



Recepcja
Prodzikan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki
Małgorzata Pawłowska
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Recenzja pracy doktorskiej lek. Grzegorza Postka
pt. „*Sonoelastografia fali poprzecznej w ocenie wątroby, śledziony i nerek zdrowych noworodków metodą 2D-SWE*”

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Lekarski Collegium Medicum
w Bydgoszczy

Przedstawiona do oceny rozprawa lek. med. Grzegorza Postka pt. „*Sonoelastografia fali poprzecznej w ocenie wątroby, śledziony i nerek zdrowych noworodków metodą 2D-SWE*” ma formę oprawnego maszynopisu i typowy dla prac doktorskich układ.

W liczącym 30 stron *Wstępie* dokonano monograficznego przeglądu problematyki związanej z zastosowaniem elastografii i sonoelastografii w medycynie. Autor przedstawia najważniejsze zagadnienia dotyczące podstaw fizycznych, technik ilościowego, dynamicznego obrazowania fal poprzecznych oraz ogólne zasady wykonywania badań elastograficznych i sonoelastograficznych wątroby, śledziony i nerek.

W oddzielnej części rozdziału Doktorant przedstawia szczegółowo możliwości zastosowania ilościowych technik elastografii w chorobach wątroby, nerek i śledziony u dzieci, w tym i u noworodków.

Kończącą część rozdziału poświęca problematyce bezpieczeństwa opisywanych metod, ograniczeń i trudności interpretacyjnych, szczególnie często spotykanych u dzieci.

Jako cel pracy, Autor stawia sobie wykazanie, że sonoelastografia fali poprzecznej (2D-SWE) jest badaniem możliwym do wykonywania u noworodków i może nieść istotne informacje kliniczne. Drugim ważnym celem pracy jest zebranie podstawowych danych dotyczących wartości prędkości fal poprzecznych i sprężystości rejestrowanych w czasie badania wątroby, śledziony i nerek u zdrowych noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu. Szczegółowej ocenie planowane było porównanie wyników uzyskiwanych w czasie badania 2D-SWE w zależności od lokalizacji pomiaru (lewy płąt wątroby vs. prawy płąt wątroby, nerka lewa vs. nerka prawa), płci, wieku kalendarzowego, urodzeniowej masy ciała. Dodatkowo Doktorant zaplanował przedstawienie obliczeń wskaźnika sprężystości śledziony w porównaniu do sprężystości wątroby. Dla realizacji tego celu Doktorant zakładał rekrutację do badania ultrasonograficznego metodą 2D-SWE zdrowych, urodzonych w fizjologicznym terminie porodu, noworodków z prawidłowymi wynikami przeglądowego badania ultrasonograficznego wątroby, śledziony i nerek.

Rozdział 3. *Materiał i metody* zawiera trzy podrozdziały opisujące szczegółowo zasady rekrutacji do badania, metody wykonywania badania ultrasonograficznego, w tym sposoby pomiaru narządów jamy brzusznej, zasady wykonywania badania 2D-SWE oraz zastosowane techniki statystyczne.

W pierwszym podrozdziale części pt. *Wyniki* Doktorant szczegółowo opisuje zrekrutowaną grupę pacjentów. Autor oceną objął 58 dzieci, w tym 22 chłopców oraz 36 dziewczynek. Z analizy wykluczone zostały dzieci urodzone przedwcześnie oraz z cechami wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania ($n=3$). Analizowana grupa obejmowała noworodki z urodzeniową masą ciała pomiędzy 2750g a 5250g (Mediana 3628g) w wieku kalendarzowym od 2 do 28 dni (Mediana 4 dni). Pełną charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 1. Tabela nr 2 przedstawia wyniki standardowego badania USG jamy brzusznej włączonych do badania dzieci, w tym szczegółowe pomiary wielkości wątroby, śledziony i nerek. Autor wskazuje, że u wszystkich badanych noworodków pomiary te mieściły się w granicach normy. Ocena morfologii narządów uwidoczniała zmiany patologiczne w śledzionie (u 1 dziecka), dodatkowo u 1 dziecka z powodu znacznego niepokoju nie udało się w pełni zobrazować śledziony, a u kolejnych 2 dzieci w badaniu nerek stwierdzono obecność objawu Tamma-Horsfalla (hiperechogeniczność piramid nerkowych). Dzieci te w dalszej części analizy wyłączono z oceny 2D-SWE. Łącznie badaniami sonoelastograficznymi wątroby objęto 58 dzieci, śledziony – 56 dzieci a nerek 56 dzieci.

W części trzeciej rozdziału *Wyniki* Doktorant przedstawił analizę wiarygodności wykonanych badań 2D-SWE wykazując, że jedynie odpowiednio 40 i 39 badań prawego i lewego płuca wątroby, 51 badań śledziony oraz 50 i 48 badań prawej i lewej nerek można zakwalifikować do oceny statystycznej. Kolejne podrozdziały przedstawiają szczegółowe wyniki pomiarów wartości prędkości fal poprzecznych i sprężystości rejestrowanych w czasie badania wątroby, śledziony i nerek. Wyniki przedstawione są przejrzysto w postaci odpowiednich tabel (Tabela 4. i 5.) oraz rycin (Ryciny 1-14). Doktorant wskazuje, że czynniki takie jak płeć, miejsce pomiaru nie wpływały istotnie na obserwowane wartości. Nie zaobserwował również korelacji pomiędzy parametrami badania 2D-SWE śledziony oraz nerek a masą ciała badanych noworodków, wiekiem kalendarzowym czy też w zależności od długości przerwy w karmieniu przed wykonanym badaniem sonograficznym. Jedynie parametry badania wątroby zależały istotnie od wieku kalendarzowego i masy ciała dziecka (korelacja istotna statystycznie tylko dla lewego płuca). Końcowy podrozdział tej części pracy przedstawia wyliczenia wskaźnika wątrobowo-śledzionowego zwracając uwagę na jego korelację z wiekiem kalendarzowym dziecka.

Dyskusję Doktorant rozpoczyna od omówienia wiarygodności wyników, przedstawiając opinie z piśmiennictwa dotyczące kontrowersji w interpretacji badań 2D-SWE u dzieci poniżej 5 roku życia, w tym zależności wyników badań od długości w przerwie w karmieniu. W kolejnych częściach podsumowuje obserwacje dotyczące wykonywalności badań u noworodków oraz szczegółowe wyniki wartości prędkości fal poprzecznych i sprężystości w poszczególnych narządach. Wyniki własnych obserwacji konfrontuje z wynikami badań innych autorów. Dyskusja przeprowadzona jest w sposób uporządkowany z zachowaniem właściwych proporcji w odniesieniu do wyników własnych badań.

Rozprawę kończą *Wnioski*, które faktycznie stanowią podsumowanie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników. W konsekwencji Doktorant udziela odpowiedzi na zasadnicze cele wymienione na początku pracy. Pracę zamykają streszczenia w języku polskim i języku angielskim oraz piśmiennictwo liczące 110 pozycji, w większości anglojęzycznych, ale obejmujących również cały szereg publikacji polskich autorów, dotyczących naszej populacji. W

rozprawie znajdują się także: spis tabel i rycin oraz załączniki (Zgody Komisji Bioetycznej, informacja o badaniu, formularz świadomej zgody).

1. Ocena merytoryczna

a. Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

Elastografia jest nowoczesną metodą nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej. W ostatnich latach nastąpił bardzo duży postęp technologiczny i wprowadzono nowe metody, które umożliwiły jej zastosowanie również u dzieci, w tym noworodków. Elastografia najczęściej wykorzystywana jest w diagnostyce narządów mięszzowych takich jak tarczycza, sutek czy też wątroba. Typowymi wskazaniami u dorosłych są: ocena stłuszczenia/marskości wątroby, diagnostyka guzków tarczycy czy też piersi, ocena mięśni/ścięgien, guzków w reumatologii. W perinatologii pierwsze zastosowania elastografii związane były z oceną łożyska np. w przewidywaniu porodu przedwczesnego czy też u kobiet z cukrzycą ciężarnych. Aktualne badania koncentrują się przede wszystkim na ustaleniu użyteczności metody w diagnostyce wybranych stanów chorobowych u noworodków i niemowląt. Wykazano m.in., że elastografia może być cenną metodą w przewidywaniu rozwoju marskości wątroby czy też nadciśnienia wrotnego u dzieci z atrezią dróg żółciowych czy też pomagać w diagnostyce zmian dysplastycznych nerek. Ciekawe są również prace związane z oceną elastograficzną mózgowia, które w przyszłości może być użyteczna w monitorowaniu dojrzewania zarówno istoty szarej jak i białej. Ocena wykonywalności procedury w warunkach klinicznych oraz wiarygodności uzyskiwanych wyników jest pierwszym krokiem we wprowadzaniu metody do codziennej praktyki. Ważnym elementem jest również opracowanie norm czy też analiza czynników, które modyfikują uzyskiwane wyniki. W świetle tych danych wybór tematu pracy doktorskiej uważam za właściwy i uzasadniony.

b. Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Doktorant oceną objął grupę zdrowych noworodków w wieku od 2 do 28 dni. Do badania włączono 58 dzieci. W tym miejscu należy się zastanowić czy populacja ta jest odpowiednio duża do przeprowadzenia właściwego wnioskowania. Niestety w pracy nie przedstawiono analizy wielkości próby, brakuje również oszacowania mocy badania. Autor przedstawia dodatkowo, że w wyniki analizy wiarygodności pomiarów konieczne było wyłączenie z oceny kolejnych pacjentów. Jak wykazano w dalszej części projektu czynnikiem istotnie modyfikującym wartości sprężystości wątroby był wiek kalendarzowy dziecka. Można zatem dodatkowo kwestionować czy prezentowane wartości prędkości fal poprzecznych i sprężystości wątroby i wskaźnika wątrobowo-śledzionowego można wykorzystać w praktyce klinicznej. W dyskusji brak jest odniesienia do wymienionych powyżej ograniczeń. Oceniając kryteria włączenia i wykluczenia do badania chciałbym zwrócić uwagę, że Doktorant zdecydował się wykluczyć dzieci za małe do wieku płodowego natomiast włączył dzieci z dużą urodzeniową masą ciała (do >5000g). Ponownie w badaniu elastograficznym wątroby stwierdzono korelację pomiędzy masą ciała a mierzonymi parametrami i czy właśnie fakt włączenia do badania dużych dzieci nie mógł wpływać na uzyskane pomiary. Z tego punktu widzenia w przedstawieniu wyników brakuje w mojej opinii przedstawienia danych demograficznych dzieci, których pomiary włączono do końcowej analizy. Informacja dotycząca całej grupy 58 dzieci jest niewystarczająca (do końcowej analizy dotyczącej wątroby włączono odpowiednio dla prawego i lewego płata tylko 40 i 39 dzieci).

Oceniając całościowo przedstawione wyniki należy zwrócić uwagę na powyższe niedoskonałości badania, które w istotny sposób utrudniają uogólnianie uzyskanych rezultatów i zastosowanie ich w innych oddziałach neonatologicznych. Wartość pracy na pewno podniosłoby badanie większej grupy dzieci, ustalenie konkretnych punktów czasowych do badania i włączenie dodatkowej grupy o określonej „patologii” np. wcześniaków, noworodków matek cukrzycowych czy dzieci po zamartwicy. Zachęca Doktoranta do kontynuacji badań.

c. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Przedstawiona rozprawa doktorska jest poprawna językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie. Wykaz skrótów znajduje się na końcu pracy umieszczony pomiędzy zgodą Komisji Bioetycznej a informacją dla rodziców co utrudnia jego stosowanie – warto umieszczać wykaz skrótów na początku pracy doktorskiej.

Opisy wykresów (pojedyncze) zawierają terminy polskie i angielskie, oraz nierozwinięte skróty.

2. Ocena metodologiczna

a. Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Rozprawa doktorska oparta jest o prawidłowo dobrane piśmiennictwo naukowe i świadczy o dużych umiejętnościach Doktoranta w wykorzystywaniu źródeł naukowych.

b. Poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Doktorant w części wstępnej rozprawy doktorskiej właściwie przedstawił założenia badawcze. Jasno sformułował główny cel pracy oraz cele szczegółowe. Informacje zawarte we wstępie świadczą o dużej wiedzy Doktoranta, wiedzy dotyczącej trudnych zagadnień z pogranicza fizyki i medycyny.

c. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Plan badań przygotowany jest prawidłowo. Jak wskazano w części recenzji dotyczącej oceny uzyskanych rezultatów praca ma istotne ograniczenia częściowo związane z doбором badanej grupy. Na uwagę zasługuje bardzo skrupulatne przeprowadzenie weryfikacji uzyskanych pomiarów. Z uwag dotyczących analizy danych, zwróciłbym uwagę, że w tabelach autor przedstawia pełne statystyki opisowe (używając do opisanego rozproszenia zarówno zmiennych dla rozkładu normalnego i dla rozkładu różniącego się od rozkładu normalnego) natomiast w dalszych częściach projektu wszystkie porównania i korelacje uwzględniają fakt, że rozkład ocenianych zmiennych był różny od rozkładu normalnego. W pracy brak jest przedstawienia wyników oceny charakteru rozkładu ocenianych zmiennych i jednoznacznego uzasadnienia dla wyboru testów nieparametrycznych. Warto zwrócić uwagę, że testy nieparametryczne mają mniejszą moc od testów parametrycznych i rezygnacja z testów parametrycznych powinna być poparta odpowiednimi wyliczeniami. Pomimo powyższych zastrzeżeń trzeba podkreślić, że ocena zgromadzonych danych wykonana jest poprawnie.

d. Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Przedstawiona do oceny praca ma charakter monografii naukowej o typowym dla tego typu opracowań układzie. Zawiera wszystkie niezbędne elementy uporządkowane według ogólnie przyjętych zasad.

3. Wniosek końcowy (konkluzja)

Przedstawiona rozprawa porusza bardzo interesujący i aktualny temat nowych, nieinwazyjnych metod oceny funkcji narządów jamy brzusznej u noworodków. Ma zarówno walory poznawcze i praktyczne i świadczy o umiejętności formułowania zadań badawczych i organizacji warsztatu naukowego. Przedstawione uwagi nie mają charakteru krytycznego.

Rozprawa doktorska **lek. Grzegorza Postka** pt. *„Sonoelastografia fali poprzecznej w ocenie wątroby, śledziony i nerek zdrowych noworodków metodą 2D-SWE”* spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z powyższym stawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. med. Grzegorza Postka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków 5.04.2023r.

Prof. dr hab. med. Przemko Kwinta

