyjnych za te procedury? W polskojęzycznym opisie dysertacji pojawia się sugestia, że jest to przegląd systematyczny (str.65), ale ani tytuł pracy, ani metodologia na to nie wskazują. Nie użyto typowych do tego narzędzi jak np. listy kontrolnej PRISMA. Wątpliwości budzi też włączenie do analizy klatek „zeroprofilowych" czyli klatek mocowanych śrubami do trzonów bez płyty, będących spełnieniem idei „wszystko w jednym". Zakwalifikowanie ich tak do grupy z płytą jak i bez płyty jest wadliwe i może zmieniać obraz wniosków. Doktorant słusznie zalicza jednak tę decyzję do limitacji swojego przeglądu. Zaletą tego przeglądu jest kompleksowe opisanie niekorzystnych następstw operacji ACDF, oraz ich czynników ryzyka.

Drugi artykuł opisuje wyniki badań nad osiadaniem oraz wyników klinicznych po zabiegu ACDF w zależności od przedoperacyjnych parametrów wyrównania strzałkowego w odcinku szyjnym kręgosłupa. Jest to oryginalna publikacja z realizacji projektu badawczego zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną Krakowskiej Akademii im. Modrzewskiego. Oceny dokonano na 95 pacjentach spośród 193 operowanych w analizowanym okresie. Więcej niż połowa chorych spełniała kryteria wykluczenia. Używano implantów z materiału PEEK (60%) lub dodatkowo pokrywanych tytanem (40%). Osiadanie zdefiniowano jako zagłębienie się implantu w trzon, o co najmniej 1/3 wysokości przestrzeni międzytrzonowej. Nie określono w metodach, w którym badaniu RTG mierzono tę wysokość do tego celu – przed operacją, zaraz

po operacji, czy w odległej obserwacji? Rycina 3. (str.39) sugeruje, że pomiar ten wykonywano w terminie odległym, kiedy już ewentualnie doszło do osiadania. Innymi słowy im większe zagłębienie implantu w trzon, tym mniejszy mianownik (wg schematu: A (tj. zagłębienie implantu) + B (tj. wysokość przestrzeni) = wysokość implantu (tj. pierwotna wysokość przestrzeni po operacji)) - co relatywizuje pomiar. Zdaniem recenzenta, mianownikiem powinna być pierwotna wysokość przestrzeni we wczesnym badaniu pooperacyjnym, lub co najmniej wysokość implantu, która w przybliżeniu jej odpowiada. Ona jest stała i może być mierzona również w odległym badaniu.

Jako jeden z dwóch klinicznych punktów końcowych zdefiniowano nasilenie bólu w skali VAS <1. Oznacza to, że punktem końcowym był brak bólu (VAS = 0), ale w treści publikacji nie znalazłem precyzyjnej informacji, jaki odsetek pacjentów osiągnął w terminie odległym taki wynik w grupach z i bez osiadania implantów. Porównywane są za to średnie wartości VAS dla grup z i bez osiadania implantów (str.41), czyli inaczej niż to zdefiniowano w metodach (str. 37). Ponieważ brak bólu nie jest nadmiernie częstym wynikiem po operacjach kręgosłupa, to czy Doktorant nie rozważał użycia do oceny sukcesu leczenia pojęcia „minimalnej klinicznie istotnej różnicy"?. Tak zwany „MCID" jest powszechnie stosowany jest do oceny wyników tak wg VAS jak i w NDI. Dodatkowo w przypadku bólów szyjnopochodnych zwykle osobno ocenia się nasilenie bólów korzeniowych (rwa ramienna) i osobne bólów osiowych (bóle karku), jako że powstają w różnych mechanizmach. Proszę o wyjaśnienie tych kwestii w czasie obrony. Z tabeli 5. (str 42) wynika, że w grupie chorych, u których nie doszło do zapadnięcia się przestrzeni, kąt segmentalny Cobba zmniejszył się z ok. 8 st. do ok. 4st. w okresie między kontrolą pooperacyjną wczesną, a odległą. Nie znalazłem interpretacji tej znamiennej i zaskakującej jednocześnie różnicy, ponieważ jest ona większa niż w grupie z zapadaniem się implantu. Proszę o wyjaśnienie również tego faktu w czasie obrony.

W toku analizy Doktorant wykrył, że wyższa przedoperacyjna wartość parametru SVA może sprzyjać zapadaniu się implantów w trzon. Jest to ciekawe i bardzo ważne spostrzeżenie. Warte dalszych badań. Doktorant właściwie interpretuje tę korelację oraz z ostrożnością osadza ją pośród innych zmiennych, których nie był w stanie perfekcyjnie ocenić w badanej grupie. I podobnie - właściwie interpretuje pooperacyjne zmiany lokalnego kąta Cobba, jako następstwo zapadania się implantów.

W trzeciej pracy Doktorant szukał czynników ryzyka osiadania związanych z rozmiarem oraz położeniem implantu w przestrzeni międzytrzonowej z odniesieniem również do

klinicznych wyników leczenia. Analiza szczęśliwie potwierdziła to, co mówi zdrowy rozsądek i fizyka, że należy implantować klatkę o maksymalnym polu powierzchni, jaki tylko da się umieścić w oczyszczonej przestrzeni międzytrzonowej, aby nacisk blaszek granicznych trzonów rozłożył się najkorzystniej. Podobnie – co powie każdy doświadczony chirurg zajmujący się dyskopatią szyjną – zbyt wysokie implanty częściej wbijają się w sąsiadujące trzony, niż te dopasowane z umiarem. Ale oczywiście medycyna to nie matematyka, i proste, logiczne myślenie nie wystarcza do osiągania sukcesu w medycynie. Dlatego wykazywanie empirycznych dowodów na zdroworozsądkowe przypuszczenia i praktyczne spostrzeżenia też są ważne i użyteczne. Zwłaszcza, gdy poparte obiektywnymi pomiarami i konkluzjami, jak w przypadku tej pracy - co do zasad wybierania odpowiednich wymiarów implantów w relacji do przedoperacyjnych pomiarów wysokości i pola powierzchni dysku. Właśnie to te szczegółowe i wysokoprofesjonalne analizy leżą u podstawy ewolucyjnej poprawy wyników od dawna znanych technik operacyjnych. Ciekawym i istotnym spostrzeżeniem jest również to, że nie położenie implantu bliżej przedniej czy tylnej granicy przestrzeni międzytrzonowej koreluje z jego zagłębianiem się trzony, ale to jego długość w stosunku do długości (tj. głębokości) przestrzeni międzytrzonowej w osi AP koreluje odwrotnie proporcjonalnie z osiadaniem. Może to być jednak trudne do analizy w praktyce, gdyż implanty używane przez Badacza mają tylko 2 znaczniki radiologiczne, które nie są położone w linii pośrodkowej, co oznacza, że lekka rotacja implantu w osi długiei ciała (co się zdarza) powoduje, że znaczniki nie określają ani przedniej, ani tylnej granicy klatki w badaniu RTG. Niemniej długość to długość, a korelacja to korelacja, co implikuje ważny wniosek by implantować maksymalnie długie (czyli głębokie) implanty, oby tylko nie przekraczały tylnej granicy trzonów.

Doktorant wykazał, że osiadanie implantu nie ma związku nasileniem bólu w skali VAS, ale koreluje z gorszymi wynikami funkcjonalnymi w skali NDI. Autor przypuszcza, ze różnica ta może wynikać z mniejszej dokładności skali VAS i konkluduje, że „*osiadanie wpływa na kliniczne efekty leczenia choroby zwyrodnieniowej w odcinku szyjnym kręgosłupa*". Moje zaś, jako recenzenta tezy są takie, że gdyby rozdzielić VAS dla bólów karku i bólów korzeniowych, to wyniki mogłyby być inne, oraz że prawdopodobnie jakiś inny czynnik wspólnie „wpływa" i na osiadanie implantów i jednocześnie na gorsze wyniki kliniczne. Takim czynnikiem mogą być przed- i pooperacyjne zaburzenia balansu strzałkowego – co wynika z treści 2. publikacji cyklu. Chciałbym usłyszeć polemikę Doktoranta na te kwestie w czasie obrony.

Autor wielokrotnie używa terminu „wpływ”, dla określenia relacji między czynnikiem, a badaną zmienną. Nie jest to metodologicznie trafne, bowiem „wpływ” może być oceniany tylko badaniem prospektywnym z randomizacją, zaś zrealizowany projekt badawczy takim nie był. W badaniach obserwacyjnych można wykryć jedynie współwystępowania, które nie muszą mieć ścisłych związków przyczynowo-skutkowych.

Wyżej opisane uwagi, głównie dotyczące metodologii, nie miały na celu umniejszenia walorów niniejszej pracy doktorskiej. Recenzent ocenia wysoko całość osiągnięcia, zaś wspomniane uwagi miały na celu bardziej zainspirowanie Doktoranta do cyzelowania swojego warsztatu badacza oraz do dalszej eksploracji tego ciekawego tematu. Przyjęcie manuskryptów do druku po recenzjach, sumaryczny współczynnik wpływu osiągnięcia 10,7 i 380 punktów MNiSW, mówią same za siebie.

Podsumowując, stwierdzam, że scharakteryzowany powyżej, jednotematyczny cykl publikacji Doktoranta wnosi istotny wkład do wiedzy z zakresu chirurgii kręgosłupa lokalizującej się, jako wspólny teren działania neurochirurgii i ortopedii. Zaplanowane, przeprowadzone i przeanalizowane przez Doktoranta badania, jak również będące ich efektem publikacje wskazują na to, że lek. med. Adam Bębenek jest obiecującym badaczem, potrafiącym dobrać interesujący temat badawczy o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. Adama Bębenka jest pracą oryginalną, zawierającą wieloaspektową analizę problemu. Zebrany materiał został przeanalizowany w sposób kompetentny oraz stał się podstawą do wyciągnięcia logicznych wniosków, dzięki czemu Doktorant opublikował serię prac będących podstawą poniższej dysertacji. Rozprawa spełnia warunki określone w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z artykułem 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.) – zatem zwracam się do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o przyjęcie i dopuszczenie lek. Adama Bębenka do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Kunert