

Szczecin, 27.01.2021



POMORSKI UNIwersYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE  
KLINIKA OTOLARYNGOLOGII DOROSŁYCH I DZIECI  
I ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ  
71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1  
tel. +48 91 425 3277, fax +48 91 425 3248  
e-mail: kkotolar@pum.edu.pl

Pani

Przewodnicząca Rady

Dyscypliny Nauk Medycznych WUM

*Isanowska Pani Profesor,*

W związku z powierzeniem mi zaszczytnego obowiązku recenzenta rozprawy doktorskiej lek. med. Klaudyny Zwierzyńskiej, mam przyjemność przekazania informacji o pozytywnej recenzji rozprawy "Zastosowanie szyjnych i ocznych biogennych przedsiomkowych potencjałów wywołanych u pacjentów z guzem nerwu VIII". Recenzja w wersji elektronicznej zostanie przekazana pod wskazany adres e-mail a w wersji papierowej przesłana na wskazany adres. Jednocześnie wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Dr hab. n. med. Ewa Jaworowska

*E. Jaworowska*  
KIEROWNIK  
Kliniki Otolaryngologii Dorosłych i Dzieci  
i Onkologii Laryngologicznej

dr hab. n. med. Ewa Jaworowska



Szczecin 27. 01. 21

Dr hab. med. Ewa Jaworowska

Klinika Otolaryngologii Dorosłych i Dzieci

i Onkologii Laryngologicznej PUM w Szczecinie

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Klaudyny Zwierzyńskiej

**pt.: Zastosowanie szyjnych i ocznych miogennych przedsionkowych potencjałów wywołanych u pacjentów z guzem nerwu VIII.**

wykonanej w Katedrze i Klinice Otorinolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

promotor: dr hab. n. med. Magdalena Lachowska

promotor pomocniczy: dr n. med. Jacek Sokołowski

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi spójny tematycznie cykl trzech publikacji dotyczących zastosowania szyjnych i ocznych miogennych przedsionkowych potencjałów wywołanych u pacjentów z guzem nerwu VIII.

Nerwiaki nerwu słuchowego są guzami histopatologicznie łagodnymi, zwykle wolno rosnącymi, wywodzącymi się z osłonki mielinowej nerwu przedsionkowego. Guzy te rozwijają się zazwyczaj w proksymalnej części przewodu słuchowego wewnętrznego, z górnej lub dolnej gałązki nerwu przedsionkowego, znacznie rzadziej rozwijają się z nerwu słuchowego. Czas od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia rozpoznania może być różny i zależy od pacjenta (kiedy się zgłosi) jak również od lekarza. Nie ulega wątpliwości, że różnorodność kliniczna symptomów może przyczyniać się do opóźnienia rozpoznania. Wyjątkową czujnością diagnostyczną należy więc wykazać w każdym przypadku jednostronnego lub asymetrycznego niedosłuchu odbiorczego, szumów usznych czy też zaburzeń równowagi. W standardowej diagnostyce tego typu zmian wykorzystuje się badania audiologiczne oraz obrazowe. Zgodne z zaleceniami National Institutes of Health za „złoty standard” uważa się wykonanie rezonansu magnetycznego z kontrastem, który pozwala na ocenę wielkości i kształtu guza. Badanie elektrofizjologiczne jakim jest ABR, mimo swoich zalet (niższe koszty, lepsza dostępność), wykorzystywane jest jako badanie przesiewowe a stwierdzenie w nim odchyła jest wskazaniem do przeprowadzenia badań obrazowych.

Postępowanie terapeutyczne w nerwiaku nerwu VIII, w chwili obecnej zakłada 3 opcje: leczenie mikrochirurgiczne, obserwację i okresową kontrolę (wait and scan) oraz radioterapię.

Leczenie mikrochirurgiczne, aktualnie zalecane jako pierwszego wyboru, możliwe jest z trzech dostępów (przez środkowy dół czaszki, przezbłędniakowy i podpotyliczny). Wybór drogi dojścia uzależniony jest od wielkości guza, wieku chorego, jego stanu ogólnego, oraz stanu słuchu a także, co bardzo istotne, od doświadczenia operatora i danego ośrodka.

Najbardziej pożądanym wynikiem terapii guzów nerwu VIII jest jego doszczętne usunięcie, które zapewnia leczenie mikrochirurgiczne, bądź zahamowanie jego wzrostu na drodze metod niechirurgicznych z zachowaniem u chorego wszystkich funkcji neurologicznych sprzed zabiegu takich jak czynność nerwu twarzowego i sprawny słuch. Równie istotnym z punktu widzenia pacjenta wydaje się być sprawność narządu równowagi, ewentualnie obecność lub nasilenie szumów co przekłada się, najogólniej rzecz biorąc, na ocenę jakości życia po leczeniu. W tym kontekście stałe poszukiwanie metod diagnostycznych, które wzbogaciłyby wiedzę operatora na temat guza przed zabiegiem wydaje się być niezwykle ważne i pożądane. W nurt ten wpisują się badania prowadzone przez lekarz medycyny Klaudynę Zwierzyńską a będące przedmiotem niniejszej rozprawy.

Badanie elektrofizjologiczne jakim są potencjały miogenne AC VEMP są stosunkowo nowym narzędziem w diagnostyce i różnicowaniu zawrotów głowy pochodzenia obwodowego i ośrodkowego a zmiany parametrów odpowiedzi stanowią cenny wskaźnik subklinicznego uszkodzenia struktur układu nerwowego w przebiegu schorzeń, choć nie są specyficzne dla ich etiologii. Miogenne potencjały wywołane oceniają funkcje nerwu przedsionkowego dolnego. Dane literaturowe wskazują, że nieprawidłowe wyniki przedoperacyjne stwierdza się u ok. 80% chorych z guzem nerwu VIII.

Co istotne, w literaturze polskiej dotyczącej omawianego tematu znaleźć można jedynie kilka publikacji naukowych poruszających badany problem i pochodzących głównie z ośrodka reprezentowanego przez Doktorantkę.

Z powyższych powodów temat rozprawy wybrany przez Doktorantkę uważam za ważny, ciekawy i zarazem nowatorski. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż praca została zrealizowana w Klinice, która jest wiodącym ośrodkiem laryngologicznym w Polsce w leczeniu guzów nerwu VIII, co też umożliwiło Doktorantce przeprowadzenie badań na tak dużej liczbie przypadków.

Rozprawa doktorska liczy 48 stron i obejmuje: słowa kluczowe w języku polskim i angielskim a następnie spis treści, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, kopie opublikowanych prac, opinię Komisji Bioetycznej, analizę biometryczną publikacji wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, oświadczenia wszystkich współautorów cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską (informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach).

**Tytuł** pracy doktorskiej odpowiada tematyce zamieszczonych publikacji, jest sformułowany w sposób poprawny i zrozumiały. W skład rozprawy przedstawionej do recenzji wchodzi trzy publikacje - pierwsza to praca pogładowa zamieszczona w Polskim Przeglądzie Otorynolaryngologicznym (5 punktów MNiSW) oraz dwie publikacje oryginalne, jedna zamieszczona w Otolaryngologii Polskiej (40 punktów MNiSW) i druga w czasopiśmie Auris Nasus Larynx (IF 1,436); 100 punktów MNiSW). Łączna wartość wynosi: 145 punktów MNiSW i 1,436 IF. Wszystkie

prace prezentują wysoki poziom naukowy, zostały właściwie zaplanowane i zrealizowane przez Doktorantkę, co też pozytywnie zostało ocenione przez niezależnych recenzentów tych czasopism. Wszystkie prace są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Fakt ten nie umniejsza wartości niniejszej rozprawy gdyż wkład Autorki w tych trzech publikacjach został określony na 70%, co też znalazło potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, a które zostały dołączone na końcu rozprawy. Doktorantka odegrała wiodącą rolę w tworzeniu projektu badania i opracowaniu metodologii, przeprowadzeniu badań, analizie i opracowaniu materiału do szczegółowych analiz statystycznych, interpretacji otrzymanych wyników oraz przygotowaniu prac do publikacji.

Na przeprowadzenie badania Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

W rozdziale **Wstęp** Doktorantka wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące nomenklatury, epidemiologii, symptomatologii guza nerwu VIII oraz stosowane metody diagnostyczne ze szczególnym uwzględnieniem szyjnych i ocznych miogennych potencjałów wywołanych. Rozdział ten jest zwięzły i krótki ale w moim odczuciu wystarczający i zrozumiały.

**Założenia i cel pracy** zostały sformułowane w jasny i precyzyjny sposób. Za cel główny Doktorantka postawiła analizę parametrów odpowiedzi AC-cVEMP i AC-oVEMP u pacjentów z potwierdzonym guzem kąta mostowo-mózdkowego oraz porównanie ich z grupą ochotników (grupa kontrolna). Dodatkowo, ocenę na ile rejestracja obydwu rodzajów badania VEMP może być pomocna we wskazaniu gałęzi nerwu zajętej procesem chorobowym określając przedoperacyjnie, czy guz wywodzi się z dolnej czy górnej gałązki nerwu przedsionkowego, z obu, czy dotyczy innego nerwu znajdującego się w przewodzie słuchowym wewnętrznym. Tak sprecyzowane cele są ambitne i wskazują na dążenie do uzyskania praktycznych wniosków.

W opracowaniu Autorka w sposób skondensowany ale czytelny omówiła **Materiał i metody**. Tak skrócona forma jest jak najbardziej uzasadniona, gdyż dokładny opis metodologii przeprowadzonych badań zamieściła w artykułach składających się na rozprawę. Warto też podkreślić, że również **Wyniki**, **Dyskusja**, zawarte w tych publikacjach zostały ocenione już przez niezależnych recenzentów, w których ukazały się i merytorycznie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Brakuje mi informacji w jakim czasie został zgromadzony materiał. Niezależnie jednak od tego uważam, że imponująca jest liczebność grupy badanej – 50 osób leczonych operacyjnie przez tego samego operatora, biorąc pod uwagę częstość występowania tego typu zmian i możliwość innych metod terapii.

Pierwsza publikacja: Zwierzyńska K., Lachowska M., Sokołowski J., Tataj E., Niemczyk K.: **Zastosowanie akustycznych ocznych przedsionkowych potencjałów wywołanych (AC-oVEMP) w diagnostyce zawrotów głowy** jest artykułem poglądowym, zamieszczonym w Polskim Przeglądzie Otorynolaryngologicznym 2019;8(2):7-11. Jak słusznie zauważa sama Doktorantka, artykuł wprowadza w tematykę badań AC-cVEMP i AC-oVEMP. W pracy tej Autorka przedstawia metodologię badania i interpretację wyników badania AC-VEMP oraz omawia zastosowanie AC-oVEMP w diagnostyce zawrotów głowy na przykładzie kilku jednostek chorobowych, w tym również nerwiaku nerwu VIII. Słusznie też i w moim odczuciu, artykuł ten może stanowić wstęp do następnych dwóch.

Drugi artykuł z cyklu: Zwierzyńska K., Lachowska M., Tataj E., Niemczyk K.: **Analysis and interpretation of air-conducted ocular vestibular-evoked myogenic potentials (AC-oVEMP) - our experience In healthy adults**. *Otolaryngologia Polska* 2020; 74(3):6-11). W pracy tej Autorka przeprowadziła analizę parametrów odpowiedzi AC-oVEMP w grupie ochotników bez odchyżeń neurologicznych i przedsiorkowych z uwzględnieniem płci, wieku oraz symetrii odpowiedzi z obu uszu. Ta szczegółowa analiza pozwoliła zaproponować zakres norm dla poszczególnych parametrów badania, które posłużyły jako punkt odniesienia w trzecim artykule.

Trzeci artykuł: Zwierzyńska K., Lachowska M., Sokołowski J., Niemczyk K.: **Cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials in determining nerve division involvement in patients with a tumor located in the internal auditory canal**. *Auris Nasus Larynx*. 2020:doi:10.1016/j.anl.2020.09.006 (online ahead of print). W artykule tym Doktorantka przedstawiła szczegółową analizę wyników badań AC-cVEMP i AC-oVEMP w grupie pacjentów z guzem kąta mostowo-mózdkowego. Analizowana była przydatność zastosowania obu badań AC-VEMP we wskazaniu przedoperacyjnym gałęzi nerwu zajętej procesem chorobowym – górna czy dolna gałązka nerwu przedsiorkowego, obie czy też dotyczy innego nerwu znajdującego się w przewodzie słuchowym zewnętrznym. Interesującym elementem tej pracy było wykonanie analizy korelacji oceniające zależność pomiędzy wynikami badań cVEMP i oVEMP a wielkością guza; dokonano też kalkulacji wielkości guza w analizowanej grupie stosując wzór wg Lin, oparty na regresji liniowej, uzależniający wielkość guza od wyników VEMP a otrzymane wyniki porównano z wyliczeniami faktycznej wielkości guza w analizowanej pracy.

Podobnie jak i w poprzednich dwóch pracach w przeprowadzonej **Dyskusji** Autorka zestawiała i skonfrontowała własne wyniki badań z danymi z piśmiennictwa w sposób rzeczowy i konkretny. Rozważania i dyskusja naukowa została poparta rzetelnym przeglądem najnowszego piśmiennictwa światowego z ostatnich lat z zakresu omawianej tematyki. Warto też podkreślić, że Doktorantka wykazała się dużą umiejętnością krytycznej i wyważonej oceny własnych obserwacji.

**Wnioski** są naturalną konsekwencją przeprowadzonej analizy wyników i stanowią odpowiedź na postawione w celu pracy pytania, bardzo ważne z punktu widzenia klinicysty do wykorzystania w praktyce. Jak wynika z przeprowadzonej analizy wyniki badań mogą być przydatne w planowaniu operacji jako dodatkowe źródło informacji o guzie, sugerując gałązkę nerwu, z której on wyrasta. Niestety na podstawie wyników cVEMP i oVEMP nie można oszacować wielkości guza, co wskazuje, że badanie to jest w chwili obecnej nadal jedynie pomocniczym dla badania MRI.

**W streszczeniu** (w języku polskim i angielskim) Doktorantka zawarła podsumowanie zagadnień omawianych w rozprawie oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Są one jasno, poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione.

**W podsumowaniu** stwierdzam, iż oceniana praca została właściwie zaplanowana, konsekwentnie realizowana i ostatecznie wzorowo wykonana a jej wyniki przedstawione w specjalistycznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Opublikowanie tych prac w renomowanych, specjalistycznych czasopismach potwierdza ich wartości merytoryczne. Zawarty w rozprawie cykl publikacji jest spójny tematycznie i przyczynia się do lepszego poznania omawianej tematyki, toteż jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego. Badania przedstawione w tej rozprawie prezentują współczesną tematykę naukową a dodatkowym ich walorem jest aspekt praktyczny.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji „ Rozprawa doktorska Autorstwa lek. med. Klaudyny Zwierzyńskiej spełnia warunki określone w art. 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 art. 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.)”.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Klaudyny Zwierzyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysokie walory poznawcze i aplikacyjne ocenianej pracy wnoszę o wyróżnienie pracy, jeśli zostały spełnione wszystkie z obowiązujących warunków stawianych przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych WUM.

Z poważaniem  
KIEROWNIK  
Kliniki Otolaryngologii Dorosłych i Dzieci  
i Onkologii Laryngologicznej  
dr hab. n. med. Ewa Jaworowska  
Dr hab. n. med. Ewa Jaworowska

Klinika Otolaryngologii Dorosłych Dzieci i Onkologii Laryngologicznej

PUM w Szczecinie