



Prof. zw. dr hab. med. Zofia Mariak
Kierownik Kliniki Okulistyki
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-276 Białystok ul. M. Skłodowskiej – Curie 24a
Tel.746-86-28,746-83-72

Białystok, dn. 25. 07. 2013 r.

R E C E N Z J A

rozprawy doktorskiej lek. med. Adriany Chilińskiej, pt.:

„OCENA DROGI WZROKOWEJ U PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM W ZALEŻNOŚCI OD PRZEBIEGU CHOROBY.”

Zagadnienie, którym zajęła się Doktorantka w przedstawionej mi do recenzji pracy, dotyka niezwykle ważkiego klinicznie i trudnego tematu, sytuującego się na pograniczu okulistyki i neurologii. Stwardnienie rozsiane (SM), będące uogólnioną chorobą demielinizacyjną, do niedawna jeszcze stanowiło „ciemną plamę” pośród chorób neurologicznych, i to zarówno pod względem diagnostycznym, jak i – albo przede wszystkim – pod kątem możliwości terapeutycznych. Jako choroba nieuleczalna, skazywała swoje ofiary na niewątpliwe kalectwo i wyalienowanie z normalnej egzystencji. Dzięki postępowi, który dokonał się w ostatnim czasie, radykalnej zmianie na korzyść uległo podejście do leczenia tej choroby, a tym samym do rokowania. Kluczem do sukcesu stało się poznanie istoty choroby, dokonanie jej zróżnicowania na poszczególne typy oraz dostosowanie do tego nowoczesnych metod terapeutycznych.

Aspekt okulistyczny SM oraz profesjonalna diagnostyka okulistyczna i neurookulistyczna stanowiły, i wciąż stanowią, niezwykle ważne ogniwo tego postępu. Jednak przyznać trzeba, iż wiedza na temat chorób demielinizacyjnych i ich znaczenia dla narządu wzroku nie jest wśród okulistów zbyt powszechna. W tym kontekście temat, podjęty w ramach niniejszej pracy doktorskiej, wydaje się ważny i ambitny. Doktorantka postanowiła bowiem wykorzystać dostępne nowoczesne badania okulistyczne i dokonać za ich pomocą oceny funkcjonowania i zmian anatomicznych w obrębie drogi wzrokowej u pacjentów z różnymi typami SM. W ocenie tej postanowiła uwzględnić znaczenie incydentów pozagąłkowego zapalenia nerwu wzrokowego (ON). Aby osiągnąć zamierzony cel, postanowiła – oprócz wykorzystania pełnego okulistycznego badania klinicznego – posłużyć się: badaniami obrazowymi (OCT), elektrofizjologicznymi (VEP) oraz badaniem dośrodkowego defektu źrenicznego na światło (RAPD).

Praca została skonstruowana w sposób nieco odbiegający od standardów, powszechnie przyjętych dla rozpraw doktorskich. Nie znalazłam w niej klasycznego podziału na: 1.Wstęp, 2.Cel, 3.Materiał i metodologię, 4.Wyniki, 5.Dyskusję i 7.Wnioski. Rozdziałów, a raczej podrozdziałów, jest w niej znacznie więcej, samo wprowadzenie zawiera 6 podrozdziałów, a np. wnioski są oznaczone dopiero numerem 12. Jednak chronologia i logika opisów poszczególnych zagadnień nie ucierpiała z tego powodu i nie wydaje mi się, aby taki zmodyfikowany układ edytorski rzutował negatywnie na jakość pracy. Z odstępstw od ustalonych standardów zauważyłam też brak numeracji tabel i rycin, jak też brak ich spisu w osobnym wykazie. Elementów graficznych jest dużo, ale nie potrafię dokładnie ocenić, ile. W przeciwieństwie do mojego komentarza na temat wstępu, ten brak uważam za pogwałcenie dobrych, i ułatwiających śledzenie wątków pracy, zasad. Niekiedy miałam problem z porównaniem poszczególnych wyników ze sobą – które figurują głównie w tabelach – ponieważ tabele z poszczególnych stron są bardzo do siebie podobne i trudno je rozróżnić, ponadto nie mają podpisów. Każdorazowo musiałam się upewnić, czy porównuję właściwe dane i czy nie popełniam błędu.

Część wprowadzająca, ujęta w postaci 6 podrozdziałów w miejsce klasycznego wstępu, została zamieszczona na 16 stronach. Doktorantka omówiła w niej najważniejsze kwestie, dotyczące problemów związanych ze stwierdzeniem rozsianym, jak też roli ON jako częstego zwiastuna tej choroby. Swoje analizy wsparła opisami anatomii drogi wzrokowej. Zapoznała też czytelnika z istotą badań, przy pomocy których planowała osiągnąć założone cele. Dowodziła, dlaczego ocena włókien nerwowych w nerwach wzrokowych, możliwa za pośrednictwem OCT, oraz ocena ich funkcji za pomocą badań elektrofizjologicznych, są ważne dla szerszej oceny zmian zachodzących w mózgu (OUN). Starła się uzasadnić, dlaczego podjęte przez nią badania mogą okazać się ważne. Zamiary swoje streściła w celu pracy w postaci 6 punktów, stanowiących właściwie skrót metod badawczych. Nazwałabym je „celami roboczymi”, podczas gdy główny, strategiczny cel pracy, kształtujący się na razie wyłącznie w domyśle, powinien zawierać definicję idei przewodniej, którą za pośrednictwem tych „celów roboczych” chciałaby Autorka osiągnąć. Nie chcę tu formułować takiego celu, ale powinien on dotyczyć poszukiwania powiązań anatomiczno-funkcjonalnych pomiędzy strukturami mózgu a strukturami nerwu wzrokowego w przebiegu SM, aby badania tegoż nerwu i jego funkcji mogły być skutecznie wykorzystane właśnie do oceny zaawansowania podstawowej choroby neurologicznej, określenia jej typu oraz stadium, czy ustalenia rokowania. Tym sposobem sygnalizuję swój niedosyt w sformułowaniu głównego, wiodącego – i ambitnego przecież – celu pracy.

Wykorzystany materiał kliniczny obejmował 60 pacjentów, którzy wcześniej lub w trakcie prowadzenia badań byli diagnozowani i leczeni w poradni i klinice z powodu stwierdzenia rozsianego. Tak więc badania przeprowadzono zarówno u chorych, będących w trakcie różnie długo trwającej remisji, jak też w trakcie rzutów SM. Analizowane typy SM były różne i Autorka uwzględniła je podczas

śledzenia i opisywania uzyskanych wyników. Tak więc niektóre grupy obejmowały wystarczającą liczbę uczestników, inne były pod tym względem mniej satysfakcjonujące. Ogólnie liczebność całej grupy należy uznać za wystarczającą do przeprowadzenia dysertacji, zwłaszcza w kontekście śledzenia objawów okulistycznych, które nie towarzyszą przecież wszystkim postaciom SM. Autorka nie przedstawiła jednak w części pracy, charakteryzującej materiał badawczy, jak wielu pacjentów znalazło się w poszczególnych podgrupach, opartych o kryterium fazy SM. Uwzględniła jedynie podział chorych na takich, którzy zgłaszali w wywiadzie incydent ON, lub też nie. Ponieważ w analizach porównawczych i w dyskusji posiłkowała się formą rozpoznanego w danym przypadku SM (i słusznie) – uważam, że powinno to znaleźć odzwierciedlenie już wcześniej, w charakterystyce materiału klinicznego, gdzie opisano tylko ogólnie dla całej grupy stwierdzane objawy kliniczne stwardnienia. Jest to jakieś niedopatrzenie, warte uzupełnienia. W rozdziale o metodach zastosowanych badań zabrakło mi też klarownej informacji, w jaki konkretnie sposób zaplanowano ich przeprowadzenie: czy jednorazowo, czy wzywano chorych kilkakrotnie, jeśli tak, to których – czyli jaki plan logistyczny przyświecał Doktorantce w momencie projektowania badań. Niektóre informacje na ten temat odnajdujemy wprawdzie później w różnych momentach, podczas lektury wyników i dyskusji, ale ich właściwe miejsce powinno być w rozdziale metodologicznym. Zakres wykonywanych badań nie budzi większych zastrzeżeń, ale wobec podjętej idei analizowania zaburzeń funkcji drogi wzrokowej w przebiegu SM uważałabym za cenne dołączenie do nich badania perymetrycznego o zakresie neurologicznym.

Moje uwagi, zebrane powyżej, mają głównie charakter doradczy na wypadek przygotowywania pracy do druku. Dotyczą przede wszystkim nieprawidłowości opisu zaprogramowanych badań w przewidzianym do tego miejscu.

Otrzymane wyniki Autorka udokumentowała bardzo drobiazgowo i starannie, ilustrując je każdorazowo rycinami i zestawiając w tabelach. Ich opis zajął 41 stron. Swoje obserwacje poparła szczegółową analizą statystyczną, zamieszczając stopnie istotności dostrzeżonych różnic w odpowiednich rubrykach tabel. Użyte testy dobrała prawidłowo, uwzględniając dane ilościowe i jakościowe, liczebność grup i normalność rozkładów zmiennych. Jednak raz jeszcze podkreślę, że brak podpisów pod tabelami utrudniał mi śledzenie zamieszczonych w nich danych, zwłaszcza różnojęzycznie (czyli niejednorodnie) określonych. Ponadto w wielu miejscach nie bardzo potrafiłam zidentyfikować, jakie dane: liczebność przypadków? (nie „liczność” – czego z uporem trzyma się Doktorantka), czy odsetek? są w danym miejscu analizowane. W tabelach zabrakło szczegółowych opisów wyjaśniających. To są uwagi techniczne, do uwzględnienia podczas dalszej obróbki materiału.

Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze wydają się być obserwacje, poczynione w odniesieniu do zależności pomiędzy przebyłym incydem ON a ścięciem warstwy włókien nerwowych, zaobserwowanym w większości kwadrantów głowy nerwu wzrokowego. Potwierdzały to

udokumentowane zaburzenia VEP. Ważne jest też spostrzeżenie uzupełniające, iż u osób z SM, ale bez poprzedzających incydentów zapalnych nerwu II, nie obserwowano redukcji włókien nerwowych. To stanowi dodatkowe potwierdzenie wpływu przebytego ON na wzmożony zanik włókien nerwowych. U nielicznych osób bez zgłaszanych incydentów ON, ale z dostrzegalnymi zmianami zanikowymi w warstwie włókien nerwowych, odnotowano też potwierdzenie procesu zanikowego w postaci zaburzeń przewodnictwa w nerwie II. Obserwacja ta pozwoliła na wysnucie bardzo ważnego wniosku o potencjalnym trwaniu przewlekłego procesu destrukcji nerwu wzrokowego w przebiegu SM, pomimo braku ewidentnych objawów klinicznych ze strony samego nerwu. Ponieważ przypadkom tym towarzyszyły najczęściej zaburzenia elektrofizjologiczne, nasunęło to Autorce słuszne podejrzenie o przebyciu przez te osoby subklinicznego zapalenia nerwu w przeszłości. Godzi się to ze spotykanymi w literaturze doniesieniami o zaburzeniach pola widzenia u chorych z SM, którzy nigdy nie przebyli incydentu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Ciekawe jest również, iż nie zauważono bezpośredniej zależności (w wymiarze statystycznym) pomiędzy ścięciem włókien nerwu wzrokowego a stopniem ogólnej niepełnosprawności, spowodowanej SM, czyli następstwami SM. Zaburzenie odruchu źrenicznego również występowało prawie wyłącznie w powiązaniu z uszkodzeniem warstwy włókien nerwowych. Deficyt tego odruchu nie występował u chorych, u których nie obserwowano zaniku włókien.

Z jednej więc strony zmiany demielinizacyjne we włóknach OUN nie generują obligatoryjnie podobnych zmian w „wypustce mózgowej”, jaką jest nerw wzrokowy. Z drugiej zaś – może dochodzić do zmian w strukturze i funkcji nerwu II u osób bez objawów klinicznych uszkodzenia tego nerwu.

Podsumowując: zarówno zanik włókien nerwowych w nerwie wzrokowym, jak też zaburzenia funkcji tego nerwu, manifestujące się zmianami w badaniu VEP czy deficytem odruchu źrenicznego, nie zależą od obecności incydentów ON. Przemawia to za możliwością indukowania przez uogólniony proces SM anomalii anatomicznych i czynnościowych w nerwie wzrokowym niezależnie od manifestacji klinicznej pozagałkowego zapalenia tego nerwu. Jest to niezwykle cenne klinicznie spostrzeżenie.

Wobec tak interesujących wyników, dyskusja stanowi, niestety, mało satysfakcjonującą część pracy. Przedstawiona została na niecałych 4 stronach, co pozostaje w drastycznej dysproporcji objętościowej do pozostałych części pracy i poważnie zakłóca równowagę edytorską. Mam dziwne odczucie, że Doktorantka, która prześlizgnęła się w niej dosłownie poprzez główne wątki tematyczne, nie dołożyła należytej staranności, aby wyniki swoje – bardzo zresztą pieczołowicie i ambitnie zaprezentowane w najdłuższej części pracy – odpowiednio zareklamować i przydać im należytego znaczenia. Na tym tle dziwić też może zmieszczenie w tak skromnym gabarytowo elemencie dysertacji znacznej części cytowań spośród 70 pozycji literatury. To się jednak Autorce udało. Zdecydowanie cierpiałam na niedosyt podczas lektury tej części pracy. Tym bardziej, że analiza jej części wstępnych

upewniła mnie o rozległej wiedzy Doktorantki na temat podjętego tematu, a uzyskane przez nią wyniki są naprawdę interesujące.

Wnioski, zamieszczone pod tym tytułem w liczbie 10, stanowią – w mojej opinii – skrót wyników. Zresztą bardzo czytelny i ułatwiający zrozumienie istoty całokształtu pracy. Powinna się tu jednak znaleźć kwintesencja przeprowadzonych z takim mozołem badań w postaci stwierdzenia, że badania okulistyczne stanowią ważny klucz do diagnostyki w kierunku szczegółowego określenia typu i fazy SM, potencjalnych zaleceń co do pilności i rodzaju wskazanej terapii oraz prognozowania przebiegu choroby.

Niezależnie od uwag, które nasunęły mi się podczas lektury pracy doktorskiej lek. Adriany Chilińskiej, pragnę z całą mocą podkreślić, że jako fanka neurookulistyki pracę jej przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Żadne z zastrzeżeń nie ma charakteru kluczowego dla ogólnej oceny, która jest zdecydowanie pozytywna. Doktorantka podjęła temat ambitny, niszowy, o istotnym znaczeniu merytorycznym i praktycznym. Przystudiowała adekwatny materiał kliniczny, przeanalizowała dużo istotnych parametrów diagnostycznych i klinicznych, wykonała wiele drobiazgowych zestawień i profesjonalnych analiz statystycznych, nad którymi umiejętnie zapanowała. Wykazała się dogłębną znajomością tematu, pracę skonstruowała interesująco.

Przeto przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie **lek. med. Adriany Chilińskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. Zofia Mariak

