

Kierownik Kliniki Okulistyki CM MAVIT KTOWICE

Stowarzyszenie AMD WARSZAWA

### Recenzja Rozprawy Doktorskiej *lek. Krystiana Kiszy*

**pod tytułem „Ocena przydatności badania autofluorescencji dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii siatkówki u pacjentów ze stwardnieniem rozszanym”**

Rozpoznanie stwardnienia rozszanego/SM/ to dla chorego często wyrok oznaczający poważne ograniczenie sprawności nie tylko ruchowej, ale również widzenia. Postęp terapii tej choroby, wprowadzenie leków z grupy immunomodulatorów zmniejsza aktywność choroby i spowalnia jej progresję, szczególnie u pacjentów z remisyjno-nawrotową postacią SM. Stąd niezwykle ważna staje się wczesna, odpowiedzialna diagnostyka, tak aby właściwe leczenie rozpocząć jak najszybciej.

Podjęcie przez lek. Krystiana Kiszę problemu wczesnej diagnostyki SM w oparciu o nowoczesne, nieinwazyjne badania obrazowe siatkówki jest jak najbardziej na czasie i bardzo przydatne w praktyce klinicznej. Klinika Okulistyczna Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, prowadzona nowoczesnie i na wysokim poziomie przez profesor Martę Misiuk-Hojło posiada wszelkie niezbędne narzędzia, aby takie badania przeprowadzić.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 109 stron i posiada właściwy układ dla rozpraw doktorskich. Krótki, syntetyczny dobry wstęp (str. 5-32) omawia anatomie i fizjologię drogi wzrokowej, charakterystykę SM ze szczególnym przedstawieniem patofizjologii i spektrum objawów okulistycznych, oraz zasady fizyczne i przydatność zjawiska autofluorescencji i koherentnej tomografii w diagnostyce i monitorowaniu chorób siatkówki i nerwu wzrokowego. Zawarte w nim dane oparte są o bardzo obszerne i nowoczesne piśmiennictwo, z którego Doktorant umiejętnie korzysta.

Cele pracy na stronie 33 to cele kliniczne, który Autor postanawia samodzielnie rozwiązać. Poprzez badanie u pacjentów z różnymi postaciami SM i u ochotników z grupy kontrolnej parametry: grubość siatkówki w plamce, intensywność autofluorescencji dna oka, lek. Krystian Kisz chce ocenić związek, korelację pomiędzy grubością siatkówki a autofluorescencją i jej zależność od wieku, płci, typu choroby, jej ciężkości, czasu trwania i stosowanego leczenia. Dodatkowym celem jest określenie zależności między zmianami w autofluorescencji dna oka w plamce, a grubością siatkówki i warstwy włókien nerwowych w grupie chorych oraz kontrolnej.

Czy te bardzo ambitne cele Doktorant rozwiązał?. Analizując materiał i metody badań (str.34-51) stwierdzam, że zakwalifikowana do badań w oparciu o ostre, właściwe kryteria grupa 53 pacjentów w wieku 19-72 lat (średnia 44,4 lat), w tym 30 kobiet i 23 mężczyzn jest w pełni wystarczająca do ich przeprowadzenia. Przebadano również 38 zdrowych ochotników – 21 kobiet i 17 mężczyzn w wieku 16-68 lat (średnia 37,9 lat), którzy stanowili dostateczną grupę kontrolną. Nie mam również żadnych uwag do przedstawionej metodyki badań zarówno statystycznych jak i okulistycznych w obu grupach.

Omówiona szczegółowo metodyka badań obrazowych autofluorescencji i tomografii dna oka i nerwu wzrokowego wykazuje właściwe, dokładne wykorzystanie ich dla założonych celów pracy.

Kolejny rozdział rozprawy – wyniki (str.52-76) pokazuje ogrom pracy, rzetelność i dokładność Doktoranta. Analiza obejmuje szereg szczegółowych lokalizacji plamki zarówno w ocenie grubości jak i autofluorescencji dna oka. Zebranie wyników w wielu czytelnych tabelach (tabele 2-14) i bardzo dobrych rycinach (rycina 17-32) ułatwia czytającemu poruszanie się i analizę danych. A są to ważne informacje o istotnych różnicach pomiędzy grupą kontrolną a badaną. I tak Autor wykazał, że we wszystkich badanych obszarach grubość centralnej siatkówki u osób z grupy kontrolnej była istotnie większa od grubości u pacjentów z grupy SM. Natomiast wartości luminacji w grupie kontrolnej są niższe niż u chorych z SM. Co więcej wraz ze wzrostem grubości siatkówki maleje średnia wartość luminacji. Wiek, ciężkość i czas trwania choroby nie koreluje jednak z grubością siatkówki. Ważną obserwacją jest, że grubość siatkówki u chorych poddanych terapii immunomodulacyjnej była znacznie większa we wszystkich badanych obszarach, poza kwadrantem nosowo - zewnętrznym, w porównaniu z pacjentami nie leczonymi, u których natomiast intensywność fluorescencji jest większa niż u chorych leczonych. Analiza kolejna wykazuje, że wraz ze zmniejszeniem grubości siatkówki zmniejsza się grubość warstwy włókien nerwowych. Zależności te występują w grupie chorych i kontrolnej, przy czym w tej pierwszej są one silniejsze i większe. Co ważne są one istotne statystycznie dla prawie wszystkich badanych obszarów. U chorych z SM z współistniejącym zapaleniem nerwu wzrokowego centralna siatkówka była cieńsza niż u chorych z SM bez zapalenia, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Ważnym wynikiem jest obserwacja, że najlepszym predykatorem SM jest mediana intensywności luminacji w strefie o średnicy 1mm, przy czym dla postaci wtórnie postępującej (SPMS) w strefie 3mm. Nie ma jednak statystycznie istotnego związku pomiędzy intensywnością autofluorescencji w plamce a ostrością wzroku pacjentów z SM. Natomiast u chorych z grubością siatkówki powyżej 298,2um prawdopodobieństwo wystąpienia postaci rzutowo-remisyjnej SM (RRMS) wynosi aż 94,4%. Ten rozdział rozprawy oceniam bardzo wysoko ze względu na rzetelność, obiektywność i dokładność przedstawianych wyników.

Swoje wyniki porównuje Doktorant z wynikami innych badaczy w kolejnym, dobrym rozdziale – dyskusja (str. 77-82). Mimo krótkości, jest to syntetyczny rozdział wykazujący, że własne wyniki dotyczące grubości siatkówki pokrywają się z danymi z piśmiennictwa. Jak podkreśla jednak lek. Krystian Kiszka w literaturze, na chwilę obecną brak jest publikacji poruszających zastosowanie autofluorescencji dna oka do charakterystyki i diagnostyki SM. W swoich badaniach wykazał On, że była ona, mierzona średnimi wartościami luminacji istotnie większa u chorych z SM w porównaniu z grupą kontrolną. Ta zaobserwowana hyperfluorescencja może wskazywać na nieprawidłowy metabolizm zewnętrznych warstw siatkówki i dysfunkcję pogranicza nabłonka barwnikowego – receptory. Podobną hyperfluorescencję, spowodowaną akumulacją lipofuscyny wykazywano natomiast przy opisie innych chorób neurodegeneracyjnych.

Podsumowaniem badań przedstawionych w rozprawie są wnioski w liczbie 9 na stronie 83-84. Wytykają one w całości z treści rozprawy, są logicznie i bardzo ważne klinicznie. Wskazują na pełną przydatność autofluorescencji jako metody w diagnostyce i ocenie skuteczności leczenia SM.

Również koherentna tomografia centralnej siatkówki i warstwy włókien nerwu jest dobrym testem dla oceny ciężkości, progresji i wyników leczenia tej choroby. Są to ważne wnioski dla praktyki klinicznej.

Podsumowując tę część rozprawy uważam, że lek. Krystian Kisza w pełni zrealizował założone cele pracy i dobrze, solidnie, dokładnie je udokumentował.

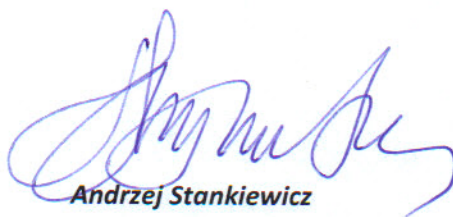
Kolejne rozdziały rozprawy to krótkie, dobre streszczenia w języku polskim i angielskim (str.85-90), wykaz skrótów znajdujących się w tekście rozprawy (str.91), oraz bardzo liczne, obejmujące 241 pozycji piśmiennictwo, w większości z ostatnich 10 lat (str.92-109). Szkoda, że bardzo mało jest cytowań polskich autorów i są to pozycje w większości podręcznikowe.

Cała rozprawa napisana jest dobrą polszczyzną i mimo trudnych opisów czyta się ją dobrze, a liczne dobre ryciny i tabele ułatwiają lekturę i objęcie całości poruszanego zagadnienia. Nieliczne literówki i pomyłki w numeracji rycin nie umniejszają strony edytorskiej rozprawy, którą oceniam bardzo dobrze.

Podsumowując całość przesłanej mi do oceny rozprawy lek. Krystiana Kiszy pt: ***Ocena przydatności badania autofluorescencji dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii siatkówki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym***", uważam, że spełnia ona wymogi stawiane przez Ustawę rozprawom doktorskim.

Walory rozprawy, szczególnie bardzo przejrzyste, logiczne przedstawienie i omówienie trudnego, ważnego problemu klinicznego są dla mnie podstawą do zgłoszenia wniosku o **wyróżnienie rozprawy**. I taki wniosek składam.

Podsumowując moją recenzję tej bardzo dobrej rozprawy **Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego** we Wrocławiu przedkładałam wniosek o dopuszczenie lek. Krystiana Kiszy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



**Andrzej Stankiewicz**

**Profesor zwyczajny**