



INSTYTUT MEDYCYNY PRACY IM. PROF. J. NOFERA

Łódź, 24.06.2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Alicja Bortkiewicz

Kolegium Nofera

Instytut Medycyny Pracy w Łodzi

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Suwały p.t. „Ocena wartości diagnostycznej tympanometrii szerokopasmowej skorelowanej z otoemisją akustyczną w fizjologii i patologii ucha u dzieci w wieku 3-7 lat.**

Rozprawa doktorska na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotor. Prof. dr hab. Witold Pilecki

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy problemów związanych z oceną stanu ucha środkowego u dzieci w wieku 3-7 lat, u których z wielu przyczyn (anatomicznych, fizjologicznych, rozwojowych i socjalno-społecznych) dochodzi do zaburzeń ciśnienia w jamie bębenkowej. Powoduje to dysfunkcje w układzie przewodzącym narządu słuchu i może prowadzić do opóźnionego rozwoju mowy, zaburzeń głosu oraz pogorszenia zdolności poznawczych, a w konsekwencji negatywnie wpłynąć na stan emocjonalny i intelektualny dziecka. Niedosłuch jest obecnie bardzo ważnym problemem społecznym i jednym z najczęstszych zaburzeń rozwojowych. Jest to na tyle ważny problem, że w 2012 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) stworzyła raport na temat występowania niedosłuchu na całym świecie (zarówno u dzieci, jak i u dorosłych). Zgodnie z tym raportem na świecie jest ok. 360 mln ludzi z niedosłuchem, z czego 32 mln (9%) stanowią dzieci. Z tego względu istotne jest prowadzenie badań przesiewowych u osób w różnym wieku, a zwłaszcza u dzieci, gdyż wczesne wykrycia tych zaburzeń umożliwia podjęcie skutecznego leczenia. Do realizacji tego celu ważny jest dobór odpowiednich metod, które pozwolą uniknąć zarówno wyników fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska p.t. **„Ocena wartości diagnostycznej tympanometrii szerokopasmowej skorelowanej z otoemisją akustyczną w fizjologii i patologii ucha u dzieci w wieku 3-7 lat”** odpowiada na tę potrzebę.

Rozprawa ma układ nietypowy. Pierwszy rozdział to Wykaz skrótów. Zwykle jest to dodatek, bez numeru. Wykaz ten powinien zawierać skróty w układzie alfabetycznym, który byłby łatwiejszy do ich wyszukiwania. Merytoryczną część pracy Doktorant zaczyna od koncepcji eksperymentu medycznego, a nie od przeglądu literatury, z którego dopiero powinien wynikać dalszy ciąg pracy. Koncepcja eksperymentu powstała przecież na pewno na podstawie wiedzy Doktoranta dotyczącej potrzeby oceny stanu ucha środkowego u dzieci oraz braków danych w literaturze przedmiotu na ten temat, niestety Doktorant nie omówił szerzej tego problemu. Podrozdział 2.1., w którym przedstawiona została koncepcja badań powinien być zakończeniem Wstępu. Natomiast uzasadnienie wyboru badanej grupy wiekowej lepiej wpisuje się w rozdział Materiał i Metody. Krótki podrozdział 2.2.4. „Ocena literatury dotyczącej dzieci w wieku 3-7 lat”, powinien być omówieniem publikacji na ten temat, a nie tylko stwierdzeniem, że jest ich mało, dotyczą niejednorodnej puli pacjentów itp. Nie ma w tym podrozdziale ani jednej przytoczonej pozycji piśmiennictwa. Dalsze rozdziały pracy doktorskiej mają już typowy układ. Są to: Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Literatura, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Spis rysunków i Spis tabel. Poza tradycyjnym schematem jest jeszcze rozdział: „Ograniczenia eksperymentu

medycznego” oraz „Planowane uzupełnienia i nowe kierunki badań”. Rozprawa liczy łącznie 114 str.on, 29 rysunków i 33 tabele.

Celem pracy było porównanie wartości diagnostycznej absorbancji szerokopasmowej i jednotonowej tympanometrii niskoczęstotliwościowej 226 Hz jako badań oceniających stan ucha środkowego w odniesieniu do pomiarów otoemisji akustycznej produktów zniekształceń nieliniowych ślimaka u dzieci w wieku 3-7 lat. Cel pracy został sformułowany jasno i wynika z wcześniejszych rozważań Doktoranta na temat braku danych dotyczących porównania wartości diagnostycznej pomiarów uzyskanych metodą absorbancji szerokopasmowej i jednotonowej tympanometrii niskoczęstotliwościowej 226 Hz. Cele pośrednie uszczegółwiają cel główny, w pierwszym z nich niepotrzebnie wskazane zostały metody statystyczne (współczynniki korelacji Pearsona), które miały służyć do realizacji celu, gdyż metody statystyczne omówione są w podrozdziale 4.4. „Metody i narzędzia statystyczne”. W drugim celu pośrednim pojawiają się skróty REFER i PASS bez ich wyjaśnienia.

W rozdziale Materiał i Metody (podrozdział „Materiał osobowy”) została podana ogólna liczba dzieci, których rodzicom przedstawiono propozycje udziału w badaniu. W tym miejscu warto byłoby wspomnieć w jakim okresie konsultowano dzieci, skąd wzięła się liczba 300 dzieci, ile z nich ostatecznie zostało włączonych do badania, informację tę można znaleźć dopiero w dalszej części pracy, w Wynikach na str. 39. Warto byłoby podać liczbę dzieci wyłączonych ze względu na niespełnione kryteria i które z wymienionych kryteriów wyłączenia wystąpiły najczęściej.

W tym podrozdziale powinna się znaleźć informacja o zgodzie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-762/2018), którą Doktorant przytoczył dopiero na str. 38.

Kryteria włączenia i wyłączenia z badań przedstawiono w podrozdziale 4.2 „Zastosowane kryteria włączenia i wyłączenia z eksperymentu medycznego”.

W następnych podrozdziałach Doktorant szczegółowo omówił zastosowane urządzenia i metody pomiarowe, w tym otoskopię, jednotonową tympanometrię niskoczęstotliwościową 226 Hz (SLFT 226 Hz), tympanometrię szerokopasmową (WBT) i otoemisję akustyczną produktów zniekształceń nieliniowych ślimaka (DPOAE). Wszystkie badania wykonywano z zastosowaniem urządzenia wielofunkcyjnego Titan (Interacoustic, Middelfart, Denmark). Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu STATISTICA v. 13.3. Metody statystyczne, zostały właściwie dobrane do realizacji celów badania. Należy podkreślić szeroki zakres wykorzystanych metod i wiedzę Doktoranta dotyczącą analiz

statystycznych. Drobna uwaga odnośnie nomenklatury, wydaje się że zamiast określenia „wartości przeciętnych parametrów”, lepiej użyć „miary przeciętne pozycyjne”.

W opisie Metodologii (podrozdział 4.5) znalazła się też informacja na temat REFER dla DPOAE i wyjaśnienie, że wynik REFER uzyskujemy w przypadku, gdy stosunek sygnału do szumu -  $SNR < 8$  dB (dla co najmniej jednej z czterech analizowanych częstotliwości 2, 3, 4 i 5 kHz) w wariancie przesiewowym oraz  $SNR < 6$  dB (dla wszystkich analizowanych częstotliwości od 0,5 do 10 kHz) w wariancie szczegółowym. Natomiast każdy inny wynik niż typu REFER, określano mianem PASS, czyli jako mierzalny (obecny) sygnał DPOAE. Skrót REFER pojawił się już na początku Wstępu (str. 10.), ale nie był wyjaśniony. Nie ma go też w Wykazie skrótów. W tym podrozdziale jest również wzmianka, że potwierdzenie niedosłuchu na poziomie narządu spiralnego uzyskano na podstawie prawidłowego pierwszorazowego lub ponownego (po 14 dniach) badania DPOAE. Warto byłoby o tym wspomnieć na początku rozdziału Materiał i Metody i podać ewentualnie liczbę przypadków powtórnego badania.

Wyniki badań opisane zostały w rozdziale 5. Brakuje tu podstawowych wyników poszczególnych badań (SLFT 226 Hz, WBT i DPOAE). Doktorant od razu przystępuje do pogłębionych analiz statystycznych.

W opisie wyników badań można wyróżnić kilka grup analiz. Pierwsza to analiza korelacji między wynikami badań tympanometrycznych (osobno dla tympanometrii jednotonowej i szerokopasmowej), a maksymalnymi wartościami stosunku sygnału do szumu (SNR).

W analizie korelacji między wynikami tympanometrii jednotonowej (SLFT 226 Hz), a SNR Doktorant wykazał bardzo wysoką lub wysoką korelację na częstotliwości 2,3,4,5,6 kHz między SNR, a ciśnieniem szczytowym ucha środkowego (MEP) oraz SNR a szerokością tympanogramu (TW). Najsilniejszą korelację stwierdził między SNR a MEP przy częstotliwości 5,0 kHz ( $r=0,737$ ,  $p<0,001$ ). Natomiast najsilniejszą korelację między SNR a admitancją ucha środkowego (MEC) i szerokością tympanogramu (TW) stwierdził na częstotliwości 6,0 kHz (odpowiednio  $r=0,390$  i  $r=-0,693$ ,  $p<0,001$ ).

Analiza korelacji między wynikami badań tympanometrii szerokopasmowej, a maksymalnymi wartościami stosunku sygnału do szumu (SNR) wysokie współczynniki rejestrowano w przedziale od ok. 3 kHz i 5 kHz na częstotliwościach testowych DPOAE 4,5,6 8 kHz, a maksymalny współczynnik korelacji ( $r=0,728$ ) stwierdzono na częstotliwości 3886 Hz.

Druga grupa analiz to analizy porównawcze wybranych miar jakości testu dla tympanometrii jednotonowej i szerokopasmowej w szacowaniu prawdopodobieństwa uzyskania wyniku

REFER otoemisji akustycznej (DPOAE) w wariancie szczegółowym i przesiewowym. W przypadku analizy w wariancie szczegółowym zastosowano następujące wskaźniki trafności testu: czułość, swoistość i pole pod wykresem krzywej ROC (AUC-ROC). Natomiast w wariancie przesiewowym, dla obu rodzajów tympanometrii obliczono: czułość, swoistość, pole pod krzywą ROC, wskaźnik wiarygodności testu dodatniego (LR+) oraz wskaźnik wartości predykcyjnej wyniku dodatniego (PPV). Stwierdzono, że w przypadku tympanometrii jednotonowej najwyższą czułość (0,842), specyficzność (0,861) oraz wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV= 0,947) uzyskano dla pomiaru ciśnienia szczytowego (MEP).

Dodatkowo przeprowadzono analizę wartości miar jakości testu dla parametrów jakościowych, zgodnie z klasyczną klasyfikacją SLFT-226 Hz. O tej klasyfikacji powinien Doktorant wspomnieć wcześniej, w rozdziale Materiał i Metody.

W przypadku tympanometrii szerokopasmowej największą czułość (89,9%) zarejestrowano dla częstotliwości 1943 Hz, natomiast największą swoistość (89,8%) dla 771 Hz, największą wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV=95%) uzyskano na częstotliwości 771 i 972 Hz.

Trzecią grupę wyników stanowiła analiza porównawcza modeli logistycznych do szacowania wyniku typu REFER-DPOAE w wariancie przesiewowym dla obu rodzajów tympanometrii.

Wykazano, że swoistość, wskaźnik wiarygodności testu dodatniego, wskaźnik wartości predykcyjnej wyniku dodatniego oraz pole pod krzywą ROC-AUC są lepsze dla jednotonowej tympanometrii niskoczęstotliwościowej 226 Hz, natomiast czułość i iloraz szans uzyskania wyniku typu REFER były lepsze w przypadku tympanometrii szerokopasmowej. Stwierdzono jednak, że nie ma istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi wartościami miar jakości testów dla modeli logistycznych obu rodzajów tympanometrii. Opracowane modele logistyczne dla WBA i SLFT-226 Hz są obecnie testowane przez Doktoranta w praktyce klinicznej.

Należy podkreślić, że wyniki badań stanowią 1/3 całej pracy, są udokumentowane licznymi rycinami i tabelami i świadczą o ogromnym nakładzie pracy, jakiego wymagało przeprowadzenie takich badań i ich analiza.

Następny rozdział stanowi Dyskusja (rozdział 6). Dyskusja została podzielona na podrozdziały odpowiadające częściowo podziałowi Wyników. Pozwala to śledzić tok rozumowania Doktoranta. W drugim podrozdziale (6.2) Doktorant uzasadnia wybór kryteriów dla wyniku REFER w teście szczegółowym i przesiewowym. Wydaje się, że uzasadnienie to powinno się znaleźć w opisie metod badań. Podobną uwagę mam odnośnie klasycznej klasyfikacji do grup A, A+, B, C1 i C2, którą warto byłoby omówić przed wynikami,

w których już się Doktorant na tę klasyfikację powołuje. Natomiast fragment Dyskusji dotyczący zasadności zastąpienia tej klasyfikacji konkretnymi wartościami ciśnienia szczytowego ucha środkowego (MEP), admitancji ucha środkowego (MEC) i szerokości tympanogramu (TW) jest bardzo cenny. Także bardzo ciekawe są rozważania Doktoranta dotyczące wartości diagnostycznej oceny szerokości tympanogramu (TW), która dotychczas nie była powszechnie stosowana. Również wysoko oceniam dyskusję na temat wyników pomiarów absorbancji szerokopasmowej i oceny korelacji między wynikami uzyskanymi z zastosowaniem różnych metod. Doktorant wykazał, że w dostępnej literaturze nie ma publikacji dotyczących korelacji pomiarów tympanometrii szerokopasmowej (WBA) i niskoczęstotliwościowej tympanometrii jednotonowej (SLFT-226), ani prac dotyczących możliwości różnicowania wyników otoemisji akustycznej (DPOAE) za pomocą testów tympanometrycznych, co dowodzi nowatorskiego charakteru rozprawy doktorskiej. W podrozdziale 6.11. brakuje jednak odwołań do piśmiennictwa.

W podsumowaniu dyskusji, a następnie we Wnioskach Doktorant podkreśla dużą zgodność wyników uzyskanych z zastosowaniem tympanometrii szerokopasmowej i jednotonowej tympanometrii niskoczęstotliwościowej 226 Hz w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania wyniku REFER dla otoemisji akustycznej produktów zniekształceń nieliniowych. Autor wnioskuję, że obie metody tympanometryczne mogą być stosowane zamiennie w praktyce klinicznej. Poza tym uważa, że w obu przypadkach ocena ilościowa (oparta na uzyskanych wartościach liczbowych) pozwala na przeprowadzenie dokładnych analiz i obiektywnych porównań, czego nie można osiągnąć korzystając z oceny jakościowej (kształt wykresów krzywych tympanometrycznych i absorbancji).

Doktorant sformułował 3 wnioski zasadnicze oraz 7 wniosków szczegółowych, które odpowiadają na postawione cele

Na zakończenie rozprawy (rozdział 8) Doktorant omówił ograniczenia przeprowadzonego eksperymentu medycznego. W rozdziale tym uzasadnił przede wszystkim przyczynę braku badań dzieci z określonymi schorzeniami (drenaż uszny, perforacje błon bębenkowych, wrodzone wady twarzoczaszki itp.). W związku z tym treść pracy nie w pełni odpowiada tytułowi, gdyż nie ma w niej badań w stanach patologicznych, które Doktorant planuje przeprowadzić w przyszłości. Plany te przedstawił w rozdziale 9. Świadczą one o prawdziwym zainteresowaniu tematyką, pasji badawczej i dużym zaangażowaniu w pracę naukową.

Przytoczone 114 pozycji piśmiennictwa obejmuje zarówno publikacje najnowsze jak i starsze, które dotyczą poruszanej w pracy problematyki.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji praca lek. Pawła Suwały stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza wiedzę teoretyczną Doktoranta oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Praca świadczy o dużym doświadczeniu klinicznym, znajomości poruszanej problematyki oraz umiejętności analitycznego i logicznego myślenia. Wyniki badań należy opublikować ze względu na ich wartość praktyczną i poznawczą. Przedstawione uwagi powinny ułatwić przygotowywanie publikacji naukowych.

**Rozprawa doktorska lek. Pawła Suwały p.t. „Ocena wartości diagnostycznej tympanometrii szerokopasmowej skorelowanej z otoemisją akustyczną w fizjologii i patologii ucha u dzieci w wieku 3-7 lat” spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dn. 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 tym mam przyjemność wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Pawła Suwały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

*Alicja Borkiewicz*

