Prof. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera
Kierownik Oddziału Laryngologii Onkologicznej i Kliniki Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika
w Łodzi

Łódź, 2021.07.10

Ocena rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne **lek med. Agnieszki Jasińskiej pt.: „Korelacja badań audiologicznych, otoneurologicznych oraz obrazu klinicznego z zaawansowaniem wodniaka endolimfatycznego w badaniu rezonansu magnetycznego u pacjentów z chorobą Meniere'a "**

Choroba Meniere"a jest dużym problemem diagnostycznym, ponieważ pomimo wielu stosowanych metod, mających na celu ustalenie rozpoznania nie dają one oczekiwanych jednoznacznych odpowiedzi, a zatem i leczenie pozostaje trudnym wyborem. Wiadomo, że diagności opierają się głównie na triadzie objawów w postaci specyficznych zawrotów głowy, fluktuacyjnego uszkodzenia słuchu i szumu usznego. Natomiast sprecyzowanie diagnozy wymaga obiektywnej oceny zarówno narządu słuchu, jak i narządu równowagi. Nieustalony jest jednoznacznie patomechanizm objawów choroby Meniere'a, jakkolwiek w badaniach pośmiertnych wykryto obecność wodniaka śródchłonki.

Dlatego intrygującym i w pełni obiecującym badaniem jest wykazanie przyżyciowo obecności patologii przestrzeni endolimfatycznej i podjęcie ukierunkowanych przyczynowo metod terapeutycznych.

Słowa uznania należą się Doktorantce i jej Promotorowi, profesorowi Kazimierzowi Niemczykowi za podjęcie w szerokim zakresie potrzeby wykonywania poza nowoczesnymi badaniami audiologiczno-otoneurologicznymi nowatorskiego, w skali nie tylko krajowej badania przestrzeni peri- i endolimfatycznej ucha wewnętrznego za pomocą rezonansu magnetycznego u pacjentów z objawami choroby Meniere'a. Przyżyciowe uwiarygodnienie obecności wodniaka endolimfatycznego pozwala na przeprowadzenie odpowiednich technik operacyjnych tj. drenaż worka śródchłonki lub przecięcie nerwu przedsionkowego. Klinika Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierowana przez prof. dr hab. n. med. Kazimierza Niemczyka jest jednym z wiodących ośrodków naukowych, który zajmuje się problemami chorób ucha wewnętrznego, diagnozą i terapią. Zaplecze aparaturowe Kliniki i doświadczenie zespołu specjalistów warunkują, że trudne przypadki z innych szpitali klinicznych kierowane są do tego ośrodka warszawskiego.

Badania podjęte przez lek. med. Agnieszkę Jasińską zasługują na szczególną uwagę nie tylko z powodu ich merytorycznej wartości, ale i ciekawej oraz inspirującej prezentacji, która wnosi wiele cennych treści dla audiologa, otoneurologa, a nawet radiologa z punktu widzenia naukowca oraz lekarza praktyka.

Dokonana zatem przez Doktorantkę ocena korelacji badań audiologicznych, otoneurologicznych oraz obrazu klinicznego z zaawansowaniem wodniaka śródchłonki w badaniu MRI u pacjentów z chorobą Meniere" stanowi nowatorskie i cenne zadanie badawcze.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma postać czytelnego, dobrze rozplanowanego i estetycznego wydruku komputerowego, złożonego z 46 stron z zamieszczonymi kserokopiami 3 prac o zbliżonej tematyce. Liczba cytowanych pozycji piśmiennictwa zawarta jest w każdej z publikacji. Pierwsza oryginalna, opublikowana w Otorynolaryngologii Polskiej w wersji angielskiej zawiera 53 pozycje piśmiennictwa, druga kazuistyczna, opublikowana w Polskim Przeglądzie Otorynolaryngologicznym uwzględnia 14 pozycji piśmiennictwa, zaś trzecia, najbardziej znacząca, którą przyjęto do druku w Auris Nasus Larynx to 39 zacytowanych prac. Piśmiennictwo to głównie pozycje zagraniczne. Autorka rozpoczęła swą dysertację od wykazu publikacji, składających się na pracę doktorską z łączną punktacją IF = 1,436 oraz MEiN = 160 pkt. Doktorantka w streszczeniach w języku polskim i angielskim zaznaczyła najistotniejsze zagadnienia opublikowanych prac.

We **Wstępie** lek. med. Agnieszka Jasińska w kompetentny sposób nakreśliła charakterystykę choroby Meniere'a, różne koncepcje dotyczące etiologii choroby z uwzględnieniem jej morfologicznego podłoża. Zaprezentowała nowatorską metodę identyfikacji wodniaka endolimfatycznego za pomocą rezonansu magnetycznego, podkreślając jej unikatowość zastosowania w świecie, a przede wszystkim w Polsce. W tej części swej dysertacji opisała aktualne skale oceny zaawansowania patologii ucha wewnętrznego. Doktorantka w pełni uzasadniła potrzebę umieszczenia jednotematycznych publikacji jako swojej pracy doktorskiej. W dalszej części tego rozdziału pokrótce opisała najważniejsze treści kolejnych artykułów, które są pozycjami wieloautorskimi, jednak we wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem.

W rozdziale o **założeniach i celach** pracy lek. med. Agnieszka Jasińska precyzyjnie w dwóch punktach zaprezentowała swe priorytety badawcze tj. postanowiła przeanalizować zaawansowanie wodniaka śródchłonki w badaniu rezonansu magnetycznego u pacjentów z chorobą Meniere'a przy użyciu skali Barath i wsp. oraz jej modyfikacji według Bernaerts i wsp. oraz ocenić korelację zaawansowania wodniaka endolimfatycznego w badaniu MRI z wynikami badań audiologicznych, otoneurologicznych oraz nasileniem objawów u pacjentów z chorobą Meniere'a.

Pierwsza omówiona i skserowana praca zatytułowana „ Magnetic resonance imaging of inner ear in the diagnostics of Meniere's disease" ukazała się w „Otorynolaryngologii Polskiej" w 2021 roku, pkt MEiN = 40 pkt. Głównym tematem badawczym jest ocena ucha wewnętrznego w diagnostyce obrazowej, co jest nowością na rynku publikacji krajowych. We wprowadzeniu pracy Doktorantka szczegółowo opisała główne objawy choroby Meniere'a, koncepcje etiologiczne, historyczne ujęcie łączenia objawów choroby z wodniakiem śródchłonki oraz możliwości wykorzystania technik obrazowym w jego diagnozowaniu. Na szczególną uwagę zasługuje dokładne wyjaśnienie techniki badania MRI z uwzględnieniem przenikania kontrastu gadolinowego do przestrzeni ucha wewnętrznego w zależności od drogi jego podania oraz prezentacja różnych skali oceny wielkości wodniaka endolimfatycznego (jakościowe, pół jakościowe lub objętościowe). Doktorantka więcej uwagi poświęciła skali Barath i wsp. 2014 roku, która uwzględnia trzy skale wielkości powiększenia przestrzeni endolimfatycznej, oddzielnie dla ślimaka i przedsionka. I tak stopień 0 ma miejsce, kiedy ślimak nie jest powiększony, stopień I koresponduje z częściowym powiększeniem przewodu ślimakowego i widocznym zmniejszeniem schodów przedsionka, natomiast stopień II ma miejsce, kiedy błona Reissnera jest znacznie przemieszczona z niemożnością uwidocznienia perylimfy w obrębie schodów przedsionka. Podobnie wygląda sytuacja w ocenie przedsionka. Stopień 0 – nie ma powiększenia woreczka ani łagiewki, stopień I - powiększenie lub nakładanie się woreczka i łagiewki ze wzmocnieniem perylimfy; stopień II – brak wzmocnienia z uwagi na całkowite zajęcie tych struktur przez przestrzeń śródchłonkową, do której kontrast nie dociera. Modyfikacja Bernaerts i wsp. z 2019 roku uwzględnia 4 stopnie, w stopniu I woreczek większy od łagiewki przy zachowanej granicy miedzy nimi. Badania tych ostatnich sugerują zaburzenia funkcji bariery krew-perylimfa w patogenezie choroby Meniere'a. Natomiast Kahn i wsp. z 2019 r. cytowani przez Doktorantkę twierdzą, że wodniak rozwija się początkowo w obrębie przewodu ślimakowego, a następnie rozprzestrzenia się sekwencyjnie do woreczka, łagiewki i kanałów półkolistych. Wiele innych z ostatnich lat pozycji piśmiennictwa donosi o zmianach objętości przestrzeni limfatycznych w objawowych uszach i korelacjach ze stopniem uszkodzenia słuchu, zmianach w zapisach elektrokochleograficznych, videonystagmograficznych oraz VEMPs (oczne i szyjne).

Kolejnym zagadnieniem rozpatrywanym na bazie piśmiennictwa była korelacja wyników MRI a nietypowym przebiegiem choroby Meniere'a. Ujawniono obecność wodniaka endolimfatycznego w przypadkach wyłącznie fluktuacyjnego niedosłuchu o typie odbiorczym, skarg jedynie na szum uszny, uczucia pełności w uchu lub też nagłego osłabienia słuchu. Jak słusznie zauważa Doktorantka różne objawy podtypów choroby Meniere'a manifestują się różnicami w wielkości wodniaka śródchłonki w uchu wewnętrznym.

Bardzo istotnym z punktu widzenia klinicysty jest uwzględnienie przez lek. med. Agnieszkę Jasińską roli MRI w ocenie skuteczności leczenia choroby Meniere'a. Zastosowanie MRI daje możliwość oceny in vivo dynamiki rozwoju wodniaka śródchłonki oraz skuteczności terapii farmakologicznej, przezbębenkowej podaży gentamycyny, drenażu worka śródchłonki. Słusznie konkluduje Doktorantka, że rezonans magnetyczny to przydatne narzędzie w śledzeniu postępującej choroby Meniere'a, zaś korelacja objawów klinicznych, wyników testów audiologicznych, otoneurologicznych pozwala zrozumieć patogenezę choroby.

Druga publikacja pt. „Wodniak śródchłonki potwierdzony przy użyciu 3-teslowego skanera MR u pacjentów z obrazem klinicznym choroby Meniere'a", opublikowana została w 2019 roku w Polskim Przegladzie Otorynolaryngologicznym, punktacja MEiN = 20 dotyczy prezentacji 2 pacjentów, leczonych w Klinice Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W części wstępnej pracy Doktorantka skoncentrowała się głównie na metodzie obrazowania wodniaka endolimfatycznego in vivo w rezonansie magnetycznym, przedstawiając dwie metody podania kontrastu – dobębenkową i w podwójnej dawce - dożylną. W badaniu poszerzone struktury endolimfatyczne stanowią ubytki kontrastu, podczas gdy zakontrastowane są struktury perylimfatyczne. Metodologia pracy obejmowała badanie podmiotowe i przedmiotowe, audiometrię tonalną, słowną i impedancyjną, rejestrację otoemisji akustycznej, potencjałów wywołanych z pnia mózgu, elektrokochleografię, videonystagmografię oraz badanie obrazowe przy użyciu 3-teslowego skanera MR. Składowe ucha wewnętrznego oceniano po 4 godzinach od dożylnego podania podwójnej dawki kontrastu gadolinowego. Posłużono się skalą Baratha do oceny ślimaka i przedsionka. Prezentowane przypadki choroby Meniere'a były wieloletnie, praktycznie z pełną gamą objawów, przy czym u kobiety w badaniu MRI odnotowano poszerzony przewód ślimaka oraz znacznego stopnia powiększenie łagiewki i woreczka z niewidocznym, brzeżnym wzmocnieniem przedsionka. Natomiast u mężczyzny zaobserwowano w badaniu MRI częściowe poszerzenie przewodu ślimaka i niewielkie powiększenie woreczka i łagiewki na tle wzmacniającego się przedsionka. Praca zawiera czytelne ryciny skanów MRI z dokładnym wyjaśnieniem zmian patologicznych ucha wewnętrznego. U kobiety z powodu uporczywych zawrotów głowy oraz braku poprawy po leczeniu zachowawczym wykonano neurektomię przedsionkową i zaplanowane jest kontrolne badanie za 6 miesięcy, podczas gdy mężczyzna oczekuje na ten typ zabiegu z uwagi na podobne nasilenie objawów. Jakkolwiek praca Doktorantki ma charakter kazuistyczny to stanowi pierwsze doniesienie w literaturze polskiej o potrzebie wykonywania badania MRI z kontrastem i oceną ucha wewnętrznego w chorobie Meniere'a dla ewentualnej interwencji chirurgicznej. Praca ta potwierdza poszukiwania nowych rozwiązań naukowo-badawczych lek. med. Agnieszki Jasińskiej.

Trzecia pozycja publikacyjna to praca oryginalna pt. „Correlation between magnetic resonance imaging classification of endolymphatic hydrops and clinical manifestations and audiovestibular test results in patients with definite Meniere's disease", która została przyjęta do druku w 2021 roku w czasopiśmie Auris Nasus Larynx o IF = 1,436 i MEiN = 100 pkt. (37 stron). Celem pracy była ocena klasyfikacji wodniaka endolimfatycznego obrazowanego w MRI w korelacji z wynikami obrazu klinicznego, testów audiologicznych i przedsionkowych u pacjentów ze zdefiniowaną, jednostronną chorobą Meniere'a.

We **wprowadzeniu** Doktorantka wykazała się dużą wiedzą z zakresu aktualnych doniesień na temat choroby Meniere'a z uwzględnieniem danych historycznych. Wyraźnie podkreśliła, że do niedawna wodniaka endolimfatycznego, potwierdzającego objawową chorobę Meniere'a rozpoznawano wyłącznie w pośmiertnych preparatach kostnych. Szczegółowo lek. med. Agnieszka Jasińska wyjaśniła mechanizm wysycenia kontrastowego przestrzeni endo- i perylimfatycznych w badaniu MRI, koncentrując się na doniesieniach z ostatniego dziesięciolecia. Dopiero niedawno opracowano szczegółową technikę podawania kontrastu i czasu wykonywania MRI. Na uwagę zasługuje opis różnych skali oceny stopnia zaawansowania patologii ucha wewnętrznego, jak również liczne dane z piśmiennictwa na temat porównania zachowania się przestrzeni limfatycznych zarówno w nieobjawowych jak i symptomatycznych uszach. Natomiast badania na temat korelacji obecności i wielkości wodniaka śródchłonki z wynikami badań podmiotowych, przedmiotowych oraz licznych testów oceniających czynność ucha wewnętrznego nie były poprowadzone przekrojowo, co za zadanie badawcze postawiła sobie Doktorantka.

Materiał badawczy stanowiło 38 pacjentów z jednostronnie rozpoznaną chorobą Meniere'a na podstawie oceny symptomatologii wg AAO-HNS i Towarzystwa Barany'go, u których oceniano nasilenie objawów klinicznych, rezultaty testów audioprzedsionkowych i MRI, wykonanego po 4 godzinach od iniekcji kontrastu w celu uwidocznienia struktur ucha wewnętrznego. Testy (PTA, ABR, VNG, TT-ECochG) przeprowadzono w czasie wolnym od dolegliwości i zaprezentowano wyraźne kryteria wykluczenia z badania. Wszyscy badani mieli wykonane MRI w dwóch sentencjach 3D-FLAIR. Poszerzenie przestrzeni endolimfatycznej oszacowano według skali Barrath oraz Bernaerts oraz skoncentrowano się na korelacji pomiędzy wielkością wodniaka a objawami klinicznymi, wynikami testów audiologicznych i otoneurologicznych.

Metody statystyczne są dobrane odpowiednio do badanych zależności.

Rozdział „**Wyniki**" został bardzo solidnie i w sposób rozważny opracowany przez Doktorantkę, zilustrowany wieloma diagramami, rycinami oraz tabelami, co poprawiło przejrzystość i komunikatywność pracy. Interesujące są wyniki przeprowadzonych badań, dotyczące porównania skal oceny wodniaka śródchłonki za pomocą wybranych systemów, i jakkolwiek skala Baratha ujawniła wodniaka ślimaka w 81,6%, a przedsionka w 63,2 % to

jednak w modyfikacji Bernaertsa czułość badania wzrosła do 94,74%. W tej ostatniej ocenie wykazano statystycznie istotny związek pomiędzy poziomem uszkodzenia słuchu w audiometrii tonalnej oraz stosunkiem amplitudy potencjału sumacyjnego do amplitudy potencjału czynnościowego (SP/AP) w elektrokochleografii transtympanalnej a obecnością i zaawansowaniem wodniaka śródchłonki. Natomiast nie odnotowano związku pomiędzy czasem trwania choroby ani nasileniem objawów klinicznych (zawroty głowy, nasilenie szumów usznych, uczucie pełności w uchu, zaburzenia równowagi) a wielkością wodniaka endolimfatycznego. Niełatwa analiza porównawcza z zastosowaniem wielu metod statystycznych pozwoliła na rzetelną ocenę wyników, szczególnie korelacji pomiędzy badaniem obrazowym a powszechnie stosowanymi testami, mającymi na celu ułatwić rozpoznanie i ewentualne leczenie choroby o tak zróżnicowanym przebiegu i niejasnej etiologii.

Na szczególną uwagę zasługuje przeprowadzona przez lek. Agnieszkę Jasińską **dyskusja**, przemyślana i rzetelna, porównująca wyniki własne z rezultatami badań innych autorów, a poszczególne akapity odpowiadają kolejnym etapom realizowania pracy badawczej. Istotnym spostrzeżeniem jest, że to stan woreczka odgrywa ważną rolę we wczesnym stadium choroby Meniere'a jako rezerwuar endolimfy, znajdujący się blisko przewodu ślimakowego i to właśnie ta struktura powinna być dokładnie analizowana w badaniu MRI. Natomiast wzrost przepuszczalności bariery krew – perylimfa przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w patogenezie choroby Meniere'a. Badania Doktorantki podkreślają rolę badania MRI w diagnozowaniu choroby Meniere'a z uwzględnieniem i porównaniem dwóch różnych skal oceny zaawansowania wodniaka śródchłonki, Barath i wsp. oraz Bernaerts i wsp., wskazując na większą czułość tej ostatniej. Z uwagi na obecność wodniaka łagiewki wyłącznie z powiększeniem rozmiarów przestrzeni endolimfatycznej ślimaka i woreczka, wydaje się słuszna zaakcentowana sugestia, że nadmiar endolimfy ma miejsce w pierwszej kolejności w ślimaku, a potem w woreczku i łagiewce. Porównanie swoich wyników badań z danymi z piśmiennictwa wskazuje na dojrzałość Autorki w prowadzeniu dyskusji naukowej i pozwoliło jej na sformułowanie logicznych wniosków. Autorka postawione sobie zadania badawcze przedstawiła czytelnie i przekonywująco, ustosunkowując się do dostępnych danych z literatury ściśle związanej z tematyką pracy.

Wnioski wysunięte na bazie własnych, szczegółowych badań oraz doniesień innych autorów są wyważone, ostrożne, ale wnoszące wiele treści z zakresu diagnozowania patologii ucha wewnętrznego. Wnioski uwzględniają wytyczone sobie wcześniej cele badawcze. Do najważniejszych, podsumowywujących cykl trzech prac należy stwierdzenie, że badanie MRI jest cenne i wskazane w diagnozowaniu choroby Meniere'a oraz jest jedynym przyżyciowym potwierdzeniem obecności wodniaka śródchłonki. Niemniej ważne jest ustalenie związku pomiędzy zaawansowaniem choroby ocenianym badaniem

obrazowym a obrazem klinicznym oraz wynikami badań audiologicznych i otoneurologicznych.

Piśmiennictwo umieszczone w pracach stanowiących dysertację Doktorantki jest ściśle związane z tematyką pracy, co świadczy o przemyślanym ich doborze oraz aktualności tematu. W ostatnich rozdziałach Doktorantka umieściła opinię Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów cyklu publikacji, stanowiących rozprawę doktorską.

Z obowiązku recenzenta podaję uwagi, które dotyczą nie zawsze zachowanych zasad interpunkcji, drobnych błędów edytorskich oraz w odrębnym rozdziale „Wnioski" zbyt skoncentrowano się na wynikach wynikach a nie wypunktowano wniosków. Powyższe uwagi zdecydowanie nie umniejszają pozytywnej oceny dysertacji, która przedstawia samodzielny dorobek naukowy lek. med. Agnieszki Jasińskiej.

Podsumowując, w mojej opinii cykl przedstawionych, monotematycznych prac wnosi wiele nowości merytorycznych, świadczy o dużej wiedzy Doktorantki z zakresu audiologii, otoneurologii, radiologii, a przede wszystkim znajomości zagadnień z trudnej diagnostycznie i terapeutycznie chorobie Meniere'a. Przekazane w pracach wiadomości mają wybitnie charakter poznawczy, o dużym znaczeniu klinicznym i potrzebnym w praktyce lekarza nie tylko otorynolaryngologa. Wieloautorstwo zaprezentowanych prac świadczy o zdolności współpracy Doktorantki z innymi badaczami naukowymi, a dokładność, systematyczność prowadzenia procesu badawczego o dużym doświadczeniu w pracy naukowej.

Należy przede wszystkim podkreślić:

- podjęcie ciekawego zamysłu szeroko pojętego diagnozowania choroby Meniere'a z oceną kontrastowego obrazu ucha wewnętrznego w badaniu MRI, co jest nowością nie tylko w aspekcie krajowym, ale i w doniesieniach zagranicznych
- wielki wkład pracy Autorki w solidność dokonanej analizy, przeprowadzenie licznych nowoczesnych badań audiologicznych i otoneurologicznych z ich niełatwą, precyzyjną interpretacją
- czytelny opis zastosowanego badania obrazowego oraz najnowsze skale oceny zaawansowania wodniaka śródchłonki
- doskonale przeprowadzoną analizę statystyczną korelacji cech morfologicznych i czynnościowych ślimaka oraz przedsionka w chorobie Meniere'a
- wykazanie się solidną pracą w opracowaniu, omówieniu i interpretacji wyników własnych, a w dyskusji porównanie ich z najbardziej aktualnymi doniesieniami autorów krajowych i zagranicznych
- właściwy tematyczny dobór pozycji piśmiennictwa z uwzględnieniem wyłącznie cytowanych w tekście pracy
- posługiwanie się poprawną i polszczyzną oraz poprawnym angielskim

Z uwagi na unikalność podjętego, trudnego tematu, dokładność omawianych metod diagnostycznych i precyzyjną interpretację wyników oraz cenne wnioski uważam, że dysertacja Doktorantki zasługuje na wyróżnienie. Rozprawa doktorska lek. med. Agnieszki Jasińskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz. 1668) i na tej podstawie stawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Agnieszki Jasińskiej do dalszych etapów ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. med.
ALINA MORAWIEC-SZTANDERA
SPECJALISTA OTOLARYNGOLOG
27190[illegible]42