

Akceptuję  
[Signature]

**KLINIKA OTORYNOLARYNGOLOGII**

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Morawski

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Pauliny Zarębskiej-Karpieszuk**

**„Przydatność komputerowej posturografii dynamicznej w prognozowaniu stabilności posturalnej po operacji usunięcia guza nerwu VIII“**

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lekarz Pauliny Zarębskiej-Karpieszuk przeprowadzona została w Katedrze i Klinice Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Rada Dyscypliny Nauk Medycznych WUM). Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk, który jest Kierownikiem powyższej Katedry i Kliniki, a promotorem pomocniczym dr n. med. Katarzyna Pierchała.

Praca składa się z 94 stron i podzielona została na typowe rozdziały. Proporcje objętościowe między rozdziałami są prawidłowe i logiczne. Na początku manuskryptu zamieszczony został „Spis treści” „Spis Rycin” oraz „Wykaz skrótów”. Następnie umieszczone zostały krótkie streszczenia pracy w języku polskim i angielskim. Taka organizacja tekstu znacznie ułatwia zapoznanie się z treścią pracy.

Lekarz Paulina Zarębska-Karpieszuk podjęła się analizy i oceny trudnego i ciekawego tematu klinicznego obejmującego problematykę kompensacji narządu przedsionkowego u pacjentów po operacji usunięcia guza nerwu VIII. Tematem tym interesują się zarówno otolaryngolodzy, jak i neurochirurdzy, ale też neurologicy, interniści czy lekarze medycyny rodzinnej. Generalnie problematyka ostrych zawrotów głowy i zjawisk kompensacyjnych jest w spektrum zainteresowania wielu lekarzy praktykujących zarówno w ośrodkach akademickich, jak i poradniach dużych i małych miast, ale też najmniejszych ośrodków wiejskich. Badania przeprowadzono na grupie 50 osób dorosłych, leczonych chirurgicznie w

Klinice Otorynolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) z powodu guza nerwu VIII w latach 2012 - 2016. Włączona do badań grupa osób dorosłych była dość zróżnicowana pod względem wieku i obejmowała pacjentów wieku od 18 do 71 lat, u których usunięto guza nerwu VIII z dojścia przez dół środkowy (*Middle Fossa Approach* (MFA)) lub drogą translabiryntalną (*Translabiryntal Approach* (TLA)). U wszystkich włączonych pacjentów usunięty guz poddany był badaniom histopatologicznym. Fakt włączenia dość dużej liczby pacjentów, jak na tą chorobę, w krótkim czasie i w różnym wieku, którzy byli leczeni chirurgicznie w jednym ośrodku i operowani przez jednego chirurga daje gwarancje uzyskania wyników jednolitych, porównywalnych i pozbawionych wpływu różnych artefaktów związanych z odmiennością traktowania pacjentów czy podejścia chirurgicznego do tej patologii w różnych ośrodkach. Dzięki powyższym faktom oraz dość dużej liczbie pacjentów zebrane dane są cennym materiałem do analiz statystycznych. Praca tak skonstruowana jest zawsze cenna, jak też akceptowana w czasopismach klinicznych polskich czy zagranicznych. Należy również zwrócić uwagę i podkreślić historię, wielką tradycję i autorytet ośrodka warszawskiego, jak i dorobek naukowy promotora pracy i promotora pomocniczego, który jest gwarantem wiarygodności i rzetelności danej mi do oceny pracy.

„*Wstęp*” składa się z 14 stron. We wstępie doktorantka wprowadziła czytelnika w zagadnienia związane z problematyką badań narządu równowagi, ich diagnostyką i leczeniem. We wstępnej części tego rozdziału omówiono bardzo dokładnie rys historyczny diagnostyki i leczenia zaburzeń narządu równowagi. Następnie szczegółowo omówiono rozwój diagnostyki obwodowej części narządu równowagi szczególnie koncentrując się na rozwoju posturografii. W ramach tematyki z zakresu organizacji układu równowagi bardzo szczegółowo omówiona została jego anatomia ze szczególnym uwzględnieniem części obwodowej. Anatomia obwodowego narządu równowagi oraz anatomia okolicy kąta mostowo-mózdkowego omówiona została z dużym wyczuciem i ukierunkowana na aspekty kliniczne, jak i chirurgiczne, co świetnie odzwierciedla zainteresowania Kliniki i doktorantki. Omówiono też dokładnie problematykę zaburzeń równowagi u pacjentów z osłaniakiem nerwu przedsionkowego (*Vestibular Schwannoma* (VS)).

Zaproponowana forma „*Wstępu*” jest poprawna i wyczerpująca, dzięki czemu czytelnik zaznajomiony zostaje z podstawowymi zagadnieniami związanymi z problematyką narządu

równowagi w aspekcie anatomicznym i czynnościowym. Dokładne, ale zwięzłe omówienie badań posturograficznych i różnych aspektów patologii kąta mostowo-mózdzkowego znacząco ułatwiają zrozumienie tego trudnego tematu przez osoby bez doświadczenia klinicznego. Tak opracowany wstęp dobrze wprowadza czytelnika do tematu zasadniczego przedstawionego w kolejnych rozdziałach.

„Założenia i cel pracy“ przedstawione zostały w formie opisowej. Zasadniczym celem jest analiza zmian serii wyników testu organizacji zmysłowej (SOT) u pacjentów po usunięciu guza nerwu VIII, a ściślej mówiąc osłoniaka nerwu przedsionkowego, w zależności od różnych czynników potencjalnie prognostycznych. Tak ujęte cele pracy są czytelne i w sposób jasny przedstawione, co pozwala czytelnikowi sprawnie czytać i analizować kolejny rozdział doktoratu.

„Materiał i metody“ to kolejny rozdział, w którym lekarz Paulina Zarębska-Karpieszuk omawia dokładnie metodologie przeprowadzonych badań. Przebadana grupa to 50 osób obu płci w wieku od 18 do 71 lat, leczonych chirurgicznie w latach 2012-2016 w Klinice Otorynolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na początku tego rozdziału doktorantka szczegółowo omówiła kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej. Krótko mówiąc włączono 50 dorosłych zdiagnozowanych, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego i zoperowanych w Klinice przez jednego operatora. U 28 pacjentów VS usunięto z dojścia MFA a u 22 z TLA. Wszystkie usunięte guzy badane były histologicznie. Włączeni do grupy badanej pacjenci byli poza guzem typu VS ogólnie zdrowymi ludźmi, bez chorób neurologicznych czy internistycznych, które mogłyby dawać zaburzenia ze strony narządu przedsionkowego i imitować objawy VS. Wszyscy włączeni do grupy badanej pacjenci mieli wykonany pakiet badań audiologicznych i otoneurologicznych 1-7 dni przed operacją, 7 dni po operacji i 30 dni po operacji, przy czym badania pooperacyjne obejmowały badanie SOT i badanie wideonystalmograficzne (VNG). Doktorantka przeprowadziła analizę przedoperacyjną MRI guzów VS stosując skalę Koos'a i Parneczki (T1-17 pacjentów; T2-15 pacjentów; T3-12 pacjentów; T4-6 pacjentów). Analiza przedoperacyjna narządu słuchu pozwoliła na przeprowadzenia kwalifikacji pacjentów zgodne z 5-ci stopniową skalą Gardnera-Robertsona. I tak odpowiednio stopnie od 1 do 5 stwierdzono u pacjentów jak następuje: 1-17; 2-11; 3-15; 4-3; 5-4. U wszystkich pacjentów

wykonano też badania V oceniając przedoperacyjnie pobudliwość narządu równowagi oraz oceniono szyjne, przedsionkowo wywołane potencjały miogenne (cVEMP). Stan nerwu twarzowego oceniano w skali Brackmanna-House'a. Przeprowadzono badanie organizacji zmysłowej testem SOT w 6 standardowych opcjach (C1 do C3 – z podłożem nieruchomym i C4 do C6 z podłożem ruchomym; C2 i C5 - oczy zamknięte, pozostałe oczy otwarte; C3 i C6 z ruchomym otoczeniem). U wszystkich pacjentów śródoperacyjnie weryfikowano, z którego nerwu pochodził guz. I tak w 19 przypadkach z n. przedsionkowego dolnego, w 5 przypadkach z n. przedsionkowego górnego, w 11 przypadkach z obu nerwów przedsionkowych, w 15 przypadkach identyfikacja nerwu nie była możliwa.

Cała koncepcja analizy statystycznej przedstawiona w rozdziale Statystyka z założenia została dobrana w sposób przemyślany i poprawny. Poza klasyczną statystyczną analizą opisową wykonano analizy porównawcze oraz analizy korelacyjne testami parametrycznymi (test t-Studenta) i ich odpowiednikami nieparametrycznymi (test Mann-Whitney i test Wilcoxon, test korelacyjny Spearman'a). Za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

W kolejnym rozdziale „Wyniki“ doktorantka przedstawiła w ciekawej i czytelnej formie graficznej, tabelarycznej, jak i opisowej uzyskane wyniki. W analizowanej grupie pacjentów ( $n=50$ ) włączono ... kobiet i ... mężczyzn. Wiek pacjentów wahał się od 18 do 71 lat (średnia ....+/-..., mediana ...) [wykropkowanych danych nie znalazłem]. U włączonych pacjentów wielkość guza w osi długiej wahała się od 5 do 46 mm (średnia 15.4 mm+/-8.8 mm). Klasyfikacja guza stanu narządu słuchu dokonana została zgodnie ze skalą Koosa-Parneczki i Gardnera-Robertsona. W badaniach przedoperacyjnych, 7 i 30 dni po operacji oceniono stopień kompensacji ubytku pobudliwości błędnika w badaniu VNG. W badaniu pierwszym u 9 pacjentów stwierdzono nieskompensowane deficyty pobudliwości po stronie guza, u 21 obserwowano częściową kompensację i u 20 brak asymetrii odpowiedzi. 7 dni po operacji częściową kompensację wykazało jedynie 3 pacjentów. Po 30 dniach pełna kompensacja obserwowana była u 11 pacjentów, a częściowa u 19, podczas gdy całkowity brak kompensacji obserwowano u 20 osób.

W następnej części rozdziału przedstawiono analizy wyników testu SOT w sześciu warunkach C1 do C6 oraz w opcji wyniku łącznego SOT-COM. Analizy porównawcze badań SOT1 do SOT2, SOT1 do SOT3 i SOT2 do SOT3 dla poszczególnych wariantów od C1 do

C6 wykazała, iż dla wszystkich wariantów C zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie wartości SOT2 względem SOT1 i SOT3 oraz brak takiego zróżnicowania między SOT1 i SOT3. Brak znamienności zaobserwowano dla SOT2 vs SOT3 dla SOT-COM, poza tym jak wcześniej. W kolejnych analizach porównano wartości SOT dla wszystkich C w grupach ze względu na płeć, ze względu na wiek (powyżej i poniżej 50 lat), ze względu na doświadczenie operacyjne (MFA vs TLA), ze względu na stronę operacji, ze względu na zawroty głowy przed operacją, ze względu na wyniki cVEMP. Spośród wszystkich powyższych analiz jedynie podział ze względu na wiek wykazał znamienne zróżnicowanie między SOT1 i SOT2 dla C5, dla C6 wartość była z pogranicza istotności statystycznej. W pozostałych analizach brak było znamiennych statystycznie zróżnicowań. W kolejnej części analiz statystycznych oceniono korelacje między różnicami wartości SOT1 i SOT2, SOT2 i SOT3, jak też SOT1 i SOT3 względem wymiaru guza nie wykazując znamiennych statystycznie korelacji. Analogiczne analizy badań SOT względem stanu słuchu ocenianego w skali Gardnera-Robertsona. Spośród tych korelacji znamiennej zależności wykazano dla zmian wartości SOT1 i SOT3 dla wariantu C6 (korelacja  $r = +0.31$ ;  $p=0.026$ ). Analiza korelacyjna wartości zmian SOT względem skali Koos-Parneczki czy względem zajętego nerwu przedsionkowego nie wykazała żadnych znamienności statystycznych. W ostatniej analizie doktorantka porównała zmiany wartości SOT względem wyników VNG dzieląc pacjentów na nieskompensowanych i częściowo lub całkowicie skompensowanych. Spośród wielu analiz znamienne lepsze wyniki wykazano dla SOT1-C6 w badaniu przedoperacyjnym, u których doszło do pełnej kompensacji względem grupy z brakiem lub częściową kompensacją. Tą samą tendencję wykazano względem SOT1-C5.

Należy podkreślić wysoką jakość analiz statystycznych i rzeczywiście wnikliwą analizę statystyczną, jaka została zastosowana. Zastosowane analizy porównawcze i korelacyjne i wszelkie inne im towarzyszące analizy dają gwarancję uzyskania wiarygodnych odpowiedzi na zadawane zapytanie, oczywiście adekwatnie do liczebności grupy badanej. Należy podkreślić, iż w przypadku VS zebrana grupa w krótkim czasie jest rzeczywiście wysoka.

„Dyskusja“ jest napisana ciekawie, sprawnie i merytorycznie. Doktorantka odnosi swoje wyniki do wyników dostępnych w literaturze. Robi to prawidłowo i potwierdza swoje merytoryczne przygotowanie do przeprowadzenia analizy swoich wyników w konfrontacji z wynikami z piśmiennictwa. W dyskusji doktorantka nawiązuje do swoich wyników, w

których wykazała, iż w okresie pooperacyjnym w dłuższych obserwacjach nie wykazują zmian w wynikach SOT, a czasami uzyskują nawet lepsze wyniki, co tłumaczone jest efektem uczenia się pacjenta w wyniku powtarzania tego samego rodzaju testów. Doktorantka powołuje się na badania u pacjentów z uszkodzonym błędnikiem, jak i pacjentów zdrowych. Podkreśla się, iż proces uczenia jest wyzwaniem interpretacyjnym dla klinicystów oceniających powrót funkcji narządu równowagi po incydentach wypadnięcia czy osłabienia funkcji przedsionków czy uszkodzenia nerwów przedsionkowych w przypadku VS czy operacji. W dalszej części dyskusji doktorantka powołuje się na prace, w których autorzy interpretują szybkie spadki wartości SOT w obserwacji krótkiej i mechanizmy odpowiedzialne za powrót funkcji i zjawiska kompensacyjne. Doktorantka sprawnie odnosi swoje wyniki do tych interpretacji. W następnej części dyskusji doktorantka analizuje brak związku badań SOT z cVEMP i wykazuje w świetle badań innych autorów, iż sztywne miogenne przedsionkowe potencjały wywołane nie mają wartości rokowniczych co do występowania zjawisk kompensacyjnych i w konsekwencji jakości życia u pacjentów operowanych z powodu VS. Doktorantka analizuje również literaturę, w której autorzy analizują zjawiska kompensacyjne w zależności od uszkodzenia nerwu przedsionkowego dolnego lub górnego podkreślając, iż trudniejsza kompensacja obserwowana jest w przypadku uszkodzeń nerwu przedsionkowego dolnego. W tych sytuacjach zwracana jest uwaga na ewentualne przygotowanie pacjenta podając gentamycynę czy prowadząc przerwany rehabilitację. Chociaż doktorantka nie wykazała różnic statystycznych w badaniach SOT w zależności od nerwu przedsionkowego, z którego wychodzi guz, to jednak tłumaczy ten fakt relatywnie niskimi liczebnościami. Kolejne analizy, to odniesieni wyników własnych do obserwacji zjawisk kompensacyjnych i wyników SOT w zależności od wielkości guza. W zasadzie w piśmiennictwie znajdziemy doniesienia, iż procesy kompensacyjne zachodzą słabiej w przypadkach guzów większych. W materiale doktorantki takie tendencje obserwowano jedynie dla obserwacji krótkich. Doktorantka analizuje w ciekawy sposób zależności między wielkością guza, kompensacją w zakresie narządu przedsionkowego oraz rodzaju operacji i dojścia wskazując na stopień inwazyjności i rozległości dojścia jako element wpływający na wyniki SOT i kompensację pooperacyjną. Doktorantka analizowała też szczegółowo literaturę oraz wyniki własne w świetle wieku pacjentów. Wskazywała na wiek, jaki niekorzystny czynnik rokowniczy co do wartości czynnościowej narządu równowagi. Obserwacje własne zgodne są z literaturą. Doktorantka analizowała jeszcze

wyniki własne odnosząc je do piśmiennictwa w aspekcie dojść MFA, TLA i retrosigmoidalnego. Jak też pierwotnego stanu słuchu przedoperacyjnego.

Analizy własne, jak i porównanie z wynikami innych autorów doktorantka przeprowadziła poprawnie. Dyskusja wskazuje, iż doktorantka posiada bardzo dobrą znajomością problemu i poprawnie powołuje się na literaturę w tym obszarze. Dyskusja jest bardzo ciekawa i rzeczywiście wykazuje dobre zrozumienie tematu. Wskazuje również na znaczne doświadczenie w pisaniu językiem naukowym, ale bardzo zrozumiałym i komfortowym w czytaniu.

„Wnioski” są poprawne, korespondują z celami i wynikają z przeprowadzonych analiz. Doktorantka stwierdza, iż w zasadzie brak silnego jednoznaczne do zdefiniowania czynnika prognostycznego korelującego z testem organizacji zmysłowej ocenianej u pacjentów po operacji usunięcia guza okolicy kąta mostowo-mózdkowego. Jedynym parametrem słabo korespondującym ze zmianą wyników SOT okazał się stan narządu słuchu oceniany w skali Gardnera-Robertsona. Doktorantka wskazuje na konieczność kontynuacji badań, aby uzyskać dane z większej liczby pacjentów, jak też jak też przeprowadzić dłuższe obserwacje.

„Piśmiennictwo” obejmuje 80 pozycji, jest dobrane poprawnie i jest aktualne.

Uwagi recenzenta:

1. W części „Analiza statystyczna” doktorantka użyła stwierdzenia, iż „... Do określenia istotności statystycznej pomiędzy poszczególnymi próbami wykorzystano testu Manna-Whitneya-Wilcoxon”. Myślę, iż tutaj wkradła się edycyjna pomyłka, gdyż zdanie nie brzmi poprawnie p polsku, jak też chodziło raczej o test Mann-Whitney’a i test Wilcoxon, czyli mowa o dwóch różnych testach.
2. W części „Wyniki” forma prezentacji wyników statystyk jest nie do końca poprawna. W całej tej sekcji doktorantka nie użyła ani raz nazwy testu, jaki używała przedstawiając jedynie wartości p.
3. Również w części „Wyniki” w podrozdziale „Analiza wyników Testu Organizacji zmysłowej w podgrupach” doktorantka przedstawiła istotę analizy w sposób mało przejrzysty. Trzeba się domyślać, o jakie różnice chodzi, gdyż grafiki nie przedsta-

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, 45-401 Opole, Aleja W. Witosa 26

www.usk.opole.pl; laryngologia@usk.opole.pl; tel. 77 45 20 684

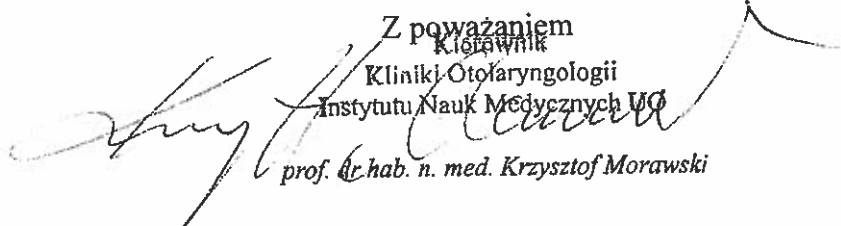
wiają w żaden sposób tych różnic, ani ich wartości nie są nigdzie przedstawione w formie tabelarycznej czy graficznej.

4. Forma wyrażania wartości p też budzi moje zastrzeżenia i nie wiem, dlaczego doktorantka właśnie tak postanowiła je wyrażać. Powszechni przyjęte jest przedstawiać wynik p jako  $p > 0.05$ , lub  $p < 0.05$ , lub  $p < 0.01$  itd.
  5. Niewątpliwie doktorantka planuje opublikować wyniki przedstawione w danej mi do oceny monografii, jednak forma przedstawienia wyników statystycznych, a przede wszystkim wartości poszczególnych testów statystycznych powinna ulec modyfikacji, aby spełnione były ogólne standardy prezentacji wyników.
  6. W pracy znajdujemy drobne pomyłki edycyjne, np. nazwa testu organizacji zmysłowej pisana raz z dużych liter raz z małych, czy pojawianie się w środku zdania dużej litery po zastosowanym skrócie z kropką. To oczywiście typowe błędy edycyjne często generowane przez automatyzmy programów edycyjnych.
- Powyższe uwagi doktorantka powinna uwzględnić przy przygotowywaniu publikacji.

Generalnie, mimo kilku uwag, które przedstawiłem, pracę należy ocenić pozytywnie. Stwierdzam, iż rozprawa doktorska 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie rozprawy doktorskiej lekarz Pauliny Zarębskiej-Karpieszuk do dalszych etapów postępowania.

Opole, 08.10.2024 r

Z poważaniem  
Krzysztof Morawski  
Kliniki Otolaryngologii  
Instytutu Nauk Medycznych UG  
  
prof. dr.hab. n. med. Krzysztof Morawski

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, 45-401 Opole, Aleja W. Witosa 26

[www.usk.opole.pl](http://www.usk.opole.pl); [laryngologia@usk.opole.pl](mailto:laryngologia@usk.opole.pl); tel. 77 45 20 684