

Woch 6.11.2024

Ocena

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

M. Podhorska-Okołów

rozprawy doktorskiej mgr Doroty Adamiec

pt. „Ocena wybranych czynników wpływających na wrażliwość chemoreceptorów
tętnicznych u osób zdrowych”

Rozprawa doktorska mgr Doroty Adamiec poświęcona jest ocenie częstości występowania podwyższonej wrażliwości odruchu chemoreceptorów tętnicznych, odnoszonej do komponenty wentylacyjnej odruchu oraz ocenie potencjalnych związków pomiędzy poziomem chemowrażliwości a wybranymi czynnikami hemodynamicznymi, antropometrycznymi, okołoporodowymi oraz behawioralnymi w grupie osób zdrowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa ma charakter monografii posiada typowy układ charakterystyczny dla prac eksperymentalnych. Rozpoczyna się obszernym wstępem, w którym Doktorantka, w pięciu kolejnych podrozdziałach, zaznajamia czytelnika z zagadnieniem w szerokim jego kontekście, przedstawia teoretyczne przesłanki wykonanego eksperymentu, podsumowuje obecny stan wiedzy, w szczególności dotyczący oddziaływania czynników hemodynamicznych w oddychaniu swobodnym i kontrolowanym oraz wybranych czynników antropometrycznych, okołoporodowych i behawioralnych na wrażliwość chemoreceptorów obwodowych. Wstęp jest spójny logicznie, ma prawidłowy, uporządkowany układ i stanowi doskonale wprowadzenie oraz uzasadnienie teoretyczne wartości naukowej przeprowadzonego eksperymentu oraz jego nowatorskiego charakteru.

W podrozdziale 5 w punkcie 2 na stronie 25 Doktorantka cytując pracę Salim i wsp. z 2022 roku błędnie zamieszcza skrót WHR, który powszechnie oznacza iloraz obwodu pasa do bioder *Waist-to-Hip Ratio*, a nie iloraz obwodu pasa do wysokości ciała, który oznacza się skrótem WHtR. W tej samej części wstępu Autorka jednoznacznie stwierdza, że parametry antropometryczne znacząco zwiększają predykcje modeli określających przyczyny nadciśnienia, jednak w całym eksperymencie rezygnuje z ich zastosowania, ograniczając się jedynie do uwzględnienia w analizie jedynie wskaźnika masy ciała BMI. Otóż wskaźnik ten, pomimo swojej prostoty w obliczeniu i jego powszechnym wykorzystaniu, ma szereg ograniczeń i jest niedoskonałą miarą otluszczenia organizmu na poziomie osobniczym, ponieważ nie rozróżnia masę tkanki mięśniowej od tkanki tłuszczowej. Można sobie wyobrazić dwóch osobników o tej samej wartości BMI ale o diametralnie różnej zawartości obu rodzajów

tkanek. Wskaźnik względnej masy ciała pozostaje jednak dobrym parametrem porównawczym na poziomie populacyjnym. Pozostając dłużej w zagadnieniu parametrów antropologicznych, uważam podjęcie decyzji o wykluczeniu z badań wykonania kilku podstawowych pomiarów antropologicznych, do których należą pomiary grubości fałdów skórno-tłuszczowych w kilku określonych miejscach za zbyt duże uproszczenie i pewne zubożenie zaplanowanego eksperymentu. Wbrew wyobrażeniu Doktorantki, w moim odczuciu, pomiary te nie wymagają specjalistycznego sprzętu i są stosunkowo łatwe w wykonaniu. Posiadają dużą wartość informatywną, a ich suma silnie koreluje z ogólnym odsetkiem zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, wyznaczanej na podstawie badań z użyciem analizatorów składu ciała opartych o bioimpedancję. Ponadto, pewnym uzasadnieniem mojej uwagi jest fakt istnienia szeregu prac naukowych wskazujących na związek pomiędzy poziomem otluszczenia, jego dystrybucją a funkcjami oddechowymi organizmu, oraz istotnych różni dymorficznym w obrębie obu płci.

Pomimo zauważalnej swobody narracyjnej, Autorka nie uniknęła kilku drobnych uchybień edytorskich. Na stronie 9 w pierwszym akapicie Autorka opisuje wyniki eksperymentu na rybie o nazwie danio pręgowany, w moim odczuciu brakuje łacińskiej nazwy gatunkowej. W kilku innych akapitach Doktorantka zaczyna zdania od cytacji i podania nazwisk autorów danych badań ale już nie podaje roku publikacji, np. strona 14 Markus i wsp., czy Trzebski i wsp., natomiast na stronie 15 po cytowaniu pracy Fletcher i wsp. zamieszczony jest rok publikacji. Ten sposób cytowania należałoby ujedynolicić.

Trzeci rozdział rozprawy zatytułowany „Cele i założenia pracy” jest nieco mylący ponieważ nie zawiera założeń pracy jedynie formułuje 3 cele. Dwa z nich wydają się być logiczne i poprawnie sformułowane. Pewne wątpliwości budzi trzeci cel, który postuluje zaproponowanie modelu wieloczynnikowego wyjaśniającego zmienność chemowrażliwości w grupie osób zdrowych. W moim odczuciu cel ten jest nieprawidłowo sformułowany i nie ma znamion celu naukowego, którego istotą nie może być propozycja. Cel naukowy powinien precyzyjnie określać pewien rodzaj efektu jaki mamy zamiar osiągnąć w postępowaniu ściśle określonym poprzez współczesną metodologię badań naukowych. W moim odczuciu, zwrot „zaproponowanie” zdecydowanie odbiega od stosowanych standardów dotyczących formułowania celów naukowych. Doktorantka mogłaby użyć innego sformułowania, np. **wyznaczenie** najlepszego modelu wieloczynnikowego wyjaśniającego zmienność chemowrażliwości. Sam akt zaproponowania natomiast mógłby mieć miejsca w podsumowaniu wyników, czy też końcowych wniosków całej rozprawy. Należy także mieć świadomość, iż wyznaczenie najlepszego modelu może dotyczyć tylko tego zestawu cech jakie

zostały użyte do badań oraz charakterystyki danej próby pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem jej liczebności i wieku. Tak więc, model taki, nawet najlepszy, nie będzie miał charakteru uniwersalnego, lecz będzie obarczony licznymi ograniczeniami wynikającymi z ograniczeń przeprowadzonego eksperymentu oraz użytej do eksperymentu próby badawczej.

Grupę badawczą stanowili studenci Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, co w moim odczuciu stanowi pewne ograniczenie, ze względu na dużą selektywność tej grupy. Grupa ta nie reprezentuje ogółu społeczeństwa, i nawet nie ogółu studentów. Stanowi, w pewnym sensie elitarną grupę studentów medycyny. Fakt ten stanowi pewne ograniczenie całego eksperymentu co do uniwersalności uzyskanych wyników i powinien być wspomniany w stosownym akapicie w Dyskusji, odnoszącym się do ograniczeń niniejszych badań. Biorąc pod uwagę nadreprezentację kobiet na kierunkach lekarskich nieco dziwi fakt stosunkowo niskiej ich liczebności w badanej próbie. Kryteria doboru pacjentów, poza oczywistym brakiem reprezentatywności próby, jest prawidłowy i nie odbiega od przyjętych standardów.

Do zebrania istotnych informacji wykorzystanych w analizie Doktorantka skorzystała z autorskiej ankiety wypełnianej przez pacjentów (studentów) samodzielnie. Poprzez badanie ankietowe uzyskano informacje na temat wysokości i masy ciała, które posłużyły do obliczenia względnej masy ciała, a więc BMI. W moim odczuciu jest to pewne ograniczenie badań, zwiększające błąd, a także zakres zmienności. Istnieją dane wskazujące, że mężczyźni zwykle przeszacowują swoją wysokość ciała, a z kolei kobiety zaniżają swoją masę ciała. Wielkość odchyłek pomiędzy wartością rzeczywistą, a deklarowaną jest istotna i zależy od wieku oraz wykształcenia badanych. Fakt ten jednak nie został omówiony w podrozdziale o ograniczeniach badań w Dyskusji.

Protokół badań oraz szczegóły metodologiczne zostały poprawnie i przejrzysto opisane, mam jednak kilka uwag dotyczących tej części pracy. W punkcie C rozdziału Materiał i Metody Doktorantka opisuje zasady podziału na podgrupy na podstawie rozkładu wartości analizowanych czynników o charakterze cech ciągłych. Podział ten w moim odczuciu nie jest należycie uzasadniany ze statystycznego, czy też metodologicznego punktu widzenia. Dlaczego zaistniała konieczność arbitralnego podziału rozkładu danej cechy ciągłej na dwie kategorie?

W dalszej części tego fragmentu Autorka pracy dokonuje podziału na 3 grupy w zależności od masy urodzeniowej badanych, a jeszcze dalej dzieli badanych w zależności od długości trwania ciąży także na 3 grupy. W wyniku tego powstają dwie skategoryzowane cechy. Uważam, że te dwie cechy można było połączyć w jedną i wydzielić dwie grupy **SGA** – *small*

for gestational age i **AGA** – *appropriate for gestational age*, które powszechnie występują w literaturze fachowej. Otóż wiadomym jest, że im dłuższa ciąża, tym masa urodzeniowa także jest większa. Dlatego też, duża część badaczy stosuje podział w zależności od wartości centylowej masy urodzeniowej dla danej długości ciąży. I tak osobniki poniżej 10 centyla definiuje się jako SGA, czyli z niedoborem masy urodzeniowej dla swojego wieku ciążowego i AGA z masą urodzeniową w normie. Biorąc pod uwagę stosunkowo małą liczebność próby użytej do opisaney analizy, takie zabieg statystyczny mógłby wzmocnić wyniki, ponieważ redukuje liczbę zmiennych niezależnych.

Ze względu na stosunkowo małą liczebność próby, w szczególności dotyczącą kobiet (N=18) Doktorantka powinna unikać podziału danych czynników na więcej niż 3 kategorie / grupy. Przy większej liczbie kategorii może dojść do bardzo niekorzystnych, z punktu widzenia statystyki, sytuacji. Np. w Tabeli 2 liczebność grupy noworodków płci żeńskiej o punktacji skali Apgar 8, której matki dostały znieczulenie ogólne wyniosła 1 (!?). W celu uniknięcia takich sytuacji, należałoby wykorzystywać cały zakres zmienności danego czynnika bez podziału na kategorie, a jeśli jest to konieczne to na nie więcej niż 2.

Wydaje mi się, że duża część uzyskanych wyników nieistotnych statystycznie może być rezultatem, nie tyle faktycznego braku istotnych związków, ile zbyt małej liczebności potrzebnej do testowania danych efektów. Aby uniknąć takich sytuacji Doktorantka powinna przed przystąpieniem do zbierania materiału badawczego zastosować analizę mocy testów i wyznaczyć minimalną liczebność próby konieczną do zweryfikowania sformułowanych hipotez i celów pracy.

W celu określenia poziomu aktywności fizycznej Doktorantka mogła się pokusić o użycie Międzynarodowego Kwestionariusz Aktywności Fizycznej IPAQ, a w szczególności jego polską skróconą wersję. Taki kwestionariusz jest powszechnie stosowany do tego typu badań i ma uniwersalny charakter porównawczy. Uważam, że użycie go zobiektywizowałoby badanie i wzmocniło jego walory publikacyjne, ze względu na wykorzystanie standardowych, sprawdzonych metod.

Uogólniony model liniowy wydaje się być doskonałym modelem do tego typu danych. Wybór jego przez Doktorantkę należy traktować jako dowód dużego rozeznania i przygotowania statystycznego. Brak jednak informacji na temat jaki rodzaj analizy był wybrany, jaki był rozkład zmiennej zależnej oraz jaka była funkcja wiążąca. Brak informacji o teście, na podstawie którego szacowano istotność wpływu poszczególnych czynników. Czy był

to test chi-kwadrat Walda, czy też inny. Czy rozważano uwzględnienie w modelu interakcji II rzędu np., z płcią a wybranymi niezależnymi zmiennymi? Takie podejście metodologiczne mogłoby ujawnić inne interesujące aspekty wyników.

Wyniki uzyskane w analizie są niezwykle przejrzysto zestawione w tabelach i na rycinach. Tabela 1. Zawiera statystyki opisowe dotyczące próby badawczej w podziale na mężczyzn i kobiety. Uważam, że dodanie do tej tabeli wyników testów na różnice płciowe znacznie wzbogaciłoby prezentację wyników.

W tabeli 2 oraz w tekście na stronie 51 Autorka użyła zapisu „0,000” w celu określenia wartości p (prawdopodobieństwa popełnienia błędu typu I). Uważam, że takich zapisów nie powinno się stosować w tekstach naukowych, ponieważ przedstawiają one niepełną i nieprecyzyjną informację. Generalnie, na podstawie takiego zapisu nie wiadomo jaka jest wartość p, uważam, że znacznie bardziej informatywny jest zapis typu $p < 0,001$ lub $p < 0,0001$, wówczas mamy bardzo precyzyjną informację matematyczną.

Na rycinach 5 i 6 przedstawione są zależności liniowe pomiędzy dwoma zmiennymi ciągłymi. Uważam, że dodanie do tych rycin wartości współczynników korelacji r , lub determinacji R^2 , ewentualnie równania regresji oraz wartości p, znacznie wzmocniłoby przekazy informacyjny tych rycin.

Informacje zawarte w tabeli 4 dotyczącej liczby papierosów wypalanych na tydzień prawdopodobnie są błędne. Przy średniej wartości 15 i odchyleniu standardowym 51 wartości mediany i odpowiednich kwartyli nie mogą być równe 0. Podobnie w przypadku mężczyzn, jeżeli mediana jest równa 0 to dolny i górny kwartył nie może wynosić odpowiednio 0 i 4.

Wyniki zawarte w Tabeli 10 przedstawiają porównanie, o ile dobrze zrozumiałem, tych samych osobników poddanych badaniom w dwóch różnych warunkach. Wówczas do porównania dwóch serii wyników powinien zostać zastosowany test dla prób zależnych, np. test par Wilcozona. Niestety nie ma w opisie tabeli stosownych informacji o tym.

W tabeli 14 zestawiono wyniki testu dla porównania 3 grup niezależnych testem Kruskala-Willisa. Dodatkowo zamieszczono też wyniki testów Mann-Whitney testujące istotność różnic pomiędzy parami poszczególnych grup. Takie podejście jest niewłaściwe i powinny być zastosowane testy post hoc, z odpowiednio skorygowanym poziomem istotności lub zastosowana poprawka Bonferroniego.

Na koniec mam jeszcze uwagi ogólne do Tabeli 15. Wydaje mi się, że jej opis jest zbyt zwięzły i nie podaje jakiej statystyki wartości zostały zamieszczone w tabeli w odniesieniu do poszczególnych czynników.

Cała rozprawa kończy się obszerną Dyskusją. Uważam tą część za mocną stronę pracy. Dyskusja jest napisana bardzo merytorycznie. Autorka odniosła się do każdego z badanych czynników i skonfrontowała swoje wyniki z szeregiem innych dostępnych w literaturze fachowej. Doktorantka podaje wyczerpującą interpretację uzyskanych wyników, co uważam za przejaw wysokiej wiedzy merytorycznej i dogłębnej znajomości zarówno procesów fizjologicznych i literatury.

W podsumowaniu jednoznacznie stwierdzam, że oceniana przeze mnie rozprawa doktorska mgr Doroty Adamiec spełnia warunki dysertacji doktorskiej określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595; z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, z 2010 r. Nr 96, poz. 620, Nr 182, poz. 1228, z 2011 r. Nr 84, poz. 455) i wnoszę do szanownej Rady Dyscypliny Nauki Medycze Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



KIEROWNIK
ZAKŁADU ANTROPOLOGII
Instytut Immunologii
i Terapii Doświadczalnej PAN

Prof. dr hab. Sławomir Koziół

Prof. dr hab. Sławomir Koziół

Zakład Antropologii

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda

Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

6/11/2024 Wroclaw