



**UNIWERSYTET MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU
Klinika Otolaryngologii**

UNIWERSYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
LINIKA OTOLARYNGOLOGII
-276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24c
* 085 746 82 69, fax 085 746 86 97

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok
tel: 85 7468269, Fax: 85 7468697
e-mail: otol@amb.edu.pl

Białystok, 26.02.2020.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Kuźmińskiej, pt.: „Ocena przydatności elektrokochleografii transtympanalnej w diagnostyce ślimakowych uszkodzeń narządu słuchu”.

W ocenie narządu słuchu stosowane są różne rodzaje metod diagnostycznych. Należą do nich metody psychoakustyczne (subiektywne), znajdujące zastosowanie w badaniach słuchu osób dorosłych i starszych dzieci (behawioralne i audiometryczne) oraz obiektywne metody elektrofizjologiczne, takie jak elektrokochleografia, potencjały wywołane z pnia mózgu, słuchowe potencjały średniolatencyjne, słuchowe potencjały długolatencyjne (korowe) oraz potencjały stanu ustalonego. Polegają one na rejestrowaniu odpowiedzi elektrycznych, które powstają w drodze słuchowej po stymulacji ucha bodźcem akustycznym. Badania elektrokochleografii oraz potencjałów wywołanych z pnia mózgu stosuje się do oceny czynności ślimaka, nerwu słuchowego i pnia mózgu. Natomiast przy pomocy badania potencjałów stanu ustalonego i słuchowych potencjałów długolatencyjnych oceniana jest czynność wyższych poziomów drogi słuchowej.

Do analizy zmian morfologii zapisów elektrokochleografii i potencjałów wywołanych z pnia mózgu stosuje się technikę, opisaną w 2004 roku o nazwie CLAD (Continuous Loop Averaging Deconvolution). Umożliwia ona odczyt ponakładanych

na siebie potencjałów słuchowych wywołanych bodźcem akustycznym. Odpowiednia stymulacja pozwala na uzyskanie dobrze zsynchronizowanych odpowiedzi o wysokiej powtarzalności oraz stosunkowo łatwej analizie zmian morfologii zapisów tych potencjałów.

Elektrokochleografia znalazła zastosowanie w diagnostyce choroby Ménière'a, która jest rzadkim schorzeniem ucha wewnętrznego, spowodowanym obecnością wodniaka endolimfatycznego. W etiopatogenezie wodniaka endolimfatycznego brana jest pod uwagę blokada przewodu endolimfatycznego, dysfunkcja worka śródchłonki, nadprodukcja endolimfy, mechanizmy naczyniowe, czynniki genetyczne, infekcyjne oraz immunologiczne. Ze względu na nietatwy proces diagnostyczny choroby Ménière'a zrozumiała jest potrzeba przedstawienia zmian wartości parametrów ślimakowych. Z tego względu, podjęty przez lek. Magdalenę Kuźmińską temat doktoratu jest ważny w sensie poznawczym, klinicznym i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma układ typowy dla rozpraw na stopień doktora. Obejmuje 145 stron, w tym 41 rycin i 35 tabel. Struktura pracy jest przejrzysta i logiczna. Tworzą ją następujące części: spis rycin i tabel, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski oraz opinia Komisji Bioetycznej. Rozprawę doktorską kończy wykaz piśmiennictwa, który zawiera 152 pozycje, w przeważającej większości anglojęzyczne – 141 pozycji. Zastanawiająca jest mała liczba publikacji z ostatnich 10 lat - jedynie 19 publikacji.

Oceniając recenzowaną pracę od strony formalnej stwierdzam, że jej struktura jest poprawna, wskazuje na przyjęty przez Autorkę kierunek i zakres analizy podjętego tematu. Założenia metodologiczne badań nie budzą zastrzeżeń, opracowane zostały w sposób rzetelny, wskazują na znajomość przez lek. Magdalenę Kuźmińską warsztatu badawczego.

Wstęp rozprawy obejmuje 17 stron i jest podzielony na pięć podrozdziałów. Autorka wyczerpująco omawia podstawowe aspekty dotyczące budowy narządu słuchu, skupiając się na anatomii ucha wewnętrznego. Na podstawie źródeł literaturowych Doktorantka przedstawia fizjologię słyszenia. Konsekwencją powyższych rozważań jest staranny opis badań elektrofizjologicznych narządu słuchu. Interesujące jest przedstawienie przez Autorkę metody diagnostycznej z zastosowaniem techniki CLAD. Umożliwia ona wywołanie potencjałów słuchowych

przez bodźce akustyczne o dowolnej częstotliwości, a proces dekonwolucji pozwala na użycie wielu sekwencji bodźców. Dane z zapisów CLAD są rejestrowane jako tzw. ciągła pętla, tzn. podczas akwizycji dane są przez cały czas rejestrowane w odpowiedzi na sekwencję dźwięków. W przeciwieństwie do tej metody, w technikach tradycyjnych (technika sekwencji maksymalnej i technika LGS), część danych jest tracona podczas krótkich przerw w ciągach akwizycji i rejestracji, jakie występują w przebiegu procesu zliczania i uśredniania danych.

Technikę CLAD przyjęła Doktorantka jako podstawę badań własnych nad opracowaniem modelu zmian wartości parametrów potencjałów ślimakowych oraz modelu automatycznej analizy tych potencjałów uzyskanych w opcji TT-ECochG-CLAD w grupie kontrolnej oraz w grupie pacjentów w różnych fazach choroby Ménière'a. Powyższe zadania Autorka sformułowała w trzech celach badawczych. Populacją badaną są dorośli pacjenci w różnych fazach choroby Ménière'a. Autorka przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia z badania, zarówno audiologiczne, jak również dotyczące chorób towarzyszących i przyjmowanych leków ototoksycznych. Ostatecznie 32 chorych spełniło kryteria włączenia do grupy badawczej (20 kobiet i 12 mężczyzn). Grupa kontrolna obejmowała 35 chorych, jak podaje Autorka „z rozpoznaniem innych patologii po stronie przeciwnej i prawidłowym audiometrycznie słuchu po stronie badanej oraz otoskopowo prawidłowej błonie bębenkowej”. Wskazane byłoby podanie konkretnie, z jakimi patologiami włączono pacjentów do grupy kontrolnej, np. w postaci tabeli lub przynajmniej zaznaczenie, że patologie dotyczące ucha po stronie przeciwnej nie miały wpływu na uzyskane wyniki z ucha zdrowego. Autorka nie podała również średniej wieku i mediany wieku pacjentów włączonych do obu grup. Znalazłam jedynie informację, że byli to chorzy w przedziale wieku 18-65 lat. Liczebność zarówno grupy kontrolnej, jak i badawczej MD-1 i MD-2 spełniają kryteria niezbędne do prawidłowo przeprowadzonych obliczeń statystycznych. W grupie MD-3 znalazło się tylko sześciu pacjentów, ale rozumiem, że wynika to z rzadkiego występowania choroby, szczególnie w najbardziej zaawansowanym jej stadium. Obliczenia statystyczne są wiarygodne i dokładne.

Autorka przedstawiła uzyskane wyniki w postaci 41 rycin i 35 tabel dokonując jednocześnie wnikliwej analizy wielu parametrów, m. in. rozrzutu wartości amplitud

AP (potencjał czynnościowy), wartości latencji AP, współczynnika SP/AP (potencjał sumacyjny/potencjał czynnościowy), potencjału amplitudy SP (potencjał sumacyjny). Analizę tę Doktorantka dokonała dla grupy badawczej, którą podzieliła na trzy podgrupy: MD-1 – pacjenci z lekkim fluktuacyjnym niedosłuchem odbiorczym oraz atakami choroby Ménière'a występującymi nie częściej niż 2 razy w roku, MD-2 – chorzy z fluktuacyjnym niedosłuchem odbiorczym lekkiego i umiarkowanego stopnia oraz atakami choroby Ménière'a występującymi co najmniej 3 razy w roku; MD-3 – pacjenci z niedosłuchem odbiorczym umiarkowanego i znacznego stopnia oraz licznymi atakami zawrotów głowy w ciągu roku. Niezbyt jasne jest, ile ataków choroby Ménière'a Autorka przyjęła jako kryterium włączenia do grupy MD-3 i czy Doktorantka brała pod uwagę wyłącznie ataki pod postacią zawrotów głowy. Wyniki uzyskane w grupie badawczej lek. Magdalena Kuźmińska porównała z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej. Wykazała, że amplitudy SP w grupie kontrolnej charakteryzowały się stabilnymi wartościami, niezależnymi od częstości prezentacji bodźca. Porównanie zmian wartości amplitud potencjałów SP i CAP, latencji CAP i współczynnika SP/AP w technice TT-ECochG-CLAD w grupie kontrolnej i podgrupach badanych wykazało istotne różnice statystyczne. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby Doktorantka obserwowała wzrost wartości bezwzględnych SP oraz redukcję amplitudy CAP o przebiegu bardziej liniowym niż w grupie kontrolnej. Ze względu na mnogość uzyskanych wyników dobrze byłoby dodać podrozdział: „Podsumowanie wyników” i przedstawić je w punktach.

Omówienie wyników, ich interpretacja i konfrontacja z danymi literaturowymi świadczą o umiejętności swobodnego i krytycznego poruszania się Autorki w tematyce, której poświęcona jest praca doktorska. Dzięki matematycznemu modelowi w technice CLAD sposób prezentacji bodźca, jak i analiza odpowiedzi w następstwie procesu dekonwolucji pozwalają na uzyskanie wyniku, który jest analogiczny do zapisów wywołanych potencjałów słuchowych uzyskanych w sposób konwencjonalny. Tym samym pozwala na prowadzenie analiz i porównań z wynikami uzyskiwanymi w opcji tradycyjnej z częstością prezentacji bodźca zwykle od kilku do kilkudziesięciu bodźców/sekundę. Za najbardziej „spektakularne”

analizy, uważa Autorka gwałtowny wzrost wartości współczynnika SP/AP wraz z zaawansowaniem choroby.

Uzyskane wyniki pozwoliły na opracowanie modelu zmian wartości potencjałów ślimakowych i modelu automatycznej ich analizy w technice TT-ECochG-CLAD zarówno w grupie kontrolnej, jak i podgrupach badawczych.

Dobór piśmiennictwa jest również obszerny, starannie dobrany oraz wykorzystany. Prawdłowo sformułowane wnioski (trzy), pod kątem celów badawczych, są dobrym podsumowaniem osiągnięć pracy.

Z klinicznego punktu widzenia jest to cenna praca przedstawiająca wzorzec dynamicznych zmian, jakie zachodzą w uszkodzeniu ślimaka w przebiegu choroby Ménière'a, pozwala również na uzyskanie informacji dotyczących procesów adaptacyjnych i zmęczenia na poziomie ślimaka i nerwu słuchowego.

Z obowiązku recenzenta, chciałabym również wspomnieć o stronie językowej i stylistycznej pracy. Napisana jest poprawnie, warstwę językową charakteryzuje komunikatywność i jednoznaczność w wyrażaniu myśli.

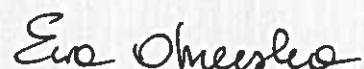
Nieliczne błędy literaturowe i interpunkcyjne Doktorantka powinna poprawić przygotowując pracę do druku. Proponuję następujące zmiany i uzupełnienia:

1. w części „Streszczenie” i Summary należałoby doprecyzować „liczne” ataki zawrotów głowy, jak również przededagować część „Wnioski”, usuwając z niej wyniki badań;
2. w rozdziale „Materiał i metodyka”
 - należałoby podać średnią i medianę wieku w grupie badanej (jej trzech podgrupach) i kontrolnej,
 - wskazane byłoby doprecyzowanie kryteriów włączenia do grupy MD-3;
3. w rozdziale „Dyskusja” na stronie 122 pierwszy akapit jest powtórzony z części Materiał i metodyka, a drugi – z części „Wstęp”. Wskazane byłoby raczej uzasadnienie wyboru grupy badawczej i jej podziału na trzy podgrupy niż ponowne opisywanie tych grup.
4. uzupełnić piśmiennictwo o więcej publikacji z ostatnich 10 lat;
5. w rozdziale „Piśmiennictwo”: przypis nr 72 – podać właściwy tom czasopisma, tzn. 20, nie zaś 0.

Drobne uwagi i sugestie dotyczące przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej nie wpływają na jej wartość.

Wniosek końcowy

Z pełnym przekonaniem uznaję, że rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kuźmińskiej, pt.: "Ocena przydatności elektrokochleografii transtympanalnej w diagnostyce ślimakowych uszkodzeń narządu słuchu" spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm). Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Magdaleny Kuźmińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Ewa Olszewska
specjalista otolaryngologii
2176986