Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych:

lek. med. Łukasza Paprockiego

Tytuł rozprawy: Ocena ultrasonograficzna krtani i tchawicy w populacji noworodków- opracowanie wartości referencyjnych.

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Promotor: prof. dr hab. n. med. Renata Bokiniec

Promotor pomocniczy: dr hab. n.med. Bartosz Migda

Recenzent : Prof. dr hab. n. med. Agata Szkiełkowska

Kierownik Kliniki Audiologii i Foniatrii Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie

Krtań ludzka pełni w organizmie człowieka bardzo ważne funkcje życiowe: oddechową, fonacyjną i obronną oraz stanowi pole recepcyjne dla wyższych odruchów. Wraz ze wzrostem i rozwojem dziecka zmienia się nie tylko położenie krtani w stosunku do kręgosłupa, ale także jej kształt. Nagłośnia, początkowo silnie pochylona ku tyłowi i ustawiona poziomo, unosi się i zmienia kształt. Powiększają się płytki chrząstki tarczowatej, ustawiają się pod kątem, który wraz z dojrzewaniem staje się coraz bardziej ostry. Zwiększa się wymiar przednio -tylny krtani, powodując wydłużenie fałdów głosowych i zmianę stosunku części między chrząstkowej do między błoniastej. Błona śluzowa krtani jest wiotka, luźno połączona z podłożem chrzęstnym i tkanką mięśniową, zawiera dużą ilość tkanki łącznej z elementami tkanki limfatycznej. Największe nagromadzenie luźnej tkanki łącznej znajduje się w okolicy podgłośniowej, na tylnej ścianie krtani, w fałdach nalewkowo-nagłośniowych oraz na powierzchni nagłośni. Nie bez znaczenia jest również fakt występowania u dzieci stosunkowo małej powierzchni rezonansowej. Odmienności anatomiczno- strukturalne na każdym etapie rozwoju dziecka a zwłaszcza w okresie noworodkowym są wyzwaniem diagnostycznym dla lekarzy. Charakter zaburzeń oddychania i/lub głosu i ich nasilenie ma związek z chorobą podstawową w przebiegu której występują zaburzenia ale również z wiekiem dziecka. W okresie noworodkowym czy wczesnego dzieciństwa najczęstszą przyczynę problemów oddechowych stanowią wrodzone wady krtani. Zaburzenia funkcji oddechowej i/lub fonacyjnej występujące w wadach wrodzonych krtani (takich jak wiotkość krtani, płetwy krtaniowe, zwężenia podgłośniowe, asymetrie krtani, rozszczepy krtani), zaliczamy do grupy zaburzeń dysplastycznych, których

charakter i obraz kliniczny jest determinowany rozległością zmian w strukturach narządu głosu a w szczególności w obrębie głośni oraz wiekiem dziecka. W okresie noworodkowym objawy ze strony układu oddechowego są w takich przypadkach dominujące i mają znacznie poważniejszy przebieg, wymagających często szybkich działań interwencyjnych. Zaburzenia głosu są zmianą jakościową i zwykle są maskowane przez współistniejące dramatyczne okoliczności zaburzonej funkcji oddechowej. W praktyce laryngologiczno-foniatrycznej najczęściej spotykamy niemowlęta i małe dzieci z zaburzeniami oddychania i/lub głosu w przebiegu laryngomalacji (wrodzona wiotkość krtani), która odpowiada za około 65-75% przypadków wrodzonego stridoru (łac.stridulus – świszczący dźwięk). Większą częstość jej występowania stwierdza się u dzieci z chorobami neurologicznymi, wrodzonymi wadami serca oraz chorobami i zespołami genetycznymi takimi jak zespół CHARGE, Zespół Downa i sekwencja Pierre-Robin. Etiologia choroby pozostaje niejasna. W literaturze przedmiotu wymieniane są różne teorie dotyczące przyczyn powstania wady, wśród których dominuje zaburzona koordynacja czuciowo-ruchowa krtani, niedojrzałość nerwowo-mięśniowa powodująca hipotonię górnego piętra krtani i zaburzenia szkieletu chrzęstnego. W wyniku powyższych nieprawidłowości obserwuje się zapadanie podczas wdechu wiotkich chrząstek górnego piętra krtani (nagłośni, fałdów nalewkowo-nagłośniowych, chrząstek nalewkowatych), a stopień ich wiotkości warunkuje nasilenie symptomów choroby. W diagnostyce pediatrycznej ale również laryngologiczno-foniatrycznej grupa noworodków stanowi wyjątkową i bardzo trudną grupę populacyjną z uwagi ograniczenia w badaniu, związane właśnie z odmiennością w budowie tchawicy i krtani i niedojrzałością ośrodkowego układu nerwowego. Rozwój technik endoskopowych i obrazowych dostarczył lekarzom dobrze opisane i wystandaryzowane narzędzia diagnostyczne takie jak laryngoskopia, nasofiberoskopia, TK, MRI ale nie są one pozbawione również ograniczeń w odniesieniu do noworodków. W literaturze przedmiotu znajduje się niewiele doniesień dotyczących metod i techniki obrazowania krtani i tchawicy w badaniu USG w odniesieniu do populacji noworodków. Autor zatem w swojej pracy doktorskiej podjął się analizy bardzo istotnego, interesującego zagadnienia jakim było zastosowanie nieinwazyjnego, bezbolesnego badania do oceny struktur krtani i tchawicy w populacji noworodków z opracowaniem wartości referencyjnych. Podjęcie przez Doktoranta badań w tym obszarze, uważam za niezwykle zasadne i wartościowe, o wysokim stopniu przydatności klinicznej dla wielu obszarów medycyny: neonatologii, pediatrii, radiologii, neurologii, otolaryngologii i foniatrii dziecięcej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl czterech powiązanych publikacji o łącznym IF wynoszącym 9,5 i 230 punktów MNiSW, opublikowanych w renomowanych czasopismach zagranicznych. W trzech pierwszych 1)"Ultrasound Assessment of Larynx and Trachea in the Neonatal Period, Examination Standard with Predicitve Values-Study Protocol" (IF= 3,3), 2) Ultrasound assessment of larynx and trachea in the neonatal period- reference values" (IF=4,7), 3) „Ultrasound assessment of larynx and trachea in the neonatal period- analysis of correlations and percentile charts" (IF=1,5) - Doktorant jest pierwszym autorem, natomiast czwarta publikacja" Neonatal laryngeal and tracheal ultrasound-normative data or measurement variability" jest odpowiedzią na list do redakcji czasopisma European Radiology.

Praca doktorska lek. med. Łukasza Paprockiego obejmuje 65 stron i jest podzielona na 14 rozdziałów, w których Doktorant zawarł w pierwszej kolejności wykaz skrótów użytych w pracy, słowa kluczowe oraz wykaz publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej. W następnych rozdziałach Doktorant umieścił streszczenie w języku polskim i angielskim, szczegółowe omówienie cyklu publikacji, założenia i cel pracy, kopie publikacji w których zawarte są wyniki prowadzonych badań, a następnie podsumowanie i wnioski oraz bibliografię. Do pracy załączono opinię Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji stanowiących cykl powiązanych artykułów stanowiących podstawę doktoratu. Zgromadzony przez Doktoranta materiał oraz wyniki badań zostały czytelnie przedstawione w publikacjach i uporządkowane w 4 tabelach i 21 rycinach, które ułatwiają zrozumienie i odczytanie opracowanego materiału i interpretację wyników każdej z zaprezentowanych publikacji.

Celem nadrzędnym rozprawy był kompleksowy opis badania ultrasonograficznego krtani i tchawicy w populacji zdrowych noworodków urodzonych pomiędzy 32 a 42 tygodniem życia płodowego. Do realizacji postawionego celu głównego, Doktorant podjął trzy cele szczegółowe, które zostały poprawnie sformułowane: 1) opracowanie techniki badania ultrasonograficznego krtani i tchawicy, 2) wyznaczenie wartości normatywnych dla poszczególnych struktur krtani w badaniu ultrasonograficznym, 3) ocena korelacji pomiędzy wielkością krtani i tchawicy a parametrami antropometrycznymi badanej populacji.

Tematyka, założenia i cele przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej są ważne z klinicznego i naukowego punktu widzenia, ponieważ otwierają nowe możliwości zastosowania ultrasonografii w diagnostyce różnicowej u noworodka ale również tworzą mocne podstawy merytoryczne do rozszerzenia badań nad wprowadzeniem metody ultrasonograficznej w ocenie krtani i tchawicy nie tylko u noworodka ale również w całej populacji pediatrycznej na różnych

etapach wzrostu i rozwoju dziecka. Zatem doświadczenie Doktoranta i prezentowane wyniki w rozprawie doktorskiej będą bardzo przydatne w opracowaniu nowoczesnych rozwiązań i algorytmu diagnostycznego opartego na szybkiej, nieinwazyjnej ocenie krtani i tchawicy u noworodka.

Autor we wstępie rozprawy uzasadnił celowość podjętych badań bezpośrednio związanych z tematem rozprawy. Doktorant podkreślił rolę krtani i tchawicy w funkcji oddychania , fonacji i połykania. Następnie Doktorant dokonał w sposób uporządkowany i przejrzysty przeglądu metod badania krtani i tchawicy w wieku noworodkowym koncentrując się na badaniach obrazowych (tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) oraz endoskopowych, wskazując na ograniczenia zastosowania każdej z metod u noworodków. W następnej kolejności Doktorant opisał ultrasonografię krtani i tchawicy, będącej przedmiotem rozprawy. Ultrasonografia krtani jest metodą znaną od drugiej połowy XX wieku, natomiast brak protokołu badawczego w odniesieniu do noworodków oraz brak wartości normatywnych poszczególnych struktur w obrębie krtani i tchawicy w ocenie ultrasonograficznej wydaje się kluczową przeszkodą w szerokim , klinicznym zastosowaniem metody. Rozdział kolejny dotyczył cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy lek. med. Łukasza Paprockiego. Pierwsza publikacja ”Ultrasound Assessment of Larynx and Trachea in the Neonatal Period, Examination Standard with Predicitve Values- Study Protocol” opublikowana w czasopiśmie Diagnostics (IF=3,3), miała na celu opracowanie szczegółowego protokołu badania ultrasonograficznego krtani i tchawicy z wykorzystaniem głowicy liniowej wysokiej częstotliwości. W publikacji podane zostały dane techniczne ultrasonografu optymalizujące ocenę struktur na poszczególnych poziomach krtani i tchawicy u noworodków. Innowacyjnym rozszerzeniem protokołu badawczego było wykorzystanie programu komputerowego do oceny badanych struktur, przeznaczonym do analizy poza czasem rzeczywistym w którym badanie noworodka było przeprowadzone, co istotnie zredukowało czas samego badania. Druga publikacja ” Ultrasound assessment of larynx and trachea in the neonatal period- reference values”jako praca orginalna została opublikowana w czasopiśmie European Radiology (IF=4,7). W pracy opublikowano wartości normatywne badanych struktur krtani i tchawicy w populacji zdrowych noworodków oraz wykazano różnice w ich wartości w zależności od płci dziecka. Należy podkreślić, że dotąd w literaturze takie wyniki nie były opisywane, co czyni rozprawę całkowicie nowatorską. Trzecia publikacja” „Ultrasound assessment of larynx and trachea in the neonatal period- analysis of correlations and percentile charts” opublikowana została w czasopiśmie Journal of Ultrasonography (IF=1,5) jako praca orginalna. W tej

publikacji Autor przeanalizował wielkości badanych struktur krtani i tchawicy w odniesieniu do danych antropometrycznych noworodków. W pracy nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do masy noworodka, długości ciała czy wieku płodowego. Znamienność statystyczną wykazała zależność wymiarów ocenianych struktur krtani i tchawicy w badaniu ultrasonograficznym w odniesieniu do masy noworodków obu płci. Na podstawie uzyskanych wyników opracowane zostały siatki centylowe, które w przejrzysty sposób zostały przedstawione w publikacji. Czwarta publikacja wchodząca w cykl publikacji Doktoranta " Neonatal laryngeal and tracheal ultrasound- normative data or measurement variability" jest odpowiedzią na list do redakcji czasopisma European Radiology. W publikacji Doktorant ustosunkował się do pytań recenzentów a w odpowiedzi na nie opisał dane techniczne między innymi dotyczące wyboru głowicy i oceny projekcji poprzecznych oraz zwrócił uwagę na specyfikę badania ultrasonograficznego w odniesieniu do badanej populacji noworodków.

W rozdziale- Podsumowanie i wnioski- zostały sformułowane 4 wnioski będące odpowiedzią na założenia badań prowadzonych przez Doktoranta. W rozdziale tym, zabrakło mi jednak syntetycznego podsumowania prowadzonych badań, jak również dyskusji, która powinna poprzedzać etap podsumowania i wnioskowania. Następnie Doktorant sformułował cztery wnioski w odpowiedzi na postawione cele badawcze. W odniesieniu do wniosku (1) pierwszego, który mówi, iż metoda ultrasonograficzna z zastosowaniem głowicy liniowej o wysokiej częstotliwości 18 MHz pozwala za zobrazowanie i dokonanie pomiarów poszczególnych struktur krtani. .W tym miejscu chciałam zaproponować wniesienie poprawki, ponieważ Doktorant wymienia dokładnie wszystkie badane struktury, co w mojej ocenie jest niepotrzebne, a ten materiał (bardzo ważny z punktu widzenia klinicznego) powinien zostać zamieszczony w rozdziale metodyka i wyniki opracowania. Natomiast powinna zostać podkreślona w tym miejscu rola opracowanego przez Autora protokołu badania USG krtani i tchawicy u noworodków. Wniosek drugi (2) mówi o tym, iż uzyskane wyniki pozwoliły na wyznaczenie dotychczas niepublikowanych norm wielkości struktur krtani i tchawicy w populacji noworodków. Sam wniosek jest poprawną odpowiedzią na wyznaczony cel badawczy, natomiast proponuję rozważyć zmianę terminów na czytelniejsze (normy wielkości struktur krtani/ na wymiary normatywne) i konsekwentnie upowszechniać w opisach badania i dalszej praktyce klinicznej. Wniosek trzeci (3) mówi o opracowaniu pierwszych siatek centylowych opisujących wielkość struktur krtani. Wniosek poprawnie skonstruowany, jednak ponownie pojawia się wątpliwość w zastosowaniu terminu "wielkość struktur" a nie wymiary struktur w ocenie USG. Wniosek czwarty (4) jest ostatecznym podsumowaniem i odpowiedzią

na cel nadrzędny prowadzonych badań, który mówi, iż badanie ultrasonograficzne krtani i tchawicy może stanowić łatwo dostępną, bezpieczną metodę diagnostyczną, wywierającą niewielki wpływ na komfort noworodka. Doktorant w swoich wnioskach jednoznacznie podkreślił, że badanie USG krtani i tchawicy jest bezinwazyjną metodą diagnostyczną wymagającą jednak opracowania i wdrożenia protokołu pomiarowego w odniesieniu do populacji noworodka. Opracowany protokół Doktorant zastosował w grupie 300 noworodków, co było podstawą do opracowania przez Doktoranta wartości normatywnych i siatek centylowych dla populacji polskich noworodków.

W następnym rozdziale Doktorant przedstawił piśmiennictwo. Bibliografia obejmuje 22 pozycji literaturowych, w tym 2 pozycje stanowi literatura polskojęzyczna a znakomitą większość 20 pozycji stanowią czasopisma zagraniczne. W przeglądzie literatury 30% piśmiennictwa obejmuje okres ostatnich pięciu lat. Dane literaturowe zostały zestawione zgodnie z zasadami bibliograficznymi i poprawnie zacytowane w tekście publikacyjnym. Niewielka liczba doniesień w obszarze podjętego tematu przez Doktoranta stanowi niewątpliwe trudność w weryfikacji badań własnych, ale z drugiej strony podkreśla oryginalny i nowatorski charakter rozprawy.

W trakcie recenzji rozprawy pojawiły się z mojej strony następujące uwagi:

1. Spis treści powinien zawierać wszystkie wymagane składowe rozprawy doktorskiej w formie rozdziałów z nadaną właściwą numeracją, również w przypadku , kiedy podstawą rozprawy jest cykl powiązanych publikacji. Doktorant nie zamieścił rozdziału dotyczącego materiału oraz metodyki czy wyników. Oczywiście rozdział materiał i metodyka jest zawarty w każdej publikacji z osobna, ale ich brak zaburza przejrzystość formalną opracowania.
2. W opracowaniu zabrakło ogólnej dyskusji w oparciu o dane literaturowe co w mojej ocenie podniosłoby poziom dokonanej analizy.
3. W opracowaniu zabrakło mi zdefiniowania anatomicznego badanych struktur krtani. Szczególnie wymagałyby zdefiniowania anatomicznego pojęcia ”głębokość krtani”, czy „szerokość krtani”. Uważam, że anatomia ultrasonograficzna może nieco odbiegać od anatomii klinicznej, dlatego wypełnienie przestrzeni byłoby niezwykle cenne i ułatwiło interpretację wyników badań przez lekarzy klinicystów (pediatrów otolaryngologów, foniatrów) .
4. Doktorant w opracowaniu używa terminu „wielkość struktur krtani i tchawicy”. Proponuję zastąpić to słowem „wymiary” struktur krtani w ocenie ultrasonograficznej

co lepiej zdefiniuje czynności metodyczne podjęte w opracowanym protokole badania USG krtani i tchawicy przez Doktoranta.

Dotychczasowa rzetelna analiza otrzymanych wyników zaprezentowanych w pracy doktorskiej powinna stanowić dla Autora podstawę do kontynuacji badań klinicznych umożliwiających zastosowanie badania ultrasonograficznego do oceny patologii krtani na wczesnych etapach rozwoju dziecka oraz opisu rozwoju krtani dziecka na różnych etapach jego wzrostu od okresu noworodka do okresu mutacji.

Reasumując, uważam, że rozprawa doktorska jest dziełem pionierskim w naszym kraju i daje podstawy medyczne na rozwój dalszych badań klinicznych i opracowanie protokołu diagnostycznego nie tylko noworodków ale całej populacji pediatrycznej. Rozprawa została napisana w poprawnym stylu i dobrze udokumentowana. Autor wykazał się umiejętnością formułowania celu wykonywanych badań, jak i logicznej interpretacji wyników oraz wyciągania wniosków odpowiadających na założenia pracy. Doktorant popełnił kilka niedociągnięć formalnych i błędów stylistycznych, co jednak nie umniejsza wartości przedstawionej mi do recenzji pracy. Oryginalne podejście Autora w niniejszej rozprawie wskazuje na wysoką dojrzałość i dobrą znajomość zagadnień związanych z tematyką pracy. Uważam, że rozprawa jest oryginalnym i samodzielnym dorobkiem Doktoranta i w pełni odpowiada wymogom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. med. Łukasza Paprockiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Podkreślając oryginalność i nowatorstwo w podejściu do zagadnienia nieinwazyjnych metod oceny krtani i tchawicy na wczesnym etapie rozwoju dziecka i wysoką wartość praktyczną pracy, dającą możliwość szerszego zastosowania wyników badań w protokole diagnostycznym noworodka, zwracam się do Wysokiej Rady z propozycją wyróżnienia rozprawy doktorskiej lek. med. Łukasza Paprockiego.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Agata Szkiełkowska