



Olsztyn 01.04.2019

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Marcina Ambroziaka

pt. „Badanie elastograficzne w analizie starzenia twarzy”

Nie od dziś wiadomo, że właściwości mechaniczne tkanek, w tym ich sprężystość, zmieniają się pod wpływem wielu czynników, w tym w przebiegu różnych procesów fizjologicznych i patologicznych. Do niedawna jedyną metodą oceny sprężystości tkanek była palpacja. Jednak pod koniec XX wieku na rynku pojawiło się nowe narzędzie umożliwiające obiektywny pomiar napięcia tkanek. Elastografia ultrasonograficzna, bo o niej tu mowa, umożliwia ocenę odkształcalności tkanek pod wpływem przyłożonej siły. Uzyskany wynik, wyrażony w skali ilościowej bądź półilościowej, jest miarą napięcia (sprężystości) tkanki niezależnego od impedancji akustycznej i przepływów naczyniowych. Z uwagi na swoją prostotę, obiektywizm i dokładność uzyskiwanych wyników, elastografia ultrasonograficzna jest coraz powszechniej wykorzystywana w różnych dziedzinach medycyny. Największą popularnością metoda ta cieszy się w onkologii, gdzie wykorzystuje się ją do różnicowania tkanek prawidłowych od zmienionych nowotworowo. Jednak elastografia jest też coraz powszechniej wykorzystywana w innych dziedzinach medycyny, w tym m.in. w położnictwie, hepatologii czy ortopedii.

Zastosowanie elastografii w dermatologii i naukach pokrewnych przez wiele lat było uznawane za problematyczne z uwagi na niejednorodną strukturę skóry – zbudowanej z kilku warstw o odmiennej elastyczności i różnorodnym przebiegu włókien kolagenowych, bliskie sąsiedztwo kości i mięśni, czyli tkanek o wysokich wartościach modułu Younga – przyczyniające do niekorzystnego obniżenia stosunku sygnału do szumu, oraz trudności w wyborze reprezentatywnych obszarów zainteresowania (ROI). W ostatnich latach większość wymienionych powyżej ograniczeń udało się jednak zneutralizować dzięki wprowadzeniu na rynek głowic ultrasonograficznych o wysokiej częstotliwości, przeznaczonych do badania powierz-



chownie położonych ROI o niewielkich wymiarach. Jednak do tej pory nie zostały wykonane badania, które by opracowały w sposób naukowy rolę i przydatność tych metod.

Dostępne informacje na temat parametrów elastograficznych skóry są bardzo ograniczone. Prowadzone dotychczas badania dotyczyły głównie zmian napięcia skóry w różnych procesach chorobowych, przede wszystkim objętej procesem nowotworowym lub przewlekłym zapaleniem, na co słusznie zwrócił uwagę Doktorant w pracy przeglądowej wchodzącej w skład przedłożonej mi do oceny rozprawy doktorskiej. Dane na temat parametrów elastograficznych zdrowej skóry są nieliczne i pochodzą głównie z badań obserwacyjnych na niewielkich grupach. Dlatego prace poprowadzone przez lekarza Marcina Ambroziaka pod opieką promotora Prof. Dr hab. Bartłomieja Noszczyka i promotora pomocniczego dr n.med. Łukasza Palucha pod tytułem „Badanie elastograficzne w analizie starzenia twarzy” uważam za bardzo przydatne, uzasadnione i celowe.

W opinii Doktoranta – z którą trudno się nie zgodzić – współcześnie dostępne metody elastograficzne wydają się być bardzo perspektywiczne z punktu widzenia ich wykorzystania w dermatologii estetycznej. W dobie rosnącego zapotrzebowania na zabiegi dermatologii estetycznej, uzasadnionym kierunkiem badań naukowych wydaje się określenie obiektywnych wartości referencyjnych napięcia zdrowej skóry pokrywającej różne okolice anatomiczne. Perspektywy wykorzystania elastografii ultrasonograficznej w dermatologii estetycznej i chirurgii plastycznej zostały omówione szczegółowo przez Doktoranta we wspomnianej już pracy przeglądowej jego autorstwa.

Znajomość parametrów elastograficznych skóry, czynników je determinujących oraz ich wartości referencyjnych bez wątpienia ułatwiłaby znacznie proces racjonalnego planowania i kwalifikacji do leczenia estetycznego i oceny jego wyników. Jak słusznie zauważa Doktorant, dzięki postępowi sprzętowemu, współcześnie dostępne metody elastograficzne nadają się w pełni do oceny napięcia poszczególnych warstw niezmiętej chorobowo skóry twarzy, wyznaczenia wartości referencyjnych tego parametru, a także do obiektywnej, wczesnej analizy wyników leczenia estetycznego.



W celu weryfikacji powyższych hipotez, Doktorant sformułował następujące cele badawcze:

1. ustalenie, która z metod elastografii ultrasonograficznej, elastografia czasu rzeczywistego czy elastografia fali poprzecznej, dostarcza bardziej wiarygodnych informacji o napięciu poszczególnych warstw skóry twarzy,
2. identyfikacja czynników determinujących oceniane elastograficznie napięcie skóry twarzy,
3. wyznaczenie wartości referencyjnych napięcia poszczególnych warstw skóry twarzy,
4. wykorzystanie elastografii ultrasonograficznej do oceny wczesnych wyników zabiegu dermatologicznego przy użyciu technologii HIFU.

W mojej opinii, powyższe cele badawcze są nowatorskie, uzasadnione naukowo, prawidłowo sformułowane i dotyczą zagadnienia o istotnym znaczeniu poznawczym i klinicznym.

Ocena formalna rozprawy

Rozprawa doktorska lek. med. Marcina Ambroziaka ma postać cyklu publikacji, na który składają się dwie prace oryginalne i jedna praca przeglądowa. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, znajdujących się na liście A MNiSW. Współczynnik oddziaływania (IF) poszczególnych prac wynosi odpowiednio 1.471, 1.471 oraz 2.471, sumaryczny cykl publikacji wynosi 5.413, a łączna punktacja MNiSW 60 pkt. Wszystkie prace zostały opublikowane w latach 2018-2019. Doktorant jest pierwszym autorem dwóch artykułów i drugim w trzeciej pracy.

Uzupełnieniem cyklu publikacji jest krótkie opracowanie zawierające wprowadzenie do tematyki badań, hipotezy badawcze i cele pracy, dyskusję najważniejszych wyników, wnioski, kluczowe pozycje piśmiennictwa oraz streszczenie. Dokument ten został przygotowany niezwykle starannie i – rzecz warta podkreślenia – w dwóch wersjach językowych: polskiej i angielskiej. Podsumowanie w języku polskim zostało napisane poprawną polszczyzną i



KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
KIEROWNIK, PROF. DR HAB. N. MED. WALDEMAR PLACEK

zawiera uszeregowane w logiczny ciąg najważniejsze informacje na temat przeprowadzonych badań, bez niepotrzebnego powielania danych które zainteresowany czytelnik z łatwością odnajdzie w publikacjach źródłowych. Takie podejście świadczy o sporej dojrzałości naukowej Doktoranta.

Na szczególne słowa uznania zasługuje wchodząca w skład cyklu wspomniana już wcześniej praca przeglądowa na temat perspektyw wykorzystania elastografii ultrasonograficznej w dermatologii i szeroko pojętej medycynie estetycznej. Według mojej wiedzy, jest to pierwsze tego typu opracowanie w Polsce, a być może także na świecie. Przygotowanie artykułu przeglądowego jest wyzwaniem dla każdego początkującego naukowca. Lek. med. Marcin Ambroziak poradził sobie z tym zadaniem doskonale, udowadniając tym samym dogłębną znajomość zagadnień związanych z tematyką jego rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska w formie cyklu publikacji jest jedną z możliwych form pracy doktorskiej wymienionych w art. 13 ust. 2 Ustawy z dnia 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. zmianami), a przedłożona mi do oceny rozprawa spełnia wszystkie kryteria formalne określone w tym akcie prawnym.

Ocena merytoryczna pracy

Oprócz pracy przeglądowej, w skład cyklu publikacji składających się na przedłożoną mi do oceny rozprawę doktorską wchodzi dwa artykuły oryginalne, dokumentujące wyniki badań przeprowadzonych przez Doktoranta.

Celem pierwszego z badań było określenie wartości referencyjnych parametrów elastograficznych skóry pokrywającej różne okolice anatomiczne twarzy. Jak słusznie zauważa Doktorant, zakresy wartości referencyjnych – dotychczas niedostępne – mogą znaleźć zastosowanie nie tylko w kwalifikacji pacjentek do zabiegów ze spektrum dermatologii estetycznej oraz w ocenie wyników leczenia, lecz także w innych dziedzinach medycyny w których bada-



KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
KIEROWNIK, PROF. DR HAB. N. MED. WALDEMAR PLACEK

nie skóry ma istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne, np. w reumatologii. Wartości referencyjne zostały określone w grupie 71 kobiet w zróżnicowanym wieku, od 40 do 67 lat. W trakcie kwalifikacji do badania zadbano o zneutralizowanie wpływu potencjalnych czynników zakłócających; w związku z powyższym, oceny elastograficznej skóry dokonano wyłącznie w grupie kobiet zdrowych, wolnych od wszystkich obciążeń zdrowotnych i związanych ze stylem życia, które mogłyby wpływać na napięcie badanych tkanek. Ponadto, przed określeniem wartości referencyjnych, przy użyciu metod statystycznych sprawdzono, czy na napięcie skóry twarzy wpływały wiek i BMI uczestniczek badania, oraz zweryfikowano, która spośród metod elastografii ultrasonograficznej, elastografia czasu rzeczywistego czy elastografia fali poprzecznej, dostarczała bardziej wiarygodnych wyników. Ostatecznie, wartości referencyjne napięcia skóry właściwej i tkanki podskórnej określono przy użyciu elastografii fali poprzecznej, odrębnie dla trzech grup wiekowych: 40-49 lat, 50-59 lat oraz 60 lat i powyżej. Zakresy wartości referencyjnych szacowano trzema metodami – w oparciu o 95% przedziały ufności, dwukrotność odchylenia standardowego oraz wyniki analizy ROC. Warto odnotować, że zakresy wartości referencyjnych określone tymi metodami w znacznym stopniu się pokrywały i różnicowały trafnie pomiędzy trzema grupami wiekowymi. Świadczy to o prawidłowym podejściu Doktoranta do problemu oraz potwierdza wiarygodność uzyskanych wyników. Należy też podkreślić, że oprócz bezsprzecznej wartości aplikacyjnej w postaci zakresów wartości referencyjnych, przeprowadzone przez lek. med. Marcina Ambroziaka badanie miało również wartość poznawczą, dostarczając nowych informacji na temat czynników determinujących napięcie skóry twarzy.

W kolejnym badaniu, Doktorant podjął próbę wykorzystania elastografii fali poprzecznej do oceny wyników leczenia estetycznego przy użyciu technologii HIFU. W badaniu wzięło udział 57 kobiet w wieku od 40 do 67 lat. Parametry elastograficzne skóry pokrywającej dwie okolice anatomiczne: regiony podoczodołowe i policzki określono przed zabiegiem przy użyciu technologii HIFU oraz po upływie 60 dni. Pomiarów elastograficznych dokonano osobno dla trzech warstw skóry: skóry właściwej, tkanki podskórnej i SMAS, które według



danych literaturowych cechują się odmienną elastycznością. Po upływie 60 dni od zakończenia leczenia, napięcie wszystkich badanych tkanek okazało się być znamienne wyższe od wartości wyjściowych – potwierdzając, że zabieg przy użyciu technologii HIFU przyniósł pożądany efekt, możliwy do wykazania przy użyciu elastografii ultrasonograficznej. Ponadto wykazano, że wiek pacjentek ani wyjściowe napięcie skóry nie wywierały statystycznie znaczącego wpływu na zmianę tego ostatniego parametru po zabiegu przy użyciu technologii HIFU. Zdaniem Doktoranta mogłoby to sugerować, że korzyści z leczenia, w postaci wzrostu napięcia tkanek, mogą odnieść wszystkie pacjentki – niezależnie od ich wieku. Badanie wykazało również odwrotną zależność pomiędzy BMI pacjentek a zmianą napięcia tkanek skóry twarzy po zabiegu zwiększającym napięcie tkanek. W opinii lek. med. Marcina Ambroziaka, popartej danymi literaturowymi, przyczyną tego zjawiska mógłby być względny niedobór włókien kolagenowych opisywany u osób z nadmierną masą ciała. Podsumowując, powyższe badanie zostało zaplanowane i zrealizowane zgodnie ze wszystkimi regułami prowadzenia eksperymentów naukowych, a uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne, nie tylko potwierdzając przydatność elastografii ultrasonograficznej do oceny wyników leczenia przy użyciu technologii HIFU (a być może także innych technologii stosowanych w medycynie estetycznej), ale również dostarczając ważnych informacji pomocnych przy identyfikacji pacjentek które mogłyby odnosić większe korzyści z tego typu zabiegów.

Należy wspomnieć, że interpretując wyniki przeprowadzonych przez siebie badań, lek. med. Marcin Ambroziak zwrócił też uwagę na ich potencjalne ograniczenia w postaci małej liczby próby, ewentualnego wpływu niezidentyfikowanych czynników zakłócających oraz ograniczeń technologicznych zastosowanej metody badania ultrasonograficznego. Krytyczne podejście do wyników badań własnych nie jest powszechne wśród początkujących naukowców, więc tym bardziej zasługuje na pochwałę.

W oparciu o przeprowadzone przez siebie badania, Doktorant sformułował następujące wnioski: 1) Elastografia fali poprzecznej jest wiarygodną metodą nadającą się do oceny parametrów elastograficznych niezmięnionej chorobowo skóry twarzy oraz umożliwiającą



wyznaczenie ich wartości referencyjnych; 2) Napięcie skóry twarzy obniża się znacząco z wiekiem i czynnik ten należy uwzględnić przy określaniu wartości normatywnych parametrów elastograficznych; 3) W pracy określono wartości referencyjne dla określonych przy pomocy elastografii fali poprzecznej parametrów elastograficznych skóry twarzy; 4a) Elastografia fali poprzecznej wydaje się być wiarygodną metodą oceny napięcia skóry twarzy po zabiegu dermatologicznym przy zastosowaniu technologii HIFU; 4b) Przy użyciu elastografii fali poprzecznej, poprawę napięcia skóry można wykazać już po upływie 60 dni po leczeniu przy użyciu technologii HIFU; 4c) Wyniki badań z wykorzystaniem elastografii fali poprzecznej wskazują, że poprawa napięcia skóry po zabiegu dermatologicznym przy użyciu technologii HIFU może być uzyskana u pacjentek w każdym wieku; 4d) W oparciu o wyniki elastografii fali poprzecznej, u kobiet z nadmierną masą ciała można spodziewać się gorszych rezultatów leczenia przy użyciu technologii HIFU. Powyższe wnioski są w pełni poparte wynikami przeprowadzonych badań, a sposób ich sformułowania świadczy po raz kolejny o znacznej dojrzałości naukowej Doktoranta.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. med. Marcina Ambroziaka oceniam bardzo wysoko. Przedstawione mi do oceny materiały potwierdzają niezbicie, że Doktorant posiada ogromną wiedzę teoretyczną i praktyczną na temat badanych zagadnień, dysponuje odpowiednim warsztatem naukowym, krytycznym podejściem do uzyskiwanych wyników oraz umiejętnością formułowania poprawnych, popartych dowodami naukowymi wniosków. Fakt, że publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej lek. med. Marcina Ambroziaka zostały docenione również przez grono recenzentów międzynarodowych czasopism naukowych wskazuje, że moja opinia w tej kwestii nie jest odosobniona.

Mając na względzie wszystkie przytoczone powyżej argumenty stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Marcina Ambroziaka spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora wymienione w art. 13 ust. 2 Ustawy z dnia 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. zmianami). W związku z powyższym, z pełnym przekonaniem zwracam się



KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHORÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
KIEROWNIK, PROF. DR HAB. N. MED. WALDEMAR PLACEK

do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Marcina Ambroziaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym zaznaczyć, że cykl prac ocenianych, jako dorobek na tytułu doktora zasługuje na wyróżnienie, co zostało uzasadnione w recenzji.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej


prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek