

Łódź, dnia 01.09.2022 r.

Dr hab.n.med. Anna Niwald
Kierownik Oddziału Okulistyki Dziecięcej
SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi
Uniwersyteckie Centrum Pediatrii
im. M. Konopnickiej
ul. Sporna 36/50
91-733 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Czeszyk pt.: „Ocena przydatności optycznej koherentnej tomografii (OCT) i OCT angiografii u dzieci urodzonych przedwcześnie” wykonanej w Klinice Okulistyki Instytutu „Pomnik –Centrum Zdrowia Dziecka”

Promotor: dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska prof. IPCZD

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Wojciech Hautz

Postęp w opiece neonatologicznej nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie, utrzymanie przy życiu skrajnie niedojrzałych noworodków, stwarza jednocześnie różne problemy zdrowotne i terapeutyczne u tych dzieci. Im bardziej niedojrzały noworodek tym więcej możliwości powikłań ogólnoustrojowych i okulistycznych. W narządzie wzroku, szczególnie retinopatia wcześniaków (ang. Retinopathy of Prematurity ROP) predysponuje do powikłań związanych z nieprawidłowym rozwojem unaczynienia siatkówki i zmian w jej strukturze, mogących skutkować trwałym obniżeniem ostrości wzroku.

Zastosowanie nowoczesnych metod z zakresu diagnostyki obrazowej, tj. optycznej koherentnej tomografii (ang. Optical Coherence Tomography OCT) oraz angiografii opartej na OCT-angio OCT (ang. Optical Coherence Tomography Angiography OCTA), pozwala na nieinwazyjne, bezpieczne dla dziecka, bezkontaktowe, nie wymagające podania kontrastu i powtarzalne badanie umożliwiające pozyskanie szczegółowej wiedzy odnośnie morfologii

warstw gałki ocznej, w tym struktur siatkówki i nerwu wzrokowego oraz ocenę gęstości naczyń krwionośnych w poszczególnych warstwach naczyniowych siatkówki i naczyńki, również tarczy nerwu wzrokowego. Nieprawidłowości strukturalne i naczyniowe, wykryte w badaniach OCT i OCTA, mogą leżeć u podstaw ujawniających się zaburzeń funkcji widzenia i poszerzać wiedzę na temat patomechanizmu chorób oczu u dzieci z wywiadem wcześniaczym.

Zadanie naukowe podjęte przez Doktorantkę, dotyczące oceny przydatności OCT oraz angioOCT, do dokładnego określenia stanu morfologicznego i unaczynienia siatkówki i nerwu wzrokowego u dzieci urodzonych przedwcześnie, wymaga odpowiedniego przygotowania teoretycznego i klinicznego. Jest także dużym wyzwaniem logistycznym. Lekarka Agnieszka Czeszyk spełnia te wymogi. Doktorantka posiada duży zasób, rozległej wiedzy specjalistycznej, prezentowanej we wstępie rozprawy i w toku prowadzonych badań. Ma wystarczające umiejętności kliniczne oraz dysponuje odpowiednią aparaturą specjalistyczną, którą sprawnie się posługuje. Zaplanowana i zrealizowana przez Doktorantkę praca badawcza jest w skali światowej jedną z niewielu prac zajmujących się znaczeniem badań OCT i OCT angiografii w ocenie zmian naczyniowych siatkówki i nerwu wzrokowego u dzieci urodzonych przed planowanym terminem porodu. W polskim piśmiennictwie specjalistycznym nie było do tej pory prac o tej tematyce. Jest to więc praca innowacyjna zrealizowana nowoczesnymi metodami. Warto podkreślić, że ma ona nie tylko duże znaczenie poznawcze, ale może okazać się nieocenioną wartością w praktyce klinicznej. Wczesne i dokładne możliwości oceny stanu unaczynienia siatkówki i nerwu wzrokowego, mają znaczenie prognostyczne dla kształtowania się dalszych procesów rozwoju widzenia u dzieci urodzonych przedwcześnie. Wykorzystanie badań OCT i angioOCT, może pomóc w znacznej mierze, we wczesnym podjęciu działań profilaktycznych i leczniczych, umożliwiających zachowanie użytecznej ostrości wzroku u tych dzieci. Wzrok jest narządem zmysłu, dzięki któremu dociera do człowieka ponad 90% informacji ze świata zewnętrznego. Prawidłowy rozwój funkcji widzenia, w tym również

widzenia obuocznego, stereoskopowego ma znaczenie dla dalszego rozwoju psychofizycznego i intelektualnego dziecka z wcześniactwem w wywiadzie.

Recenzowana praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Liczy 106 stron druku. Składa się z XVIII rozdziałów, łącznie z 11 rycinami i XVII tabelami, umieszczonymi w treści pracy oraz z bibliografii zawierającej 107 pozycji piśmiennictwa.

Zasadnicza część pracy poprzedzona jest wykazem użytych skrótów, słów kluczowych w języku polskim i angielskim oraz streszczeniem pracy także w obu wymienionych językach. Streszczenia w zwięzły, logiczny sposób przedstawiają najważniejsze tematy zawarte w rozprawie i kończą się 6 uzasadnionymi wnioskami.

W rozdziale "Wstęp" Doktorantka w oparciu o dane literaturowe, w sposób jasny i zrozumiały przedstawia zagadnienia dotyczące budowy i rozwoju siatkówki, nerwu wzrokowego oraz omawia problemy wcześniactwa. Wśród powikłań okulistycznych wcześniactwa, analizuje wymagającą szczególnej uwagi retinopatię wcześniaków i inne zmiany w narządzie wzroku. Opisuje także metody diagnostyki struktury warstwowej i naczyniowej siatkówki i nerwu wzrokowego z wykorzystaniem OCT i OCT angiografii.

Omawiając anatomię i fizjologię siatkówki i nerwu wzrokowego, Autorka poprzedza ten opis krótkim wprowadzeniem w temat rozprawy. Następnie dokładnie kreśli etapy rozwoju embriologicznego siatkówki, jej anatomię z uwzględnieniem warstw morfologicznych siatkówki i naczyniówki. Wnikliwie przedstawia rozwój plamki, nieprawidłowości z nim związane, stopnie zaawansowania hipoplazji, analizuje unaczynienie siatkówki, a także opisuje drogę wzrokową.

Następnie, Doktorantka zajmuje się problemami wcześniactwa, jego podziałem uwzględniającym zarówno wiek ciążowy, jak i urodzeniową masę ciała noworodka. Podaje definicję wcześniactwa, przyjętą przez Światową Organizację Zdrowia i ogólnie obowiązującą. Wg tej Instytucji mianem wcześniaka określa się dziecko urodzone po 22.

tygodniu ciąży, a przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży. Autorka wymienia i omawia wnikliwie, w sposób usystematyzowany, najczęstsze przyczyny porodu przedwczesnego i małej urodzeniowej masy ciała oraz opisuje wielonarządowe powikłania wcześniactwa okresu noworodkowego.

Ważną część tego rozdziału stanowi omówienie problemów retinopatii wcześniaków (ROP), choroby występującej tylko u dzieci urodzonych przedwcześnie, wywołanej nieprawidłowym rozwojem unaczynienia siatkówki w okresie pourodzeniowym.

Na wstępie tego wycinka pracy, Doktorantka przedstawia wieloczynnikową etiologię ROP, a następnie podaje zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Retinopatii Wcześniaków podział ROP, uwzględniający stadia zaawansowania choroby (istnieje 5 stadiów ROP), obecność objawu "plus" oraz występowanie u skrajnie niedojrzałych wcześniaków tzw. agresywnej tylnej postaci ROP (AP-ROP, ang. aggressive posterior ROP).

Wyszczególnia cechy dwóch odrębnych typów ROP i w oparciu o aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego podaje wskazania do ich leczenia. Powikłania ROP stanowić mogą przyczynę różnych patologii ocznych, w tym hipoplazji plamki, której objawem klinicznym w zaawansowanym okresie rozwoju jest oczopląs, głównym powikłaniem ROP jest odwarstwienie siatkówki i wynika z tego stanu następstwa. Te zaburzenia mogą prowadzić do obniżenia ostrości wzroku a nawet do jego utraty.

Oddzielny fragment "Wstępu" jest poświęcony optycznej koherentnej tomografii (OCT). Jak słusznie spostrzega Autorka, ta obrazowa metoda diagnostyczna, nieinwazyjna, powtarzalna, bezkontaktowa, ze względu na wymienione zalety, jest szczególnie przydatna u dzieci. Doktorantka dokładnie, z dobrą znajomością tego trudnego zagadnienia i w sposób zrozumiały dla osoby czytającej, przedstawia zasady optycznej tomografii z opcją angiografii (OCTA), z wykorzystaniem technologii SSADA (ang. split spectrum amplitude decorrelation angiography). Zastosowanie wymienionej technologii umożliwia identyfikację naczyń

siatkówki poprzez wykrywanie i pomiar ruchu krwinek w naczyniach. Ta metoda pozwala nie tylko na obiektywny pomiar gęstości naczyń w siatkówce, ale także na ocenę strefy beznaczyniowej. Jej walorem, z wykorzystaniem oprogramowania Angio Retina software, jest możliwość oddzielnej analizy poszczególnych warstw naczyniowych (warstwy spłotu powierzchniowego, głębokiego oraz choriokapilar).

Pozytywna ocena tego rozdziału nie budzi żadnych wątpliwości. Jest on opracowany i przedstawiony przez Doktorantkę w sposób wskazujący na dobre przygotowanie teoretyczne, rozległą znajomość tematów związanych z podjętym trudnym zadaniem badawczym i umiejętne wykorzystanie bogatej, specjalistycznej literatury naukowej.

Druga zasadnicza część rozprawy obejmuje badania własne Doktorantki, wnioski z przeprowadzonych badań i dyskusję.

Cel główny pracy i trzy cele szczegółowe zostały sprecyzowane zrozumiale, wyraźnie i jasno uzasadniają podjęcie realizacji zamiarów badawczych. Podstawowym celem pracy, jak podaje Doktorantka, jest "ocena wpływu wcześniactwa oraz czynników perinatalnych na morfologię i unaczynienie siatkówki oraz tarczy nerwu wzrokowego u dzieci urodzonych przedwcześnie".

Cele pracy pozostają w zgodności z założonymi trzema hipotezami badawczymi, które podczas realizacji powziętych celów zostały przez Doktorantkę zweryfikowane.

Materiał do badań stanowiły dane 123 pacjentów (66 chłopców 53,7% i 57 dziewczynek- 46,3%), w wieku wynoszącym średnio 10,5 lat. Dzieci te były wcześniakami w wywiadzie, pozostającymi pod opieką specjalistyczną Poradni i Kliniki Okulistyki Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie, w latach 2016-2021.

Grupę porównawczą stanowiło 86 dzieci (38 chłopców -44,2% i 48 dziewczynek- 55,8%, których średni wiek wynosił 11,8 lat, urodzonych w terminie porodu.

Kryteria włączenia do badań i wykluczenia z udziału w nich, zostały użyte prawidłowo. Zastosowane metody badawcze obejmowały w obu grupach (badanej i porównawczej) kompleksowe kliniczne badanie okulistyczne, uwzględniające badanie podmiotowe. Ocena narządu wzroku, wykonana przez jednego lekarza, dotyczyła określenia ostrości wzroku, badania przedniego odcinka i dna oczu oraz oznaczenia refrakcji po porażeniu akomodacji 1% Tropicamidem, lekiem używanym standardowo w tym badaniu.

Badanie OCT i OCTA wykonywano aparatem OCTA RTVueXR Avanti (Optovue, Fremont, CA, USA) w oparciu o procedury stosowane w Klinice Okulistyki IPCZD. Uwzględniano skany o minimalnej jakości 50%. Oceniano następujące skany: skan grubości kompleksu komórek zwojowych (GCC), skan trójwymiarowy (3D) tarczy nerwu wzrokowego, skan crossline oceniający obecność hipoplazji plamki (ten pomiar wykonywano ręcznie), skan Angio Retina obrazujący ilościowo obszar dołkowej strefy beznaczyniowej i gęstości naczyń w plamce oraz skan Angio Disc mierzący gęstość naczyń tarczy nerwu wzrokowego. Opisy metodyki badań udokumentowano czterema odnośnymi rycinami.

Analiza retrospektywna, obejmująca w grupie badanej, dane pochodzące od matki z okresu ciąży i porodu (osiem czynników) i dane dotyczące okresu noworodkowego (siedem czynników, w tym wiek ciążowy, masa urodzeniowa, wielonarządowe patologie, ROP, laseroterapia) oraz wyniki badań z zakresu diagnostyki obrazowej siatkówki i nerwu wzrokowego stanowią temat dalszych rozważań. Z tej oceny wykluczono część skanów w grupie badanej i porównawczej, ze względu na ich niską jakość i artefakty ruchowe

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wykorzystano metody badania statystycznego, odpowiednie do ocenianych parametrów. W pracy zastosowano oprogramowanie Statistica v.10. Poziom istotności wyznaczał wartość p mniejszą niż 0,05.

Rozdział "Wyniki" stanowi odrębną część rozprawy i odnosi się do każdego ocenianego czynnika. Opisowa część tego rozdziału została dopełniona tabelami i rycinami

umieszczonymi w treści rozprawy, ilustrującymi graficznie omawiane wyniki. Szczegółowe tabele, zawierają w pierwszej kolejności charakterystykę kliniczną dotyczącą stanu ogólnego wcześniaka, jak i zmian okulistycznych związanych z retinopatią wcześniaków, uwzględniają liczebność i odsetek badanych dzieci. Dalsze analizowane dane dotyczą uzyskanych wyników i odnośnych porównań badań OCT i OCTA między grupą badaną i porównawczą, a ryciny odpowiednio dobranych skanów obrazują demonstrowane przykłady. Porównania poszczególnych elementów badanych skanów są przeprowadzone wnikliwie i starannie, wskazują na znaczną dociekliwość twórczą Doktorantki. Tabelaiczne dane obejmujące charakterystykę skanów, przedstawione są jako mediana i zakres międzykwartyłowy - IQR. Wyniki badań obejmują porównanie, u dzieci w obu grupach, wpływu czynników matczynych i neonatologicznych na morfologię i unaczynienie plamki, z uwzględnieniem grubości siatkówki i naczyńówki, gęstości naczyń siatkówki i wielkości strefy beznaczyniowej oraz wpływu analizowanych czynników na parametry tarczy nerwu wzrokowego- jej morfologii, unaczynienia, GCC. Pod tabelami przedstawiającymi wyniki badań znajdują się krótkie opisy odnośnie danych umieszczonych w tabelach, z odpowiednimi odnośnikami w języku polskim, ułatwia to zrozumienie ich wieloskładnikowych treści.

Uzyskane wyniki wskazują na znamienne różnice pomiędzy wynikami badań uzyskanymi w grupie badanej i porównawczej. U dzieci urodzonych przedwcześnie grubość kompleksu komórek zwojowych –GCC była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie dzieci urodzonych w terminie porodu. Powierzchnia tarczy była podobna w obu badanych grupach dzieci, niemniej stosunek powierzchni zagłębienia tarczy do całej tarczy był większy u dzieci - wcześniaków, natomiast był u nich mniejszy pierścień nerwowo-siatkówkowy w porównaniu z grupą dzieci zdrowych. Stwierdzono istnienie dodatniej korelacji pomiędzy wielkością strefy beznaczyniowej-FAZ a wiekiem ciążowym i masą ciała urodzeniową. Wielkość FAZ była mniejsza u najbardziej niedojrzałych wcześniaków, zwiększenie gęstości naczyń w dołku

plamki korelowało z masą urodzeniową i wiekiem ciążowym. Ujemna korelacja występowała między grubością siatkówki w dołku a wiekiem ciążowym i masą ciała noworodka. Odnosnie wpływu czynników prenatalnych na rozwój siatkówki i nerwu wzrokowego, to po części czynniki związane z patologią ciąży wpływały negatywnie na kształtowanie się tych struktur narządu wzroku- obciążeniem była zwłaszcza cukrzyca, krwawienie, gestoza. Ciężkie powikłania wcześniactwa również wpływały niekorzystnie na rozwój siatkówki, nerwu wzrokowego i ich unaczynienia. U dzieci z retinopatią wymagającą laseroterapii, gałki oczne po leczeniu miały większą grubość siatkówki w dołku i mniejszą FAZ, a naczyniówka była cieńsza w porównaniu z dziećmi bez ROP lub samoistną regresją ROP.

Dyskusja, wielowątkowa i odnosząca się do wszystkich badanych parametrów, jest przeprowadzona w oparciu o własne badania i przemyślenia Autorki oraz w odniesieniu do prac innych badaczy. Wskazuje na dużą znajomość zagadnień związanych z opracowanym tematem i talent do prowadzenia dysputy naukowej. Warto podkreślić też umiejętność korzystania z zasobów literatury specjalistycznej. Doktorantka, w tym rozdziale, właściwie cytuje rozległe piśmiennictwo, odpowiednio do poruszanych tematów. Kolejno dyskutuje różne problemy związane z pracą własną, nie stroniąc od krytycznego podejścia do przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników. Podkreśla również nowatorski charakter rozprawy własnej, wnoszącej nowe wartości do omawianej dziedziny wiedzy medycznej. Słusznie zauważa, że "bez wątpienia potrzebne są dalsze dobrze zaprogramowane badania wielośrodkowe prospektywne" dotyczące oceny przydatności OCT i OCTA u dzieci urodzonych przedwcześnie. Opracowanie tego rozdziału, po raz kolejny uwidocznia zdolność Autorki do przeprowadzenia trudnego zadania badawczego, potwierdza Jej samodzielność twórczą.

Krótki rozdział "Ograniczenia i mocne strony badania" podkreśla zbiorczo zalety i wady badania OCT i OCTA u dzieci wcześniactwem w wywiadzie. Zwraca uwagę na dużą wartość

badania oceniającego stan unaczynienia siatkówki, plamki i nerwu wzrokowego u tych dzieci, uwzględniającego jednocześnie konieczność oceny długoterminowego wpływu czynników matczynych i noworodkowych na te wyznaczniki morfologiczne czynności siatkówki i nerwu wzrokowego. Wskazując na efekty badania, Autorka podkreśla też trudności związane z młodym wiekiem pacjenta, nie zawsze współpracującym podczas badania i niedogodności dotyczące uzyskania czytelnych wyników.

Wnioski liczące sześć punktów, konsekwentnie wypływające z treści przeprowadzonej rozprawy i uzyskanych wyników, stanowią jej logiczne podsumowanie. Wnioski mają znaczną wartość poznawczą i mogą być z powodzeniem wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo (170 pozycji) zawiera aktualne, bieżące artykuły, głównie anglojęzycznych autorów, ale są wśród nich cztery artykuły polskich specjalistów w przedmiocie zgodnym z przeprowadzonymi badaniami. Doktorantka jest pierwszą autorką jednego z artykułów, drukowanych w zagranicznym czasopiśmie naukowym. Wszystkie publikacje są wykorzystane w opracowaniu części teoretycznej i badań własnych, głównie w dyskusji. Literatura jest właściwie dobrana i cytowana w treści pracy.

Uzupełnieniem rozprawy jest numeryczny spis tabel i rycin umieszczonych w pracy, z załączonym słownym komentarzem.

Końcowe rozdziały rozprawy zawierają zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie ‘‘ Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka’’ w Warszawie na przeprowadzenie badań oraz treść artykułu wzmiankowanego wyżej pt. ‘‘ Morphology and Vessel Density of the Macula in Preterm Children Using Optical Coherence Tomography’’ zamieszczonego w Journal Clinical Medicine. 2022, 28;11(5):1337. Doi; 10.3390/jem11051337. W tym artykule zostały częściowo opublikowane wyniki recenzowanej rozprawy.

Kilka drobnych uwag poczynionych z obowiązku recenzenta, niżej przytoczonych, w niczym nie wpływa na wartość merytoryczną rozprawy, którą wysoko oceniam.

Uwagi wg numerów stron: zasadniczo tabele oznacza się cyframi rzymskimi, a ryciny arabskimi, w pracy tabele i ryciny są oznakowane cyframi arabskimi, dotyczy całej pracy; wstępny brak skrótu IQR i jego objaśnienia (str.36 i dalsze strony w rozdziale X); zaawansowanie ROP określa się w stadiach, a nie stopniach (str. 21; 35, 39); w odniesieniu do badań klinicznych omawiana druga grupa (poza badaną) to grupa porównawcza lub grupa odniesienia, a nie kontrolna (określenie używane w całej treści pracy); w grupie porównawczej kryterium włączenia nie był brak wad wzroku (str. 29) a brak wad refrakcji, jak wynika z dalszego toku rozprawy dalsze nazewnictwo- wady refrakcji prawidłowe.

Praca jest napisana poprawną polszczyzną, dobrze opracowana stylistycznie i edytorsko, wydana w formie książkowej.


Przygotowana przez lek. Agnieszkę Czeszyk rozprawa na stopień doktora nauk medycznych jest Jej wkładem twórczym do poszerzenia i pogłębienia wiedzy na temat przydatności badania OCT i OCTA do oceny morfologii i unaczynienia siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego u dzieci urodzonych jako wcześniaki. Uzyskana wiedza ma zastosowanie w diagnostyce chorób oczu rozwijających się na podłożu siatkówki, naczyniówki i nerwu wzrokowego, pozwala na prawidłową interpretację wyników badań OCT/OCTA u dzieci z wywiadem wcześniaczym, uwzględniając stopień ich niedojrzałości oraz obciążenie przeszłością neonatologiczną i matczyną. Jest to pierwsze w Polsce opracowanie ujmujące wszechstronnie i wnikliwie badany problem. Ta nowatorska praca ma znaczenie dla rozwoju tej dziedziny okulistyki i innych działań interdyscyplinarnych związanych z wcześniactwem.

Podsumowując, rozprawa jest samodzielny, oryginalny udziałem Doktorantki, pogłębiającym wiedzę w dziale medycyny przez Nią reprezentowanej. Wnioski wpływające

z przeprowadzonych badań mają zarówno walory naukowe, jak i wnoszą wskazówki praktyczne, przydatne w pracy klinicznej, w temacie mało do tej pory poznanym.

Wobec powyższego, mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie z wnioskiem o uznanie rozprawy pt.: „Ocena przydatności optycznej koherentnej tomografii (OCT) i OCT angiografii u dzieci urodzonych przedwcześnie” za spełniającą ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. Agnieszki Czeszyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent

KIEROWNIK
ODDZIAŁU OKULISTYKI DZIECIĘCEJ
SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi
UNIWERSYTECKIE CENTRUM PEDIATRII
im. M. Kopernickiej

dr hab. n. med. Anna Niwald