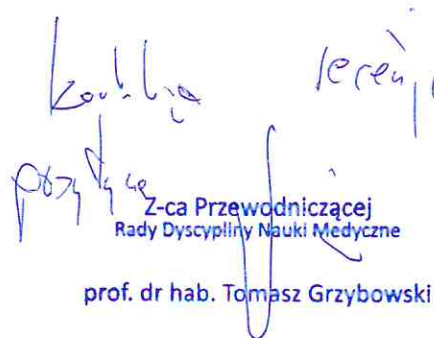


Poznań, dn. 28.04.2025

Dr hab. Katarzyna Ożegowska
Katedra Endokrynologii Ginekologicznej
i Leczenia Niepłodności
Zakład Diagnostyki i Leczenia Niepłodności
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Polna 33
60-535 Poznań


Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Do Przewodniczącej Rady
Dyscypliny Nauki Medyczne
Dr hab. Iwony Sadowskiej-Krawczyńskiej, prof. UMK

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Dyscyplina naukowa: nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. Mariusz Dubiel

Autor: lek. Wojciech Knypiński

Tytuł: „Analiza występowania ciała modelowego płodu w ciąży pojedynczej pomiędzy 22 a 34 tygodniem ciąży w populacji kobiet ciężarnych z województwa kujawsko-pomorskiego”

Recenzent: dr hab. Katarzyna Ożegowska

1. Wprowadzenie i cel pracy

Rozprawa doktora Wojciecha Knypińskiego podejmuje aktualny i ważny temat prenatalnej diagnostyki ciała modelowego płodu w okresie ciąży. Stanowi ona próbę kompleksowego i interdyscyplinarnego ujęcia problematyki. Temat został podjęty z dużym wyczuciem zarówno aktualnych trendów naukowych, jak i potrzeb praktyki klinicznej, i zasługuje na uznanie z punktu widzenia diagnostyki ultrasonograficznej oraz neurologii rozwojowej. Celem pracy było określenie częstości występowania nieprawidłowości ciała modelowego oraz identyfikacja przydatnych markerów ultrasonograficznych. Cel ten został osiągnięty. Tematyka pracy jest nowatorska na gruncie polskim, a jej wartość praktyczna i poznawcza jest niepodważalna.

2. Materiał i metody

Praca liczy 99 stron tekstu głównego i została starannie opracowana pod względem formalnym. Zawiera logiczną strukturę z wyraźnie wyodrębnionym wstępem, metodyką, wynikami, dyskusją, wnioskami oraz zestawieniem piśmiennictwa obejmującym ponad 120 pozycji. Autor posługuje się przystępnym, precyzyjnym językiem naukowym, zachowując równowagę między szczegółowością a syntetycznością wyводу.

Badanie zostało przeprowadzone prospektywnie w grupie 106 pacjentek ciężarnych. Grupa nie jest bardzo duża, ale na uwagę wskazuje fakt, że jest to badanie, które trwało w dość małym przedziale czasowym, co daje szansę na rozwinięcie i wzbogacenie przyszłych, długofalowych badań. Diagnostyka opierała się na ultrasonografii 2D, a obrazowanie 3D było stosowane dodatkowo w przypadkach trudnej wizualizacji ciała modelowatego. Wszystkie badania wykonywał jeden ultrasonografista z certyfikatem Sekcji Ultrasonografii PTGiP, co jest istotnym atutem pracy, zapewniającym jednolitość oceny i wysoką jakość diagnostyki.

Wiek pacjentek i wiek ciążowy w grupie badanej oraz kontrolnej były zbliżone, co minimalizuje ryzyko błędu porównawczego i podnosi wartość analizy. W grupie badanej średni wiek wynosił 31,1 lat, a w grupie kontrolnej 28,6 lat.

Autor zastosował odpowiednie metody statystyczne (testy Shapiro-Wilka, t-Studenta, U Manna-Whitneya, ANOVA, korelacja Spearmana), poziom istotności ustalono na $p < 0,05$.

3. Wyniki

Nieprawidłowości ciała modelowatego stwierdzono u 9,4% płodów, najczęściej była to całkowita agenezja. Brak jamy przegrody przezroczystej (CSP) występował we wszystkich przypadkach całkowitej agenezji CC w badaniu własnym, co potwierdza jego wysoką czułość jako markera. Jednak autor słusznie zauważa, że brak CSP nie jest w pełni swoisty wyłącznie dla AgCC i wymaga różnicowania z innymi patologiami.

W grupie badanej nie wykazano różnic w punktacji APGAR ani pH krwi pępowinowej w porównaniu do grupy kontrolnej, choć noworodki z agenezją CC częściej wymagały hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii. Brak długofalowej obserwacji rozwoju neurologicznego jest ograniczeniem pracy, jednak autor zaznacza potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

Autor wykazał, że:

- wady CC występowały w 9,4% badanych przypadków,
- najczęstszą postacią była całkowita agenezja (70%),
- nieprawidłowy obraz CSP może być cennym markerem tych wad,
- istotna była wyższa częstość hospitalizacji noworodków z grupy patologicznej mimo ogólnie dobrego stanu w chwili urodzenia.

Wnioski te są **trafne, dobrze udokumentowane i mają praktyczne znaczenie kliniczne** – przede wszystkim dla lekarzy perinatologów, neonatologów i genetyków klinicznych.

4. Dyskusja

Autor prawidłowo zestawia własne wyniki z dostępną literaturą, wskazując, że częstość wykrycia agenezji CC (9,4%) jest wyższa niż w niektórych innych badaniach (5–6% w USA), co może wynikać z zastosowania bardziej dokładnej diagnostyki lub ograniczonej wielkości próby.

W pracy podkreślono wpływ technicznych czynników, takich jak masa ciała pacjentek i BMI, na jakość obrazowania ultrasonograficznego, choć brak bezpośredniej analizy tej zmiennej w grupie badanej jest pewnym niedociągnięciem.

Nie wykonywano badań MRI ani genetycznych — decyzja ta została uzasadniona ograniczeniami organizacyjnymi oraz brakiem wskazań klinicznych w badanej grupie. Niemniej jednak, uwzględnienie tych metod zwiększyłoby wartość naukową i diagnostyczną rozprawy.

Wybór 39. roku życia jako górnej granicy wieku pacjentek został pośrednio uzasadniony — autor wskazuje na wzrost ryzyka aberracji chromosomalnych po 40. roku życia, jednak wyraźne uzasadnienie tego punktu w rozdziale metodologicznym byłoby wskazane.

Dyskusja została oparta na gruntownej analizie literatury światowej. Autor trafnie wskazuje, że pomimo relatywnie dużej liczby badań nad funkcjami ciała modelowego, wciąż niewiele jest prac dotyczących jego diagnostyki prenatalnej z użyciem technik ultrasonograficznych, szczególnie w populacji polskiej. W tym kontekście rozprawa stanowi pionierski wkład w rozwój wiedzy na temat prenatalnej identyfikacji i rozumienia funkcjonalnych skutków nieprawidłowości tej struktury.

Wnioski końcowe zostały sformułowane klarownie, są zgodne z przedstawionymi wynikami i mają charakter aplikacyjny. Autor podkreśla potrzebę włączenia oceny ciała modelowego do standardowych badań prenatalnych, szczególnie w przypadkach podejrzenia patologii CSP lub innych anomalii mózgowia. Praca zawiera również rekomendacje dotyczące dalszych kierunków badań, co świadczy o naukowej dojrzałości autora.

5. Nowatorstwo i wartość poznawcza

Najmocniejszym punktem pracy jest jej **nowatorski charakter**. Autor jako jeden z nielicznych w Polsce (i Europie Środkowej) podjął się prospektywnego badania ultrasonograficznego w kierunku anomalii CC w dużej, heterogenicznej grupie pacjentek. Co ważne, badanie zostało przeprowadzone w sposób zorganizowany, z zachowaniem spójnej metodologii diagnostycznej i statystycznej.

Wartość poznawcza rozprawy przejawia się przede wszystkim w następujących aspektach:

- zastosowanie różnych technik USG (2D, Doppler, ocena tętnicy okołospoidłowej),
- analiza wskaźników, takich jak stosunek długości do szerokości CSP (j. przegrody przezroczystej), które mają potencjał jako nowe markery wad CC,
- zestawienie wyników badań prenatalnych z postnatalnymi, co pozwala ocenić wartość predykcyjną diagnostyki prenatalnej,
- ocena wpływu wykrytej patologii CC na stan noworodka (skala APGAR, pH krwi pępowinowej, hospitalizacja w OITN).

To ostatnie podejście jest wyjątkowo rzadko spotykane w polskiej literaturze i świadczy o **ambicji badawczej oraz rzetelności autora**.

5. Mocne strony pracy

- Wysoka jakość badań dzięki jednemu ultrasonografii.
- Dodatkowe obrazowanie 3D poprawiające wykrywalność trudnych przypadków.
- Podobieństwo wieku i wieku ciążowego w grupie badanej i kontrolnej, zwiększające wartość porównań.
- Wysoka trafność w wykrywaniu patologii (pełna korelacja prenatalnych i postnatalnych wyników USG w dostępnych metodach).
- Rzetelna analiza statystyczna.
- Uczciwe i trafne wskazanie ograniczeń badania i potrzeby dalszych badań.
- Doskonałe wprowadzenie teoretyczne i przegląd literatury światowej
- Nowatorski temat i unikalny charakter badania w skali Polski
- Przejrzysta i precyzyjna metodologia badań ultrasonograficznych
- Wysoka jakość analiz statystycznych i dobór odpowiednich testów
- Skuteczne powiązanie danych prenatalnych z wynikami postnatalnymi
- Propozycja praktycznych markerów diagnostycznych (np. CSP)
- Spójność formy, stylu i języka naukowego

6. Uwagi krytyczne i sugestie do przyszłych badań

Mimo licznych zalet pracy, warto wskazać kilka aspektów, które – przy ewentualnej kontynuacji badań lub publikacji monografii – mogłyby zostać rozwinięte:

1. **Skala próby patologicznej (n=10)** – mimo rzetelnej analizy, grupa ta jest relatywnie mała, co ogranicza siłę statystyczną niektórych porównań. Autor sam zresztą uczciwie wskazuje tę słabość w podsumowaniu.
2. **Brak pogłębionej analizy genetycznej** – mimo że temat dotyczy wad OUN, które często mają komponent genetyczny, brakuje szerszej dyskusji na ten temat oraz ewentualnego uwzględnienia badań prenatalnych w kierunku aberracji chromosomowych.

3. **Syntetyczność niektórych fragmentów dyskusji** – część podrozdziałów mogłaby zyskać na głębszym rozwinięciu w kontekście porównania z najnowszymi badaniami z lat 2021–2024 (np. dane z MRI, postępy w neurosonografii).
4. Rozważyć włączenie badań MRI i genetycznych w przyszłych projektach badawczych
5. Uwzględnić ocenę wpływu BMI na jakość obrazowania USG w wynikach badań.
6. Wskazane bardziej wyraźne uzasadnienie kryteriów włączenia, w tym limitu wieku pacjentek.
7. Rozwinąć analizę rozwoju dzieci po porodzie, jeśli to możliwe.
8. **Strona: 28–29** Autor trafnie zauważa, że nie istnieje uzgodniony próg diagnostyczny (np. 5. percentyl) dla częściowej agenezji, ale mimo to posługuje się nim w interpretacji. Sam zaznacza, że „przypadki z niewielkimi odchyleniami od normy [...] stanowią dylemat diagnostyczny”. Autor powinien jasno przedstawić, jakie kryteria zastosował w praktyce – czy bazował na konkretnych tabelach normatywnych, długości CC, RATIO CSP, czy też opisie morfologii w obrazowaniu?
9. **Strona: 66, rozdział 7.9** Autor wskazuje, że nie było istotnych statystycznie różnic w punktacji APGAR, pH, czy masie urodzeniowej noworodków między grupą patologiczną a kontrolną, ale równocześnie sugeruje, że noworodki z wadami CC częściej wymagają hospitalizacji w OITN. Brakuje jednak danych liczbowych oraz prób interpretacji tej nieścisłości. Warto byłoby rozwinąć ten fragment — czy hospitalizacja wynikała z obecności wad towarzyszących? Czy była to hospitalizacja obserwacyjna? Czy były różnice w długości hospitalizacji?
10. **67–68, rozdziały 7.10 i 7.11** Brakuje informacji o dalszym rozwoju neurologicznym dzieci z wadą CC. Autor słusznie ocenia obraz USG mózgowia noworodków, ale nie odnosi się do żadnych danych funkcjonalnych (np. neurologicznej oceny rozwoju, testów neurologicznych itp.). Choć wykracza to poza zakres tej pracy, warto wskazać, że brak danych o dalszym rozwoju ogranicza możliwość oceny wpływu wykrytej wady na funkcjonowanie dziecka. Wnioski na temat prognostycznej wartości USG powinny być ostrożniejsze.
11. **Strona: 51–52, rozdziały 6.6 i 6.7** Pominięcie klinicznej interpretacji danych Dopplerowskich – mimo że parametry hemodynamiczne były oceniane, autor nie rozwija wątku ich potencjalnego wpływu na rozwój OUN. To element, który mógłby znacząco wzbogacić interpretację wyników.
12. **Strona: 71, wniosek końcowy** Twierdzenie o „100% korelacji wyników badań prenatalnych z postnatalnymi” wydaje się zbyt kategoryczne, zwłaszcza że wcześniej autor sam omawia przypadki możliwych rozbieżności między USG a MRI, a także trudności w wizualizacji częściowych form agenezji. Zaleca się bardziej ostrożną redakcję tego wniosku.

Wniosek końcowy

Rozprawa lek. Wojciecha Knypińskiego spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim w zakresie nauk medycznych. Jest to opracowanie oryginalne, starannie przygotowane, o dużej wartości poznawczej i potencjale aplikacyjnym. Autor wykazał się samodzielnością badawczą, znajomością przedmiotu i umiejętnością krytycznej analizy materiału empirycznego.

Pomimo kilku wskazanych ograniczeń, praca zasługuje na bardzo wysoką ocenę, a zawarte w niej wyniki mogą być punktem wyjścia do dalszych badań z zakresu diagnostyki prenatalnej i neurologii rozwojowej. W mojej opinii, rozprawa ta powinna zostać dopuszczona do publicznej obrony, a jej autorowi należy nadać stopień naukowy doktora nauk medycznych.


dr hab. n. med.
Katarzyna Ożęgowska
SPECJALISTKA POŁOŻNICTWA
I GINEKOLOGII

2600713