

*Ocena rozprawy doktorskiej lek. Krystiana Jerzego Kiszy pt. "Ocena przydatności badania autofluorescencji dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii siatkówki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym"*

## Uwagi wstępne

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska porusza aktualne zagadnienie użycia optycznej koherentnej tomografii oraz autofluorescencji do diagnostyki chorych ze stwardnieniem rozsianym. Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o wieloczynnikowej etiologii. Proces zapalny prowadzi do demielinizacji oraz uszkodzeń aksonalnych jak i neuronalnych w istocie białej i wtórnie w istocie szarej mózgu, które manifestują się szerokim spektrum objawów klinicznych. Ostre zapalenie nerwu wzrokowego jest pierwszym objawem SM u 25-50 % chorych i często decyduje o podjęciu badań diagnostycznych umożliwiającym rozpoznanie choroby zasadniczej i wczesne rozpoczęcie leczenia.

Okulistyczne badania obrazowe, takie jak koherentna tomografia siatkówki i autofluorescencja dna oka, należą do szybko rozwijających się technik diagnostycznych w okulistyce. Są w stanie wykryć i monitorować bezpośrednio zmiany w siatkówce. Temat pracy doktorskiej należy uznać za zadanie badawcze aktualne, właściwie dobrane, interesujące zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia.

## Ocena formalna pracy

Przedłożona mi do oceny rozprawa obejmuje 109 stron. Ma typowy układ i składa się z Wstępu (28 stron, w tym 5 rycin), Celu pracy (1 strona), rozdziału Materiały i metody (18 stron, w tym 1 tabela, 11 rycin), Wyniki (25 stron, w tym 13 tabel, 22 ryciny), Dyskusja (6 stron), Wnioski (2 strony). Dalsze numerowane strony stanowią: Streszczenie w języku polskim (3 strony), Streszczenie w języku angielskim (3 strony), skróty (1 strona) oraz Piśmiennictwo (18 stron). Doktorant zebrał wartościowe i aktualne piśmiennictwo, które obejmuje 241 pozycji, w większości z ostatnich 15 lat. Zdecydowana większość cytowanych prac pochodzi z recenzowanych czasopism zagranicznych. Doktorant wielokrotnie odwołuje się do stron internetowych, właściwie podając informacje o dacie w jakiej miał miejsce dostęp do źródła. Pewne zastrzeżenia budzi format piśmiennictwa w przypadku pozycji 81, 82, 91. Dodatkowo w przypadku piśmiennictwa w języku innym niż angielski nie ma podanego tytułu oryginalnego (pozycja 67, 205). Nie ma również potrzeby wielokrotnego wprowadzania tych samych skrótów np. skrót RPE wprowadzono dwukrotnie na stronie 6 i dodatkowo na stronie 8. Mimo tych zastrzeżeń warsztat formalny doktoranta należy ocenić jako dobry. Przedstawione uwagi nie powodują braku jasności przekazu.

## Ocena merytoryczna pracy

### Wstęp

Wstęp zawiera syntetyczne informacje związane z tematem rozprawy. W anatomii i fizjologii drogi wzrokowej Autor zawarł dotychczasową wiedzę o budowie siatkówki, nerwie wzrokowym, skrzyżowaniu wzrokowym i kolejnych ważnych dla procesu widzenia elementach anatomicznych centralnego układu nerwowego. Sporo miejsca poświęca Doktorant przewlekłej zapalnej chorobie ośrodkowego układu nerwowego jaką jest stwardnienie rozsiane. W oparciu o bogatą literaturę przedstawia charakterystykę schorzenia z uwzględnieniem typów choroby oraz kryteriów jej rozpoznawania (aktualne kryteria McDonald). Omawia zarówno objawy kliniczne jak i testy laboratoryjne oraz badania obrazowe. Przedstawia także używane skale klasyfikacji niepełnosprawności spowodowanych stwardnieniem rozsianym oraz zasady obowiązujące w zapobieganiu postępowi choroby. Autor omawia objawy zajęcia narządu wzroku przez proces chorobowy, przede wszystkim związane z zapaleniem nerwu wzrokowego. Doktorant omawia zmiany w grubości warstw siatkówki potwierdzone badaniami przy użyciu optycznej koherentnej tomografii, które są wynikiem nieodwracalnego uszkodzenia nie tylko włókien nerwowych ale także komórek zwojowych z obszaru plamki. W kolejnym podrozdziale Doktorant omawia autofluorescencję dna oka skupiając się na wyjaśnieniu tego zjawiska, lipofuscynie jako źródle sygnału autofluorescencji dna oka oraz technikach obrazowania omawianego zjawiska i jego interpretacji. Wyjaśnia ponadto przyczyny zarówno wzmożonej jak i obniżonej autofluorescencji dna oka oraz potwierdzoną naukowo przydatność tego badania w diagnostyce oraz monitorowaniu chorób siatkówki. Znajduje w tym rozdziale swoje miejsce także zasada działania i przydatność optycznej koherentnej tomografii uznanej za złoty standard w diagnostyce oraz w monitorowaniu chorób siatkówki i nerwu wzrokowego.

Objętość rozdziału jest znacząca w porównaniu do dyskusji w dalszej części dysertacji. Autor poruszył w wstępie wiele wątków co mogło wpłynąć na pojawienie się w nim pewnych skrótów myślowych lub niedociągnięć np.:

- na stronie 9 autor zaznacza że "w ciemności fotoreceptory są zdepolaryzowane" - w rzeczywistości potencjał czopków i pręcików w ciemności wynosi blisko  $-40\text{mV}$
- na stronie 24 znalazło się sformułowanie "głowa nerwu wzrokowego", które jest dosłownym tłumaczeniem terminu anglojęzycznego; w literaturze krajowej preferowane jest pojęcie tarcza nerwu wzrokowego

### Cel badań

Cele pracy zostały jasno sformułowane. Doktorant podjął się dokonania analizy morfologicznej i

patofizjologicznej siatkówki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykorzystując badania autofluorescencji dna oka i optycznej koherentnej tomografii siatkówki. Cel główny autor realizował poprzez cele szczegółowe, które obejmowały: 1) analizę grubości siatkówki w plamce oraz intensywności autofluorescencji dna oka w plamce w strefie 1mm i 3 mm u pacjentów z SPMS, RRMS i grupy kontrolnej i ich porównanie w poszczególnych grupach; 2) ocenę związku między grubością siatkówki w plamce w badaniu OCT a jej obrazem w badaniu autofluorescencji dna oka w strefie 1 mm i 3 mm; 3) korelację grubości siatkówki w plamce oraz intensywności autofluorescencji dna oka z wiekiem, płcią, typem i ciężkością choroby, czasem jej trwania i stosowanym leczeniem oraz 4) określenie zależności między zmianami w autofluorescencji dna oka w plamce (strefa o średnicy 1 mm i 3 mm) a grubością włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych grupach chorych oraz w grupie kontrolnej.

### Materiał i metody

Grupy badana i kontrolna zostały właściwie dobrane. Spośród objętych badaniami 67 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, hospitalizowanych bądź objętych ambulatoryjną opieką specjalistyczną w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, uwzględniając przyjęte kryteria włączające i wyłączające dla grup pacjentów, do badań włączono 53 chorych w wieku 19-72 lat, w tym u 38 osób zdiagnozowano postać rzutowo-remisyjną (RRMS), u 11 osób postać wtórnie postępującą (SPMS) a u 4 osób nie określono postaci choroby. Grupę kontrolną stanowiło 38 zdrowych ochotników, zakwalifikowanych po uwzględnieniu kryteriów włączenia/wyłączenia. Należy zaznaczyć, że Autor precyzyjnie określa kryteria włączenia i wyłączenia stosowane dla grupy badanej i kontrolnej.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono wywiad okulistyczny i neurologiczny oraz badanie okulistyczne obejmujące autorefraktometrię, tonometrię bezkontaktową, badanie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali, badanie dna oka w lampie szczelinowej. W grupach chorych oraz kontrolnej wykonano badanie grubości centralnej siatkówki oraz grubości RNFL za pomocą optycznej koherentnej tomografii, a także ocenę autofluorescencji dna oka z zastosowaniem Spectralis Optical Coherence Tomography/Heidelberg Retinal Angiograph (Spectralis HRA-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) według odpowiednich protokołów. Szczegóły dotyczące sposobu przeprowadzenia poszczególnych badań i zastosowana aparatura zostały szczegółowo przedstawione. Doktorant dokonał trafnego wyboru kolejnych etapów szczegółowej analizy statystycznej pozwalającej na dokonanie oceny w grupach badawczych oraz analizę porównawczą w wydzielonych grupach chorych i w grupie kontrolnej. Moje drobne zastrzeżenia w tej części pracy stanowią:

- brak przekonwertowania parametrów ostrości wzroku do skali logMAR, która jest bardziej

odpowiednia do dalszej analizy statystycznej

- na stronie 34 autor podaje, że uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UM im Piastów Śląskich we Wrocławiu, jednak nie podano numeru zgody, ani nie załączono kopii zgody do manuskryptu.

## Wyniki

Autor uzyskał ciekawe wyniki badań, które zostały przedstawione w sposób czytelny w 13 tabelach i 22 rycinach. Nie budzą one wątpliwości interpretacyjnych. Szczegółowe badania kliniczne i wyniki badań dodatkowych uzyskane przy zastosowaniu nowoczesnych metod badania poddane analizie statystycznej stanowią solidną podstawę do uzyskania odpowiedzi na założone cele pracy. Ze zrozumiałych względów odniosę się tylko do niektórych z nich. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym grubość siatkówki we wszystkich kwadrantach była istotnie mniejsza od grubości siatkówki pacjentów grupy kontrolnej. Średnia grubość siatkówki u pacjentów z RRMS była istotnie większa od grubości siatkówki pacjentów z SPMS z wyjątkiem obszaru centrum i kwadrantu nosowego. Nie odnotowano istotnej współzależności grubości siatkówki z wiekiem, ciężkością choroby ani czasem jej trwania. Interesujące także są wyniki dotyczące istotności różnic w autofluorescencji dna oka mierzonej średnimi wartościami luminescencji w strefie średnicy 1 mm centralnej siatkówki obszaru dołka między pacjentami z RRMS a grupą kontrolną. Podobnie w strefie o średnicy 3 mm autofluorescencja u pacjentów z RRMS ale także u pacjentów z SPMS była istotnie większa w porównaniu z odnotowaną u pacjentów grupy kontrolnej.

Wyniki badań pokazały, że ocena grubości siatkówki w badaniu OCT oraz ocena intensywności fluorescencji w badaniu FAF mogą stanowić narzędzia pomocnicze w diagnozowaniu zmian neurodegeneracyjnych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub podejrzeniem choroby. Wyniki tych badań mogą również ułatwiać różnicowanie postaci stwardnienia rozsianego.

## Dyskusja i wnioski

Pewną kwestią, na którą zwróciłem uwagę jest dysproporcja objętości rozdziału Wstęp (28 stron) i rozdziału Dyskusja (6 stron). Pomimo tych uwag chciałbym zaznaczyć, że Doktorant przeprowadził dyskusję konfrontując własne wyniki z danymi z literatury. Jest ona wartościowa, na dobrym poziomie merytorycznym i zawiera elementy polemiki. Słusznie autor zwraca uwagę na ograniczenia w interpretacji wynikające zwłaszcza z niedoskonałości pomiarów parametrów autofluorescencji. Całość rozprawy kończy 9 wniosków wynikających z przeprowadzonych badań, logicznie związanych z założeniami pracy.

## Podsumowanie

Przedstawiona do oceny praca jest w mojej opinii interesującym opracowaniem o niezaprzeczalnej wartości poznawczej i praktycznej. Ważność, a równocześnie trudność podjętej problematyki, wykorzystanie nowoczesnej aparatury i metod badawczych, współpraca z innym ośrodkiem naukowym, bardzo staranne opracowanie uzyskanych wyników badań oraz jakość dokumentacji zasługują na uznanie.

W mojej ocenie praca pt. „Ocena przydatności badania autofluorescencji dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii siatkówki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym” w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Pozwalam zatem sobie przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Krystiana Jerzego Kiszy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 19.08.2016

Handwritten signature in blue ink, reading "Marcin Stope".