

Recepię
Prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska
Wydział Lekarski
ds. Nauki

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES

II KLINIKA NEONATOLOGII
Dr hab. n.med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP
GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL
KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
☎(48) 61-8419409, FAX (48) 61-8419650
e-mail: tszczapa@ump.edu.pl



II DEPARTMENT OF NEONATOLOGY
Tomasz Szczapa, MD PhD, Associate Professor
POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33, POLAND
☎(48)61-8419409, FAX: (48)61-8419650
e-mail: tszczapa@ump.edu.pl

Recenzja pracy w przewodzie doktorskim

Lek. Grzegorza Postka

p.t.: „*Sonoelastografia fali poprzecznej w ocenie wątroby, śledziony i nerek zdrowych noworodków metodą 2D-SWE*“

Badania obrazowe to integralny element współczesnej diagnostyki neonatologicznej. Preferowane i coraz szerzej stosowane są techniki nieinwazyjne, umożliwiające wykonanie przy łóżku pacjenta. Wraz z postępem technologicznym oraz zwiększającym się doświadczeniem personelu oddziałów noworodkowych rośnie częstość i zakres stosowania metod ultrasonograficznych. Procedury zarezerwowane w przeszłości dla radiologów przechodzą częściowo w ręce neonatologów i są przez nich efektywnie realizowane. Niektóre badania ultrasonograficzne mogą współcześnie nie tylko dostarczać dodatkowych, cennych klinicznie informacji, ale wręcz zastępować stosowane wcześniej metody tak jak np. badania USG płuc coraz częściej zastępują konwencjonalne zdjęcia RTG.

Poza doskonaleniem obrazowania 2D i oceny przepływu naczyniowego, pojawiają się również nowe metody, takie jak będąca przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Grzegorza Postka elastografia, która dostarcza informacji o elastyczności tkanek. Jej wykorzystywanie opisywano u pacjentów dorosłych m.in. do oceny guzów w obrębie piersi i tarczycy - informacja o elastyczności zmian może być potencjalnie pomocna w przewidywaniu złośliwości. Modele zwierzęce wskazywały na potencjalne zastosowanie tej metody do oceny nasilenia zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennego uszkodzenia mózgu. Pojedyncze badania dotyczące wykorzystania elastografii ośrodkowego układu nerwowego noworodków

wykazywały m.in. różnice w elastyczności mózgu w zależności od dojrzałości. W populacji pediatrycznej elastografia wątroby była stosowana do diagnostyki procesów włóknienia. Wiedza na temat potencjalnej przydatności badań narządów mięszzowych noworodków jest jednak bardzo ograniczona, co w pełni uzasadnia podjęcie przez Doktoranta tego tematu.

Rozprawa rozpoczyna się od spisu treści, po którym następuje typowy układ pracy obejmujący wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenia, piśmiennictwo, spis tabel, rycin i załączniki. Na 121 stronach poza tekstem przedstawiono 12 tabel, 18 rycin i ujęte osobno 22 wykresy. Piśmiennictwo obejmuje 111 pozycji. Rozprawa nie budzi większych zastrzeżeń pod względem językowym, stylistycznym ani interpunkcyjnym.

Dwudziestopięciostronicowy wstęp rozpoczyna podrozdział definiujący elastografię oraz jej rodzaje. Jest on poprzedzony krótkim wprowadzeniem, w którym znajduje się szereg cennych informacji uzasadniających podjęcie tematu jednak niepopartych ani jednym cytowaniem (!). W kolejnych podrozdziałach przedstawiono zasady wykonywania badań oraz możliwość wykorzystania technik elastografii w chorobach wątroby, śledziony i nerek u dzieci i noworodków. Moją uwagę zwróciła informacja dotycząca głębokości pomiaru: „[...] pomiar odbywa się w obrębie tkanki o kształcie cylindra o średnicy około 1 cm i długości 4 cm, 2,5-6,5 cm poniżej powierzchni skóry”. Biorąc pod uwagę warunki anatomiczne, szczególnie u wcześniaków z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała, czy wobec takich założeń jesteśmy w stanie uzyskać wiarygodne pomiary u wszystkich noworodków? Warto byłoby to omówić. Przydatnym uzupełnieniem byłaby także informacja dotycząca zgodności wyników badań elastograficznych z innymi metodami stosowanymi obecnie do diagnostyki wymienionych chorób wątroby, śledziony i nerek, np. jaka jest korelacja z wynikami badań histopatologicznych na podstawie biopsji lub z wynikami badań NMR? Ponadto wydaje się, że poza zagadnieniami technicznymi na których głównie skupia się Doktorant, warto byłoby szerzej opisać potencjalne problemy kliniczne w diagnozowaniu których elastografia mogłaby być przydatna u noworodków (np. niewydolność wątroby związana z przewlekłym żywieniem jelitowym i jej konsekwencje).

Zamieszczone we wstępie ryciny są przejrzyste i dobrze dopełniają informacji zawartych w tekście; wskazane byłoby podanie źródła na podstawie którego zostały opracowane. Wstęp zamyka omówienie ograniczeń oraz bezpieczeństwa sonoelastografii fali poprzecznej (SWE).

Jako cel główny pracy przyjęto uzyskanie wyników SWE, średnich wartości prędkości fal poprzecznych i sprężystości w badaniu 2D-SWE wątroby, śledziony o nerek w grupie zdrowych donoszonych noworodków przy użyciu sondy liniowej oraz ocenę wykonalności badania w tej grupie wiekowej. Ponadto sformułowano 4 cele dodatkowe: 1) ocenę związku wyników badania SWE z miejscem pomiaru, 2) porównanie prędkości fal poprzecznych i sprężystości między lewą i prawą nerką, 3) ocenę korelacji wyników pomiarów SWE z płcią, wiekiem i masą ciała, oraz 4) oznaczenie wskaźnika sprężystości śledziony do sprężystości prawego płata wątroby u zdrowych noworodków.

W kolejnym rozdziale w dość przejrzysty sposób przedstawiono metodologię pracy, choć w tym miejscu przydatne byłoby podsumowanie w punktach kryteriów włączenia i wyłączenia. Narzędzia badawcze wydają się być trafnie dobrane i umiejętnie zastosowane jednak w związku z tym, że na wynik badań USG istotny wpływ mogą mieć czynniki ludzkie warto byłoby doprecyzować czy wszystkie badania wykonywał Doktorant, czy może zespół składający się z kilku badaczy, oraz jakie miał/mieli przygotowane, tzn. czy przeszli jakieś dedykowane szkolenie, jakie miał/mieli doświadczenie w wykonywaniu badań 2D-SWE przed rozpoczęciem realizacji projektu. Ponadto, w aspekcie technicznym, w podrozdziale poświęconym zasadom wykonywania badania napisano, że stosowano preset neonatologiczny – czy był to preset fabryczny, czy może modyfikowany na potrzeby badania, czy ewentualnie modyfikowany w zależności od pacjenta? Niektóre elementy opisu metody są niejasne – np. co oznacza stwierdzenie „unikano dodatkowego ucisku głowicą” (str. 36)? Autor podaje kryteria wiarygodności badania – to istotne i cenne, że zostały one jednoznacznie określone warto byłoby jednak wyjaśnić, dlaczego w takim zakresie, optymalnie podając źródła w piśmiennictwie lub uzasadniając to w inny sposób; stosowne cytowania znajdują się dopiero w dyskusji. W części poświęconej analizie statystycznej zwraca dość nietypowa metoda „wzrokowej oceny histogramów” w celu sprawdzenia normalności rozkładu. Autor napisał

jednak, że stosowano także test Shapiro-Wilka stąd zakładam, że analiza została wykonana prawidłowo. Nietypowym terminem jest również „*linia najlepszego dopasowania*”.

Wyniki opisano na 28 stronach. Do badania włączono 58 noworodków spośród 61, których opiekunowie zgłosili chęć udziału. Włączano pacjentów zdrowych, urodzonych w dobrym stanie, z wykluczeniem noworodków, u których podejrzewano wady w badaniach prenatalnych. Kryteria włączenia i charakterystyka grupy zostały przedstawione w jasny sposób. W podrozdziale dotyczącym kwalifikacji przydatne byłoby wyjaśnienie, dlaczego wykluczano pacjentów z objawem Tamma-Horsfalla.

Część danych przedstawiana jest dwukrotnie – w tekście i na rycinach lub w tabelach (np. dane dotyczące liczby „*wiarygodnych wyników*”, „*wykonalności*” czy wyników badań SWE). Wyniki badań 2D-SWE zamieszczone są podwójnie z wykorzystaniem dwóch jednostek ([m/s] i [kPa]). Drobnymi uwagami redakcyjnymi są nieuzasadnione zmiany koloru tekstu (z czarnego na niebieski i odwrotnie np. na stronie 65) oraz niepotrzebne moim zdaniem rozgraniczanie „*rycin*” i „*wykresów*”. Opisy „*wykresów*” mogłyby być nieco staranniejsze. Można się oczywiście domyślać co na wykresach przedstawiających wyniki SWE w podziale na płeć oznacza „*K/M*” ale zazwyczaj praktykuje się opisywanie skrótów w legendzie lub pełne nazwy tak jak na wykresach numer 11-14. Podobnie, w niektórych tabelach znajdują się opisy zawierające nietypowe ciągi znaków, np. w tabeli 6 „*Masa w dniu badania_g_ & SWE wątroba prawy płąt Średnia wartość prędkości fali poprzecznej_*”. Podejrzewam, że wynika to ze sposobu oznaczania zmiennych w programie statystycznym jednak w ostatecznej wersji pracy opisy powinny być wyedytowane. W tej samej tabeli znajduje się również niejasny opis kolumny „*t(N-2)*”.

W dyskusji, uzyskane wyniki omówiono na 14 stronach. Autor przedstawia problem wiarygodności badań SWE, omawia rekomendacje i kryteria oceny wiarygodności. Ostatni wymieniony element jest bardzo istotny jednak bardziej właściwym miejscem na jego szersze omówienie z uwzględnieniem piśmiennictwa byłby rozdział poświęcony metodom. Podobnie uzasadnienie ustalonego czasu między karmieniami. Fragmenty dyskusji obejmują

powtórzenie informacji przedstawianych wcześniej – np. w samej dyskusji przynajmniej dwukrotnie można przeczytać o zastosowanej głowicy lub kryteriach wiarygodności.

Niektóre zdania są zbyt długie, niespójne stylistycznie i gramatycznie (np. w opisach cytowanych badań używane są słowa „gdzie”, „kiedy” zamiast „w którym” – vide strona 74 i 75; lub zdanie „Objaw Tamma-Horsfalla [...] jest zaliczany do zjawiska fizjologicznego przejściowego [...]”). Wobec licznych omawianych aspektów technicznych czyni to je niekiedy trudnymi do zrozumienia. Przykładem może być wielokrotnie złożone, pierwsze zdanie dyskusji, które zajmuje aż 7 wierszy (str. 71). Z drugiej strony stosowane są nadmierne skróty tak jak np. w opisie tabeli 12 „porównanie średnich wyników badań SWE” zamiast, o ile dobrze zrozumiałem intencję Autora, „porównanie średnich wartości SWE raportowanych w poprzednich badaniach”. W tekście niemal zamiennie stosowane są terminy „wykonalność” i „wiarygodność”, które jednak nie są synonimami.

Doktorant w umiejętny sposób cytuje publikacje autorów z kraju i zagranicy co wskazuje na dokładną analizę piśmiennictwa. Są podstawy do bardziej jednoznacznego odnoszenia się do niewątpliwie pionierskiego charakteru przeprowadzonego badania. W dyskusji można znaleźć informacje o „nielicznych” doniesieniach dotyczących tego zagadnienia podczas gdy wydaje się, że zdecydowaną większość cytowanych badań przeprowadzono w populacji pediatrycznej. Z drugiej strony niepotrzebnie kilkakrotnie powtarzane jest zdanie o „małej grupie noworodków” i konieczności traktowania wyników „jako wstępnych” (dokładnie to samo zdanie znajduje się na stronach 77, 79, 80, 81, 84). Oczywiście ważne jest podkreślenie, że Autor pracy rozumie ograniczenia interpretacji uzyskanych wyników ale wystarczy napisać to jeden raz. Dobrym pomysłem jest zestawienie wybranych wyników z danymi z piśmiennictwa w formie tabeli. Przydatna byłaby próba szerszych rozważań nad potencjalnymi przyczynami obserwowanych różnic pomiędzy wynikami własnymi i raportowanymi wcześniej przez innych badaczy, podobnie jak nieco dłuższe opisy możliwych zastosowań badanej metody w neonatologii oraz spodziewanych korzyści.

Wnioski odpowiadają zasadniczo celom pracy i są istotne z perspektywy naukowej. Wniosek 6 dotyczący dyskusji nad standardami badań metodą 2D-SWE wydaje się nieco przedwczesny.

Po dokładnej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. Grzegorza Postka stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zgłaszam do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie lek. Grzegorza Postka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP

~~Kierownik
II Kliniki Neonatologii
dr hab. n. med. Tomasz Szczapa prof. UMP~~