

Warszawa 24/01/2019

Recenzja pracy lekarza Barnarda Prudel pt.: „Trigonocefalia – epidemiologia oraz uwarunkowania genetyczne w materiale Kliniki Chirurgii Plastycznej w Polanicy Zdroju”.

Przedłożona mi do recenzji praca ma formę maszynopisu książki zawierającej 76 stron, zbudowanej w tradycyjnej strukturze rozprawy naukowej zawierającej wprowadzenie, założenia i cel pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusję oraz wnioski i piśmiennictwo. Na początku rozprawę zaopatrzone w wykaz stosowanych skrótów, a na końcu zamieszczono wykaz rycin i wykaz tabel oraz streszczenia w językach polskim i angielskim.

We Wstępie doktorant zdefiniował pojęcie kraniosynostozy, przedstawił rys historyczny badań nad tymi wadami, a następnie opisał kraniosynostozy izolowane oraz zespołowe co pozwoliło w przejrzysty sposób przejść do tematu trigonocefalii. W odrębnym podrozdziale dotyczącym tematyki rozprawy przedstawił patomorfologię trigonocefalii, rozwój czaszki i fizjologię rozwoju szwu czaszkowego, etiopatogenezę wady, jej epidemiologię i leczenie. W rozdziale pt.: Materiał przedstawił grupę badaną 30 z spośród 37 leczonych w klinice pacjentów z trigonocefalią, przedstawiając ich dane demograficzno – kliniczne. Następnie doktorant przedstawił wykorzystywane materiały chemiczne, aparaturę i oprogramowanie komputerowe. W rozdziale pt.: Metody opisał metody izolacji DNA z krwi pobranej od 29 leczonych pacjentów, analizę krzywych topnienia fragmentów DNA (HRM), sposób sekwencjonowania, analizę zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych oraz metody analizy statystycznej. W Wynikach zawarł krótką epidemiologię badanej grupy oraz analizę polimorfizmów i analizę porównawczą częstości występowania form polimorficznych badanych genów. Rozdziału Dyskusja nie podzielono na dalsze podrozdziały.

Bardzo dobre wrażenie robi koncepcja pracy oparta na badaniach genetycznych pacjentów z trigonocefalią. Piśmiennictwo polskie dotyczące tematyki kraniosynostoz jest bardzo ubogie, natomiast badania genetyczne w tej populacji są prawdopodobnie unikalne, o ile w ogóle były publikowane. Również doktorant nie znalazł prac polskich autorów choć można uznać, że jest w tej tematyce ekspertem. Zagadnienie kraniosynostoz ociera się zresztą o szerszy problem organizacji leczenia rekonstrukcyjnego wad wrodzonych w Polsce. Zarówno leczenie rozszczepów wargi i podniebienia jak i pozostałych rozszczepów twarzy oraz wad twarzoczaszki należało przez lata do zadań oddziałów chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej. Wprowadzone na początku XXI wieku zmiany organizacyjne wynikające ze zwiększających się standardów bezpieczeństwa pozbawiły część oddziałów plastycznych uprawnień do leczenia małych dzieci. Większość pacjentów w naturalny sposób trafiła wówczas do oddziałów chirurgii dziecięcej, chirurgii szczękowo – twarzowej i neurochirurgii. Spowodowało to jednak chaos organizacyjny, którego skutkiem jest powszechny obecnie brak wiedzy o możliwościach leczenia, trudności z dostępem do świadczeń, brak jednolitych standardów jakości usług oraz brak statystyk. Potwierdza to autor pisząc, że „... w polskiej literaturze brakuje badań dotyczących epidemiologii kraniosynostoz, a odpowiedzialne instytucje (...) nie dysponują danymi epidemiologicznymi”. Macierzysty ośrodek autora jest pod tym względem jednym z nielicznych centrów referencyjnych, które nie tylko utrzymały ale i wyniosły do światowych standardów jakość udzielanych świadczeń.

Przedstawione w pracy badania genetyczne wykonane we współpracy z Katedrą i Zakładem Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu podnoszą jeszcze wyżej poprzeczkę standardów Kliniki Chirurgii Plastycznej w Polanicy i tym samym przyszłych badaczy w innych ośrodkach w kraju. Sekwencjonowanie wykonano w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie. Doktorant posłużył się bardzo nowoczesnymi metodami, opierając się na skromnych zapewne

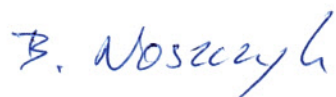
WPLYNEŁO
dnia 04.02.2019
Nr. 12. 454

środkach na utrzymanie potencjału badawczego macierzystego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Badał Geny FGFR1, 2 i 3, których mutacje jak to przedstawił we wstępie identyfikowane były w przypadkach kraniosynostoz zespołowych. Szukał również mutacji w części kodującej genu SMAD6 oraz polimorfizmu rs1884302, co wiązane jest z wadami zespołowymi w nowszych badaniach. Badanie zaprojektowano prawidłowo. W tabeli 4 doktorant wymienił badanych pacjentów z wadami współistniejącymi, stwierdzając je w 11 z 29 przypadków. Wyniki zilustrował estetycznymi wykresami i uzupełnił w tabelach. W całości obrazu brakuje jedynie informacji o tym czy projekt badań genetycznych był samodzielnym czy zespołowym dziełem doktoranta, oraz czy miał on również osobisty wkład w ich wykonywanie. Część genetyczna, stanowiąca trzon dysertacji jest czytelna, logiczna i prawidłowa merytorycznie. Oceniam ją bardzo pozytywnie.

Kilka uwag mam natomiast do części epidemiologicznej. Pierwsze dwie strony rozdziału Materiał przedstawiające dane pacjentów są nieco chaotyczne. W kilku akapitach doktorant na zmianę opisuje dane demograficzne, następnie technikę operacji, później objętość toczoney krwi i średni czas hospitalizacji, by kolejno powrócić do badań zlecanych przy kwalifikacji do operacji, przedstawić ich wyniki i znów przejść do danych z badania podmiotowego. Na następnych stronach rozdziału przedstawia tabelę klasyfikacji wyników operacji proponowaną przez Whitakera, dane dotyczące przebiegu ciąży i dane dotyczące przedoperacyjnych badań genetycznych. Następnie pozostając w rozdziale Materiał przedstawia wyniki podziału operowanych pacjentów na stopnie wg. Whitakera, zresztą niezupełnie zgodnie z prezentowaną wcześniej tabelą. Rozumiem intencje autora, jednak we współczesnym piśmiennictwie wszystkie dane uzyskane w pracy traktuje się jak wyniki i przedstawia w rozdziale pod tytułem Wyniki. Pozwala to uniknąć mieszania metod z wynikami i chaosu w wywodzie naukowym. Polecam stronę Equator network i znajdujące się tam wytyczne i szczegółowe instrukcje prezentowania prac obserwacyjnych Reporting guidelines for Observational studies STROBE.

Podstawowym celem pracy było przedstawienie zależności epidemiologicznych oraz zbadanie uwarunkowań genetycznych mogących odpowiadać za wzrost zachorowań na trigonocefalię w oparciu o materiał Kliniki Chirurgii Plastycznej w Polanicy Zdroju. W celu tym kryje się zatem założenie, że w oparciu o materiał Kliniki obserwowano zwiększoną częstość zachorowań. Rzeczywiście w pierwszym akapicie rozdziału Materiał doktorant zauważa, że pierwszy zabieg modelowania czaszki u dziecka z trigonocefalią wykonano tam w 1988 roku i do 2000 roku, to jest w pierwszych 12 latach, leczono 11 chorych. W następnych 14 latach leczono już 37 chorych, co oznacza blisko dwukrotny wzrost częstości operacji. Wskazuje to jednak nie tyle na zwiększoną częstość zachorowań, co raczej na zwiększoną liczbę wykonanych operacji trigonocefalii. Może ona wynikać z różnych przyczyn, choćby ze zwiększającej się sławy ośrodka, lub zwiększających się honorariów za operacje trigonocefalii, o ile oczywiście do tak miłych niespodzianek w tym okresie dochodziło. Założenie powinno zatem mówić o zwiększonej częstości operacji trigonocefalii w oparciu o materiał Kliniki. Jest to wbrew pozorom istotne ponieważ w dość lakonicznym podrozdziale Epidemiologia rozdziału Wyniki doktorant powtarza tę obserwację, traktując jako podstawowy wynik epidemiologiczny. Na tej podstawie wysnuwa nieprawidłowy wniosek, że częstość występowania trigonocefalii w okresie ostatnich 30 lat wzrosła prawie dwukrotnie. Ponieważ jednak w domyśle autor ogranicza zasięg tego zjawiska do swojej kliniki, to błąd rozumowania polega jedynie na myleniu częstości występowania trigonocefalii z częstością wykonywanych operacji. Częstość wizyt różni się bowiem od częstości operacji tym, że nie wszyscy konsultowani chorzy muszą być operowani. Mogło się zatem zdarzyć, że w okresie pierwszych 12 lat do kliniki zgłaszało się tyle samo chorych co obecnie, jednak rzadziej decydowano się na ich operacje. Wydaje się zatem, że autor zbyt mocno upraszcza prawidłową obserwację większej częstości operacji, przy okazji zauważając rzeczywiście większą częstość wizyt. Tej ostatniej obserwacji jednak nie udowadnia. Przy tym praca nie dowodzi także, że częstość trigonocefalii zwiększyła się na jakimś obszarze, bądź w jakiejś populacji poza kliniką.

Pozostałe wnioski z pracy są prawidłowe. Podsumowując uważam, że część epidemiologiczna pracy jest słabszym dodatkiem do robiącej duże wrażenie części genetycznej. Pomimo tych braków dysertacja jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, dowodzi dużej wiedzy kandydata w chirurgii plastycznej i genetyce leczonych przez niego wad wrodzonych oraz wskazuje na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Spełnia zatem kryteria Art. 13.1. Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym. Jest ponadto unikalnym w skali polskiej spojrzeniem na genetykę kraniosynostoz. Jestem zdania, że doktorant będzie kontynuował swoje zainteresowanie zagadnieniem wad wrodzonych, w przyszłości pracując na rzecz usprawnienia systemu leczenia tych chorób. Wnoszę zatem do Rady Wydziału Lekarsko – Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Bernarda Prudel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. med. Bartłomiej Noszczyk
Profesor Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.