UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Klinki – Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30
fax (61) 869 16 82
endosk2@ump.edu.pl

Poznań, dnia 8 listopada 2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Ewy Stogowskiej

„Ocena zaburzeń głosu w wybranych endokrynopatiach"

Funkcja układu dokrewnego jest niezwykle szeroka i jak do tej pory skrywa przed badaczami wiele niewyjaśnionych zjawisk. Receptory dla hormonów odkrywamy w większości organów i tkanek a jednocześnie poznajemy wiele nowych hormonów i związków hormonalnie czynnych, które regulują i wpływają na organizm ludzki. Z kolei mowa, jako podstawowy przekaźnik informacyjny spełnia olbrzymią rolę w komunikacji międzyludzkiej. Problem zmiany barwy głosu pod wpływem zmian hormonalnych był znany od wieków. W historii odnotowano wiele przypadków kastracji chłopców celem hamowania wydzielania androgenów podczas dojrzewania, co hamowało u nich mutację a „trzebieniec" jak go wówczas nazywano posiadał ceniony głos dziecięcy. Podobnych eksperymentów nie odnotowano u kobiet, choć w opisach postaci historycznych pojawiają się kobiety o niskiej, męskiej barwie głosu. Niektóre choroby endokrynologiczne jak zespół polcystycznych jajników (PCOS), akromegalia czy niedoczynność tarczycy często kojarzą się z zaburzeniami fonacji. Jednakże, jak do tej pory nie prowadzono badań, które pozwalałyby w sposób obiektywny ocenić zmiany barwy głosu, zwłaszcza z użyciem metod opartych na sztucznej inteligencji z wykorzystaniem uczenia maszynowego. Dane literaturowe z tego zakresu są niezwykle skromne. Każda próba rozwiązania tego trudnego problemu jest właściwym kierunkiem badań naukowych, które mogą przynieść wiele informacji klinicystom, a w konsekwencji poprawę skuteczności w diagnostyce tych chorych.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska lek. Ewy Stogowskiej jest typową pracą badawczą dotycząca tego ważkiego zagadnienia. Doktorantka skupia się na analizie cech

akustycznych głosu pacjentek z PCOS i chorobą Hashimoto w stadium niedoczynności tarczycy oraz nad ewentualnym wykorzystaniem określonych cech akustycznych w rozpoznaniu tych schorzeń. Ten trudny i kompleksowy projekt pozwoli nam na poszerzenie naszej wiedzy w zakresie możliwości diagnozowania tych schorzeń. Wybór materiałów oraz metod badawczych uważam za właściwy i umożliwiający osiągnięcie przez Doktorantkę oczekiwanych celów badawczych. Należy podkreślić, iż podejście metodyczne, analiza problemu oraz założenia wskazują na przejęcie doświadczeń promotora pracy, profesor Iriny Kowalskiej w ośrodku o wysokim standardzie naukowym.

Przedstawiona mi do analizy obszerna monografia jest zredagowana w sposób typowy dla rozpraw doktorskich. Na całość pracy składa się 159 stron maszynopisu, w tym strona tytułowa, oraz opisy projektów w ramach, których doktorat był realizowany. Praca poprzedzona jest spisem treści, a rozprawę podzielono na 12 rozdziałów, w tym streszczenie monografii w języku polskim i angielskim. Dodatkowo umieszczono spis rycin i tabel oraz załączniki. W tekście umieszczono 45 czytelnych tabel, 24 bardzo estetycznych rycin oraz cytowanych w tekście 206 pozycji piśmiennictwa - głównie anglojęzycznego (dwie w języku polskim).

W bardzo przejrzystym i uporządkowanym wstępie na 21. stronach, Autorka opisuje kolejno zagadnienie dotyczące fizjologii fonacji oraz wpływu układu endokrynnego na ten proces. Następnie szczegółowo omawia schorzenia, na których koncentruje się w trakcie pracy nad dysertacją. Opisuje zespół policystycznych jajników, kryteria diagnostyczne epidemiologię, etiopatogenezę i obraz kliniczny. Podobnie opisuje przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy, przesdstawia epidemiologię, diagnostykę, laboratoryjną i ultrasonograficzną tego schorzenia. W kolejnym podrozdziale przechodzi do omówienia zasad uczenia maszynowego i jego zastosowanie w medycynie Zamieszczone we wstępie informacje oparte są na bibliografii i stanowią podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu, choć w niektórych aspektach należałoby uwspółcześnić literaturę. Doktorantka wnikliwie i krytycznie rozważa możliwe wykorzystanie sztucznej inteligencji w zaburzeniach funkcji endokrynnej. Autorka Konsekwentnie prezentuje założenia pracy i jej uzasadnienie, aby ostatecznie przedstawić cel dysertacji, którym była ocena możliwości wykorzystania uczenia maszynowego do analizy głosu i jego użycie do diagnostyki wybranych schorzeń. Natomiast główne cele obejmowały:

1. Analizę cech akustycznych głosu pacjentek z PCOS, PCOS-HA, ChH oraz ChH w stadium hipotyreozy w porównaniu do zdrowych kobiet.

2. Ocenę użyteczności wybranych cech akustycznych w predykcji PCOS, PCOS ze współistnieniem androgenizmu (PCOS-HA), Choroby Hashimoto (ChH) oraz ChH w stadium hipotyreozy.
3. Opracowanie czterech klasyfikatorów szacujących prawdopodobieństwo, z jakim analiza głosu danej kobiety wskazuje na jej przynależność do grupy chorych na, odpowiednio, PCOS, PCOS-HA, ChH lub ChH w stadium hipotyreozy.

Cele pracy zostały sprecyzowane zrozumiale i uzasadniają podjęcie badań.

W trzecim rozdziale „Materiał i metody" Doktorantka zaprezentowała ogólny opis chorych z PCOS i ChH oraz kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Szczegółowo przedstawiła charakterystykę 39 pacjentek w wieku 18-35 lat, z PCOS oraz wyodrębnioną podgrupę 17 chorych z PCOS i hiperandrogenizmem. Grupę kontrona stanowiło 59 zdrowych kobiet. Podobne kryteria zastosowano odnośnie choroby Hashimoto, gdzie zakwalifikowano 109 chorych a z grupy badanej wyłoniono 14 osobową podgrupę z niedoczynnością tarczycy. W grupie kontrolnej znalazło się 186 zdrowych kobiet. W kolejnym etapie Doktorantka szczegółowo omówiła etapy analizy akustycznej poczynając od przygotowania nagrań poprzez wydobycie właściwych cech akustycznych, tworzenie klasyfikatora, aby ostatecznie dość do etapu testowania. W tej części Autorka umieściła także zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań oraz przedstawiła zastosowane analizy statystyczne. Wszystkie metody, jakimi Autorka posługiwała się w swojej pracy zostały opisane ze starannością i dokładnością.

W dalszej części rozprawy Doktorantka przechodzi do zaprezentowania wyników swoich badań. Czyni to w sposób precyzyjny i czytelny, ilustrując je 42. tabelami i bardzo licznymi starannie wykonanymi rycinami umieszczonymi w tekście, które w bardzo wyrazisty i obrazowy sposób prezentują uzyskane wyniki. W pierwszej części rozdziału Doktorantka scharakteryzowała grupy badane i kontrolne a następnie przedstawiła niezwykle skomplikowaną analizę porównawczą cech akustycznych oraz ich użyteczność w predykcji PCOS i choroby Hashimoto. Następnie przedstawia parametry najlepszego klasyfikatora dla badanych jednostek chorobowych z uwzględnieniem wcześniej ustalonych podgrup.

Dyskusja jest zwięzła i obejmuje 12 stron. Wobec złożoności i rozległości zagadnień będących przedmiotem dysertacji, niezwykle słusznym posunięciem było podzielenie dyskusji na małe podrozdziały i zastosowanie odpowiednich podtytułów, informujących czytelnika, jaki aspekt wyników w danym momencie będzie dyskutowany. Poprawia to jej czytelność i ułatwia konfrontowanie omawianych danych literaturowych z odpowiednimi aspektami wyników badań

Doktorantki. Logicznie i trafnie prowadzi dyskusję wskazując na zgodności i podkreślając elementy nowości własnych dokonań zwłaszcza w obniesieniu do celowo przez Autorkę wyodrębnionej grupy pacjentek z PCOS i hiperandrogenizmem. Umiejętnie wykorzystuje piśmiennictwo i potrafi krytycznie ocenić wyniki innych autorów, krytycznie odnosząc się do swojej pracy, raczej umniejszając jej wartość niż przeceniając. Autorka bardzo trafnie przedstawia ograniczenia swoje pracy, w tym niewielką liczebność grup oraz nieuwzględnieniu innych, poza chorobowych czynników mogących wpływać na zmiany głosu.

Finałem pracy są podsumowanie i wnioski skonstruowane przez Autorkę, które są zwięzłe i uprawnione po uzyskaniu własnych wyników badań oraz odpowiadają założonym celom pracy. Doktorantka wnioskuje, że PCOS oraz PCOS-HA wykazują wpływ na zmiany głosu, co jest także prawdopodobne u pacjentek z chorobą Hashimoto w stadium hipotyreozy. Ponadto konkluduje, że klasyfikator przewidujący rozpoznanie PCOS-HA w oparciu o analizę głosu spełnia warunki użytecznego testu screeningowego natomiast pozostałe analizowane klasyfikatory nie spełniają takich warunków.

Moim obowiązkiem, jako recenzenta jest umieszczenie uwag krytycznych, co w tym przypadku wymagało dużej wnikliwości z mojej strony. Cała praca została niezwykle starannie i estetycznie opracowana pod względem redakcyjnym. Wspomniałem wcześniej o konieczności uwzględnienia nowych danych literaturowych, choćby związanych z wpływem TSH i FT3 na rozwój omawianego przez Autorkę NAFLD, co łączyłoby w jakimś sensie oba analizowane schorzenia. Warto także pamiętać, że TSH samo napędza procesy autoimmunizacyjne w tarczycy. Problemem nozologicznym jest to czy winniśmy używać określenia autoimmunologiczne czy autoimmunizacyjne, co będzie w naszym kraju wielokrotnie dyskutowane, podobnie jak przypisanie różnych form przewlekłego zapalenia tarczycy, jako choroby Hashimoto. Pewną niezręcznością a nie błędem jest użycie wprost zdania z pracy Sheehana, „która z kolei aktywuje w gruczole tarczowym produkcję tyroksyny (fT4) i trójjodotyroniny (fT3) w proporcjach odpowiednio 85% i 15%", ale musimy pamiętać, że 100% tyroksyny jest produkowane w tarczycy a jedynie 15-20 % a reszta powstaje na skutek dejodynacji na obwodzie. Z kolei w rozdziale 1.3.4 Doktorantka cytuje pracę, w której w jawnej niedoczynności tarczycy (niskie FT3 i FT4) aż 15 % nie zgłasza objawów chorobowych. Po analizie pracy wydaje mi się, że dotyczyło to ok. 5% badanych.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i wykonana przy użyciu sprawdzonych przez Autorkę technik badawczych. Bardzo nieliczne i mało istotne uwagi recenzenta nie umniejszają wartości tej pracy.

Jednocześnie ze względu na nowatorstwo przedstawionej mi do oceny pracy, jej potencjał wdrożeniowy i możliwość szybszego trafnego rozpoznania wnioskuję **o wyróżnienie pracy.**

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o podstawę prawną art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022r. poz.574) mam zaszczyt do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Autorki rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. med. Marek Ruchała