

Dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska  
Profesor nadzwyczajny  
Klinika Okulistyki  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

## O C E N A

### rozprawy doktorskiej lek. Anny Karasińskiej-Kłodowskiej „Ocena zmian morfologicznych i funkcjonalnych siatkówki u pacjentów z wrodzoną głuchotą”

Przedstawiona przez lek. Annę Karasińską-Kłodowską rozprawa naukowa na stopień doktora nauk medycznych pt. „Ocena zmian morfologicznych i funkcjonalnych siatkówki u pacjentów z wrodzoną głuchotą” zawiera ocenę grubości warstwy włókien nerwowych wraz z kompleksem komórek zwojowych siatkówki, parametrów tarczy nerwu wzrokowego i pola widzenia u pacjentów z wrodzoną głuchotą, w porównaniu do pacjentów słyszących, jak również korelacji powyższych parametrów.

Wrodzona utrata słuchu jest najczęstszym wrodzonym upośledzeniem zmysłowym, o wieloczynnikowej etiopatogenezie, występującym u 1.6 noworodków na 1000 żywych urodzeń. Deprawacja sensoryczna, z jednej strony i neuroplastyczność mózgu z drugiej, może, zdaniem niektórych badaczy, prowadzić do reorganizacji układu nerwowego i kompensacyjnego wzmacniania innych, nieuszkodzonych szlaków neuronalnych. Badania na zwierzętach wskazują, że większa wzrokowa aktywność sensoryczna u głuchych może być wynikiem wzrokowej aktywności niektórych obszarów przebudowanej kory słuchowej.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja zawiera 123 stron druku. Składa się z 11 rozdziałów: wykaz skrótów, wstęp, cele pracy, pacjenci i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel oraz piśmiennictwo. Materiał dokumentacyjny stanowi 37 rycin i 17 tabel. Piśmiennictwo liczy 142 pozycje.

Wstęp stanowi obszernie wprowadzenie do tematu rozprawy. Po krótkim wprowadzeniu autorka przedstawia anatomię, embriogenezę i budowę histologiczną siatkówki oraz nerwu wzrokowego, fizjologię widzenia plamkowego oraz przewodnictwa

aksonalnego. Następnie doktorantka dokładnie opisuje epidemiologię i etiopatogenezę wrodzonej głuchoty oraz jej objawy. W dalszej części wstępu autorka przedstawia rodzaje zastosowanych w badaniu własnym testów diagnostycznych – optycznej koherentnej tomografii (OCT), konfokalnej skaningowej tomografii laserowej (HRT) i standardowej perymetrii automatycznej oraz ich najczęstsze zastosowania kliniczne.

Cele pracy zostały jasno sformułowane. Celem projektu badawczego było określenie różnic w grubości warstwy włókien nerwowych i kompleksu komórek zwojowych siatkówki z pomocą OCT w grupie chorych z wrodzoną głuchotą oraz w grupie kontrolnej; ponadto porównanie parametrów tarczy nerwu wzrokowego, mierzonych za pomocą badania HRT oraz parametrów pola widzenia, mierzonych za pomocą standardowej perymetrii automatycznej między dwoma grupami. Celem pracy była także analiza korelacji między grubością warstwy włókien nerwowych siatkówki a kompleksem komórek zwojowych siatkówki i parametrami pola widzenia oraz wybranymi parametrami tarczy nerwu wzrokowego a parametrami pola widzenia i wiekiem pacjentów w obu badanych grupach.

Grupę badaną stanowiło 30 osób z wrodzoną głuchotą, w tym 17 kobiet i 13 mężczyzn w wieku od 24 do 40 lat (śr. wiek 32.7 lat). Grupę kontrolną stanowiły 24 osoby słyszące, 19 kobiet i 5 mężczyzn w wieku od 20 do 40 lat (śr. wiek 25.7 lat). W opisie materiału popełniono drobny błąd liczbowy dotyczący przedziału wieku w badanych grupach: 18-42 zamiast 20-40. Badane grupy różniły się istotnie pod względem wieku; osoby z głuchotą były starsze o średnio 7 lat; cennych informacji o jakości doboru grup w tym badaniu jak i służących dokładniejszej interpretacji wyników wniosłyby dodatkowe analizy m.in. porównanie refrakcji czy powierzchni tarczy n. II (disc size) pomiędzy grupami.

Doktorantka wymieniła kryteria włączenia do grupy badanej i kontrolnej. Zdaniem recenzenta, w badaniach opierających się na analizach topograficznych tarczy nerwu wzrokowego do kryteriów okulistycznych wykluczających z badania należało umieścić także inne stany przebiegające z tzw. atypowymi, pozbawionymi zagłębienia tarczami n. II, jak druzy; przydatne byłoby także wymienienie leków o potencjalnym wpływie na siatkówkę i n. II, stanowiących kryterium wykluczające z badania.

Kolejno przedstawiono metody badania. W skład badania okulistycznego wchodziły: badanie ostrości wzroku do dali i bliży za pomocą tablicy Snellena, perymetria automatyczna za pomocą perymetru Humphrey II (f. Carl Zeiss Meditec) według programu 24-2 Threshold test, w najlepszej skorygowanej korekcji do bliży, badanie przedniego odcinka oka w biomikroskopie przed i po podaniu kropli rozszerzających źrenicę, badanie dna ocznego po mydriazie przy użyciu soczewki Volk 90D; ponadto u chorych z głuchotą i w grupie

porównawczej wykonano pomiar średniej grubości włókien nerwowych siatkówki (według protokołu RNFL Thickness Map) i plamki (według protokołu Macular Thickness Map) za pomocą aparatu optycznej koherentnej tomografii Spectralis SD-OCT (f. Heidelberg Engineering) oraz ocenę grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki (według protokołu Ganglion Cell Analysis Macular Cube 521x128) za pomocą aparatu Cirrus SD-OCT 4000 (f. Carl Zeiss Meditec). U wszystkich pacjentów, dla każdego oka oddzielnie wykonano także konfokalną skaningową tomografię laserową tarczy nerwu wzrokowego i siatkówki przy użyciu aparatu HRT3 (f. Heidelberg Engineering), w którym oceniano wskaźnik powierzchni zagłębienia do powierzchni tarczy n. II oraz powierzchnię rąbka nerwowo-siatkówkowego. Dopelnieniem badania okulistycznego powinien być także, zdaniem recenzenta - poza wspomnianymi wcześniej pomiarami refrakcji i powierzchni tarczy n. II - pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, jako niezbędnego w panelu badań wykluczających neuropatię jaskrową, wpływającej na morfologię mierzonych w badaniu struktur już od bardzo wczesnych stadiów choroby.

Dobór metod diagnostycznych i statystycznych pozwolił wiarygodnie odnieść się do przyjętego na wstępie celu pracy oraz dał podstawę do formułowania wniosków. Zastosowano nowoczesne narzędzia analizy statystycznej przy użyciu oprogramowania Statistica 10.0. Dla wykrycia różnic zmiennych mierzalnych posłużono się testem t-Studenta lub U Manna-Whitneya, dla zmiennych jakościowych – testem chi kwadrat z poprawkami Pearsona, Yatesa lub Fishera. Analizę korelacji przeprowadzono obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana.

Wyniki autorka przedstawiła rzetelnie na 37 rycinach i w 17 tabelach. Badania lek. Anny Karasińskiej-Kłodowskiej wykazały istotną statystycznie różnicę grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki pomiędzy badanymi grupami. Grubość GCC była istotnie większa w grupie chorych z wrodzoną głuchotą. Grupy badanie nie różniły się grubością warstwy włókien nerwowych siatkówki, wielkością stosunku powierzchni zagłębienia do powierzchni tarczy n.II jak i powierzchnią rąbka nerwowo-siatkówkowego. Porównanie powierzchni pierścienia neuroretinalnego w obrębie tarczy n. II także nie wykazało istotnych statystycznie różnic, jednak tendencję do wyższych wartości obserwowano w grupie chorych niesłyszących. Stwierdzono dodatnią korelację między wiekiem pacjentów a parametrem standardowego odchylenia od wzorca (PSD) pola widzenia w grupie osób niesłyszących oraz pomiędzy wiekiem a średnim obniżeniem czułości siatkówki (MD) w grupie kontrolnej.

W rozdziale „Dyskusja” doktorantka, przedstawiając uzyskane wyniki porównała je z danymi cytowanego piśmiennictwa. Część omówienia, poświęcona kompleksowi komórek

zwojowych siatkówki zasługuje, zdaniem recenzenta na uznanie; została napisana dobrym stylem, potwierdziła lekturę problemu i umiejętności prowadzenia analitycznej dyskusji przez doktorantkę.

W opinii recenzenta, ograniczeniami pracy, nie umniejszającym ogólnej wartości badania są: brak doboru grup badawczych pod względem wieku, jak i brak odniesienia badanych parametrów topograficznych tarczy n. II i siatkówki do powierzchni tarczy n. II, co przy analizach porównawczych sugeruje pewną ostrożność w interpretacji wyników. Doktorantka zaznacza w omówieniu, że dane z literatury dotyczące zależności pomiędzy grubością warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) mierzonych techniką spektralnej optycznej koherentnej tomografii a wiekiem nie są jednoznaczne, jednak należy podkreślić, że przeważają badania potwierdzające taką zależność dla technologii Cirrus SD-OCT; ponadto, co powinno także stanowić głos w prowadzonej przez doktorantkę dyskusji, zależności od wieku występują także dla kompleksu warstwy komórek zwojowych siatkówki i warstwy splutowatej wewnętrznej [1-3].

Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka prawidłowo skonstruowała 10 wniosków. Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo zawierające 142 pozycji, w tym 132 w języku angielskim i 10 publikacji i opracowań polskich autorów, zostało dobrze dobrane pod kątem tematu pracy i wykorzystane w tekście rozprawy. Na uznanie zasługuje fakt, że odsetek publikacji z ostatnich 5 lat wynosił 46%.

W tekście rozprawy znaleziono błędy literowe i liczbowe, nieujednolicony sposób objaśnienia skrótów; nie umniejszają one jednak łącznej wartości pracy naukowej.

Przedstawioną mi do recenzji dysertację oceniam pozytywnie. Głównymi walorami pracy jest jej nowatorski temat, interdyscyplinarność oraz wartość praktyczna.

Badania własne lek. Anny Karasińskiej-Kłodowskiej dostarczają nowych danych sugerujących, że siatkówka może brać udział w reorganizacji ośrodkowego układu nerwowego związanej z deprawacją sensoryczną jaką jest głuchota wrodzona. Czy, stwierdzona w badaniu doktorantki zwiększona ilość komórek zwojowych siatkówki w plamce stanowi rezerwę neuronalną przed potencjalnym wtórnym uszkodzeniem wywołanym neuropatią, czy oznacza dodatkowe połączenia neuronalne siatkówki z mózgiem i/lub obecność projekcji aksjonalnych wzrokowo-słuchowych, wymaga wyjaśnień i otwiera horyzonty do dalszych badań.

Podsumowując uważam, że praca lek. Anny Karasińskiej-Kłodowskiej pt. „Ocena zmian morfologicznych i funkcjonalnych siatkówki u pacjentów z wrodzoną głuchotą” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk

medycznych. Dlatego też zgłaszam do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Anny Karasińskiej-Kłodowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

#### *Piśmiennictwo*

1. Alasil T, Wang K, Keane PA. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2013;22:532-541.
2. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7872-7879.
3. Koh VT, Tham Y-Ch, Cheung CY et al. Determinants of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Measured by High-Definition Optical Coherence Tomography *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5853-5859.

dr hab. n. med. prof. nadzw.  
JOANNA WIERZBOWSKA  
specjalista chorób oczu  
5624948

