

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek
Katedra Okulistyki WNMK
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki WNMK
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Katowice 15.10.2022

OCENA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Joanny Jędrzejczak – Młodziejewskiej

pt.: „Zmiany w obrazie Optycznej Koherentnej Tomografii (OCT)

***oraz angiografii OCT (OCTA) u dzieci po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego
w przebiegu stwardnienia rozsianego”***

Stwardnienie rozsiane (łac. Sclerosis Multiplex, SM) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjno–zapalną ośrodkowego układu nerwowego, nazwaną chorobą młodych dorosłych. W Europie średnia szacowana częstość występowania SM wynosi najwięcej na świecie, bo aż 80 na 100 000. Szacuje się, że w Polsce na SM choruje około 40 000–50 000 pacjentów, a rocznie rozpoznawane jest 2000 nowych przypadków. Zazwyczaj pierwsze objawy występują pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Jednakże stwierdzono, iż u około 3 do 10% chorych na SM pierwsze objawy pojawiają się już przed 16 rokiem życia, 1%, rozwija pierwsze objawy SM przed 10, a nawet przed 6 rokiem życia.

Skuteczne postępowanie w leczeniu SM skupia się na ograniczeniu ostrych rzutów choroby, zwolnieniu jej postępu, a także przeciwdziałaniu zmianom wpływającym na rozwój niepełnosprawności.

Jednym z częstych pierwszych objawów, a tym samym rzutów choroby, jest zapalenie nerwu wzrokowego który występuje u około połowy pacjentów z SM. Również u dzieci, zapalenie nerwu wzrokowego może być pierwszym objawem choroby. Natomiast inne objawy okulistyczne takie jak: zaburzenia ruchomości gałek ocznych - dotyczą 30 – 50% pacjentów z SM, zapalenie błony naczyniowej - u około 0,4-26,9% pacjentów z SM. Stwierdzenie obecności zaburzeń ruchomości gałek ocznych u pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi, jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo i może wskazywać na zaawansowanie choroby.

Schorzeniem demielinizacyjno – zapalnym, które wymaga różnicowania z SM, jest zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia (ang. Neuromyelitis Optica, NMO), nazywana zespołem Devica.

Zapalenie nerwu wzrokowego jest schorzeniem zarówno dorosłych jak i dzieci, uważa się że jest ono najczęstszą przyczyną ostrej neuropatii nerwu wzrokowego u pacjentów poniżej 50 roku życia, ponadto może być pierwszym zwiastunem chorób neurologicznych. Zaburzenia widzenia towarzyszące schorzeniom neurologicznym wymagają wnikliwej diagnostyki okulistycznej. Szczególnie u dzieci, u których zapalenie nerwu wzrokowego może mieć związek z chorobami demielinizacyjnymi oraz z chorobami neurozapalnymi. O ile u dorosłych najczęstszą przyczyną zapalenia nerwu wzrokowego jest demielinizacja, to u dzieci w diagnostyce różnicowej poza infekcją wirusową czy odczynem poszczepiennym, należy brać pod uwagę także inne przyczyny zapalenia a także neuropatie nerwu wzrokowego. Diagnostyka obejmuje badanie neurologiczne poszerzone o badania obrazowe (MRI), punkcję lędźwiową. Badania te są badaniami inwazyjnymi mogącymi mieć wiele skutków ubocznych i powikłań. Dlatego nadal poszukuje się prostych nieinwazyjnych badań które pomogą w szybkiej diagnostyce jak również ocenie rokowania u młodych pacjentów z zaburzeniami mogącymi rozwinąć SM.

Pamiętać należy, iż u dzieci w diagnostyce zapalenia nerwu wzrokowego takie badania jak ocena ostrości wzroku czy pole widzenia mogą dawać niejednoznaczne wyniki. Z kolei badania obiektywne, nieinwazyjne takie jak optyczna koherentna tomografia (ang. Optical Coherence Tomography, OCT) czy wzrokowe potencjały wywołane (ang. Visual Evoked Potential, VEP) zyskują na znaczeniu.

Optyczna koherentna tomografia (OCT) jest nowoczesną nieinwazyjną metodą obrazowania, która pozwala na uzyskanie obrazu tkanek o wysokiej rozdzielczości.

Zastosowanie kliniczne OCT zrewolucjonizowało i znacznie ułatwiło ocenę patologii zarówno siatkówki i nerwu wzrokowego, umożliwiając w nieinwazyjny sposób szybki ilościowy pomiar warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. *Retinal Nerve Fibre Layer, RNFL*), analizę topografii nerwu wzrokowego oraz pomiar grubości całej plamki. Badanie kompleksu komórek zwojowych (ang. *Ganglion Cells Complex, GCC*) w plamce przy pomocy OCT, umożliwia ocenę trzech warstw siatkówki: RNFLn (zbudowanej z aksonów komórek zwojowych), warstwy komórek zwojowych (zbudowanych z ciał tych komórek) oraz warstwy spłotowatej (zbudowanej z ich dendrytów). Uważa się, iż zmiany występujące w kompleksie GCC mogą wyprzedzać zmiany zachodzące w RNFL we wczesnym okresie od wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Joanny Jędrzejczak-Młodziejewskiej dotyczy bardzo ważnego w okulistyce tematu, gdyż problem wczesnego rozpoznania, diagnostyki nieinwazyjnej i oceny rokowania u dzieci z zaburzeniami widzenia w przebiegu SM jest bardzo ważny i aktualny.

Praca była prowadzona jako statutowe zadanie badawcze nr. 244/16

Rozprawa doktorska posiada ogólnie przyjęty układ dla tego typu dysertacji, liczy 93 strony, w tym streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz zastosowanych skrótów, spis rycin i tabel.

Obszerny rozdział „Wstęp” zajmujący 32 stron został podzielony na podrozdziały, których lektura pozwala wprowadzić czytającego do problematyki poruszanej w dalszej części pracy. Autorka przytacza podstawowe informacje o stwardnieniu rozsianym, epidemiologii, patofizjologii, leczeniu SM. Następnie bardzo szczegółowo opisuje SM u dzieci i analizuje występujące objawy okulistyczne w przebiegu tego schorzeń, metody diagnostyczne, i leczenie. Ponadto omawia anatomię, fizjologię siatkówki i nerwu wzrokowego, układ naczyniowy, anatomię drogi wzrokowej jak również wszystkie dostępne metody oceny nerwu wzrokowego skupiając się na najnowszej optycznej koherentnej tomografii i angiografii OCT. Muszę przyznać, iż lektura tego rozdziału napisanego bardzo czytelnie, prawie bez błędów w sposób bardzo ciekawy poruszający wszystkie aspekty zagadnienia była dla mnie prawdziwą przyjemnością. Mogę z całą odpowiedzialnością stwierdzić, iż Doktorantka posiada rozległą wiedzę dotyczącą tematu.

Celem pracy było zbadanie zmian zachodzących po przebytych zapaleniu w nerwie wzrokowym u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Zanik RNFL i GCC oraz przepływ w mikrokrażeniu krwi na tarczy nerwu wzrokowego oraz w plamce oceniono przy pomocy techniki OCT i OCTA, w połączeniu z oceną funkcji wzrokowych za pomocą wzrokowych potencjałów wywołanych.

Dla osiągnięcia założonego celu Doktorantka przeprowadziła weryfikację następujących hipotez badawczych:

1. W oczach po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego dochodzi do zmniejszenia grubości RNFL oraz GCC, co ma związek ze zmniejszeniem przepływu w naczyniach w plamce oraz wokół tarczy nerwu II.
2. U pacjentów z SM, u których nie doszło do klinicznych objawów zapalenia nerwu II, obserwuje się również zmniejszenie RNFL oraz GCC, a także zmniejszenie gęstości naczyń.

Zmiany te wiążą się z zaawansowaniem choroby w ośrodkowym układzie nerwowym, są jednak mniej nasilone niż w oczach po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego

3. Czas od pierwszych objawów SM do włączenia leczenia ma wpływ na zmiany w nerwie wzrokowym i siatkówce.

4. Zmiany obserwowane w OCT odpowiadają zaburzeniom funkcjonalnym stwierdzanym w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. Joanna Jędrzejczak-Młodziejewska omawia materiał kliniczny, kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania, metody rekrutacji do badania jak również metody badania pacjentów.

Badania przeprowadziła w grupie badanej 101 pacjentów podzielonych na mniejsze grupy. Grupa 1 - z SM bez zapalenia nerwu wzrokowego w wywiadzie – SM NON (n = 44), grupa 2 – z SM z zapaleniem nerwu wzrokowego w wywiadzie – SM ON (n = 31), grupa 3 – pacjenci po epizodzie zapalenia nerwu wzrokowego bez rozpoznanej choroby demielinizacyjnej - ON (n = 21), grupa 4 – po zapaleniu nerwu wzrokowego w przebiegu zapalenia Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders – NMOSD (n=5). Z kolei grupa 5 – kontrolna to 30 pacjentów zdrowych (n = 30). U wszystkich pacjentów wykonano ocenę kompleksu komórek zwojowych (GCC) i warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL), a także ocenę gęstości naczyń w obszarze tarczy nerwu wzrokowego oraz plamki za pomocą aparatu OCT/OCTA Optovue XR Avanti. U pacjentów przeprowadzono pełne badanie okulistyczne. Dodatkowo ocenie poddano wyniki wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP). Analizowano dane uzyskane z historii choroby dotyczące czasu trwania choroby i leczenia oraz wyniki badania neurologicznego w Rozszerzonej Skali Stanu Niesprawności (EDSS).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, a zasadność wykorzystanych testów statystycznych nie budzi wątpliwości.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawia na 17 stronach, posiłkując się 17 wykresami oraz 8 tabelami. Rozdział ten dowodzi słuszności zaplanowanych badań, Doktorantka wnikliwie przedstawia uzyskane wyniki, wykazując się znaczną umiejętnością ich interpretacji.

Z analizy tekstu wynika, iż badanie przeprowadziła u 101 dzieci (168 oczu) z grupy badanej w której średnia wieku wynosiła 15,8 lat oraz u 30 dzieci (60 oczu) zaliczonych do grupy kontrolnej, w której średnia wieku wynosiła 14,29 lat. Jednak nie podaje zakresu wiekowego, a jedynie średnią wieku badanej grupy i poszczególnych podgrup. Można jedynie ogólnie

wywnioskować z wykresu, iż rozkład jest znaczny. Podaje natomiast rozkład płci w poszczególnych grupach pacjentów.

Analizując morfologię siatkówki i jej mikrounaczynienie w badaniu OCTA Doktorantka odrzuciła wyniki, które nie spełniały norm koniecznych do analizy. Należy pamiętać o trudnościach które mogą towarzyszyć badaniu dzieci.

Wykazała, iż największe uszkodzenie włókien nerwowych, wyrażające się zmniejszeniem RNFL, występuje w grupie ON, następnie odpowiednio w NMOSD, SM ON, SM NON. Również w przypadku GCC, największa redukcja wystąpiła w grupie ON, następnie w SM ON, NMOSD, a najmniejsza w SM NON. OCTA wykazała największe zmniejszenie gęstości naczyń w powierzchniowym splocie naczyniowym plamki (VD) oraz na tarczy nerwu wzrokowego w oczach z grupy ON, następnie: SM ON, grupie kontrolnej, SM NON i NMOSD. W oczach SM NON i NMOSD wzrost gęstości naczyń był statystycznie istotny ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Bardzo ciekawą obserwacją jest to, iż u dzieci z SM u których nie wystąpiło zapalenie nerwu wzrokowego również obserwuje się zmniejszenie RNFL oraz GCC w porównaniu do grupy kontrolnej. Ważnym jest obserwacja, iż czas od pierwszych objawów SM do włączenia leczenia ma wpływ na zmiany w nerwie wzrokowym i siatkówce, a także fakt, iż zmiany w OCT korelują ze zmianami w badaniu wywołanych potencjałów wzrokowych.

Krótki siedmiostronicowy rozdział „Dyskusja” jest podsumowaniem danych z współczesnego piśmiennictwa dotyczącego tematu, które Doktorantka w pewnym zakresie konfrontuje z uzyskanymi przez siebie wynikami. Jednakże nowatorski charakter badań sprawia, że danych porównań z literatury nie jest zbyt wiele. Z kolei te przytaczane i analizowane przez Doktorantkę wskazują na wysoki potencjał diagnostyczny metod analizowanych w niniejszej pracy.

Na podstawie przeprowadzonych badań i wnikliwie przeanalizowanych wyników Doktorantka wyciąga wnioski, które są odpowiedzią na postawione cele pracy, co więcej są ważnym krokiem do dalszej analizy problemu. Wnioskuje ona, iż w oczach pacjentów z SM po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego obserwuje się istotniejsze zmniejszenie RNFL, GCC oraz zmniejszenie przepływu w plamce i na tarczy nerwu wzrokowego w porównaniu z pacjentami z SM, którzy nie przeszli zapalenia nerwu wzrokowego; z kolei u pacjentów, u których nie rozwinęło się zapalenie nerwu wzrokowego, gęstość powierzchniowego spłotu naczyniowego w plamce oraz na tarczy nerwu wzrokowego była większa niż w grupie

kontrolnej. Zwraca uwagę na fakt, iż badanie dotyczy dzieci ze stosunkowo wczesną diagnozą SM, dlatego też możliwe jest, że w badaniu udało się uchwycić wczesny etap choroby, w którym dominuje zwiększony udział mikrokrażenia w toczącym się procesie demielinizacyjnym i zapalnym.

Piśmiennictwo obejmuje 144 pozycje literatury polskiej i zagranicznej, wśród których większość ukazała się w ostatnich 10 latach. Literatura została prawidłowo dobrana. Należy odnotować jedynie pojedyncze pozycje polskich autorów, co świadczy również o nowatorskim charakterze pracy. Uzupełnienia wymaga kilka pozycji literatury (np. data w pozycji 85 i zakresy stron w pozycji 84 i 85). Uwagi wynikające z obowiązku recenzenta nie umniejszają wartości pracy.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja lek Joanny Jędrzejczak-Młodziejewskiej jest pierwszym badaniem oceniającym mikrokrażenie siatkówki u dzieci z SM. Dotychczas w literaturze analizowanej do maja 2022 roku, nie ukazały się żadne doniesienia porównujące zmiany zachodzące w siatkówce i nerwie wzrokowym u dzieci z SM ze zmianami po zapaleniu nerwu II oraz NMOSD. Praca jest bardzo nowatorska, wykorzystująca aktualne techniki i narzędzia badawcze. Mocną stroną pracy jest udział grupy kontrolnej dzieci nieobciążonych innymi schorzeniami ogólnymi, z jednej grupy etnicznej, w porównywalnym wieku, i z tymi samymi zasadami badania w obu grupach. Praca zyskuje unikatowy charakter, co pozwala przypuszczać, że wyniki będą mogły być opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach.

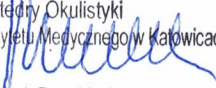
Praca jest oryginalnym wkładem autorki do wiedzy na bardzo aktualny i nowatorski problem. Doktorantka prezentuje bardzo wysoki warsztatu poziom naukowo-badawczego. Daje się także poznać jako sprawny badacz. Na uznanie zasługuje również wybór tematu, bardzo aktualnego, wpisującego się w nowoczesne trendy badań naukowych stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a także praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników.

Mając na uwadze wartość merytoryczną i praktyczną Rozprawy Doktorskiej lek. Joanny Jędrzejczak-Młodziejewskiej zatytułowanej „**Zmiany w obrazie Optycznej Koherentnej Tomografii (OCT) oraz angiografii OCT (OCTA) u dzieci po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego w przebiegu stwardnienia rozsianego**” zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowie Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. *o stopniach*

naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadania tytułu profesora .

Jednocześnie mając na uwadze powyższe oraz nowatorski charakter badań, wnosząc o wyróżnienie Rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek

KIEROWNIK
Katedry Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa – Kominek