Joanna Konopińska, dr hab. med.
Klinika Okulistyki
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja
rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Pawła Białkowskiego
„Analiza porównawcza parametrów morfologicznych siatkówki oka z użyciem metod Adaptive Optics Retinal Camera i Optical Coherence Tomography u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym”

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, zapalną autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, w przebiegu której dochodzi do demielinizacji z uszkodzeniem aksonów, ograniczonej remielinizacji, śmierci oligodendrocytów, gliozy i neurodegeneracji. Podłożem immunopatologicznym SM są złożone interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi związanymi z urbanizacją i industrializacją. Polska jest w grupie krajów o największym wskaźniku zachorowalności. Szacunkowe dane mówią o 40-50 tysiącach osób chorych zamieszkujących teren naszego kraju. Rokowanie w SM można określić jako niepewne i różne dla każdego chorego z tym rozpoznaniem, zależne od czynników predykcyjnych i postaci choroby w momencie postawienia rozpoznania.

Mając na uwadze powyższe, rozprawa doktorska, przedstawiona do recenzji, podejmuje temat niezmiernie ważny w praktyce klinicznej nie tylko specjalistów neurologii, lecz również okulistów, ponieważ uszkodzenie przedniej części drogi wzrokowej jak i utrata integralności promienistości wzrokowej są częstymi objawami u pacjentów z SM. Cały czas poszukujemy odpowiedzi na pytanie, jak efektywnie leczyć SM i zminimalizować jego wpływ na narządy odległe (min oko).

Wstęp do pracy doktorskiej, obejmujący 38 stron maszynopisu, poprzedzony przydatnym spisem treści i wykazem akronimów, wprowadza w zagadnienia związane z SM. Znajdziemy tu definicję, klasyfikację i dane epidemiologiczne. Następnie w sposób bardzo szczegółowy Doktorant opisuje anatomię siatkówki oraz drogi wzrokowej oraz przybliża nowoczesne metody obrazowania siatkówki za pomocą optycznej koherentnej tomografii i RTX 1 - Adaptive Optics Retinal Camera.

Szczególną uwagę Doktorant zwrócił na zestawienie analityczne tych dwóch technik badawczych, które pozwala jednocześnie na ocenę grubości warstw siatkówki (OCT) oraz analizę ich stanu (badanie rtx1), co pozwala na stworzenie szerszego obrazu diagnostycznego zaburzeń widzenia u osób dotkniętych SM a także na określenie charakteru zmian – czy powstały one pierwotnie do SM czy do innych chorób współtowarzyszących (zdiagnozowanych lub nie).

Wstęp jest napisany ciekawie i stanowi mocny punkt rozprawy doktorskiej. Recenzent nie ma wątpliwości, przechodząc do kolejnego rozdziału, jakim są cele pracy, gdyż wynikają one z wprowadzenia. Doktorant postawił sobie 6 celów pracy, które są sformułowane jasno i przejrzyście.

Rozdział „Materiał i metody", to szczegółowy opis grupy badanej, w której ocenie poddano łącznie 77 pacjentów (43 z rozpoznanym SM i 34 osób zdrowych). Średni wiek uczestników badania wynosił 36,54 ± 11 lat w grupie SM (-) oraz 40,16 ±10 lat w grupie pacjentów SM (+), nie różnił się w obu grupach istotnie. U wszystkich pacjentów wykonano badanie czopków i naczyń siatkówki kamerą rtx1, OCT, badanie długości gałek ocznych, ciśnienia wewnątrzgałkowego, MRI głowy oraz badanie parametrów krążeniowych.

Rozdział „Wyniki" zawiera uzyskane dane z analizy statystycznej, min. odnośnie średnicy i światła naczyń siatkówki (gałęzi skroniowej górnej tętnicy środkowej siatkówki w miejscu wyjścia z tarczy n. II przed pierwszą bifurkacją, a również po pierwszej bifurkacji), które były mniejsze w SM niż w przypadku osób zdrowych. W wynikach wystąpiły różnice pomiędzy tętnicą prawą, a lewą, co było prawdopodobnie związane z istotnie większym ubytkiem warstw siatkówki w oku prawym u większości badanych z SM. W przypadku grubości ściany naczynia nie wykazano różnic pomiędzy grupą ze stwardnieniem rozsianym, a grupą kontrolną. W warstwie komórek zwojowych ujawniła się widocznie istotna różnica między SM (-) i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych, nie tylko istotne różnice między SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i pozostałymi grupami. Ponadto w gałęzi górnej skroniowej tętnicy środkowej siatkówki *Lumen Diameter* i następczo *Vessel Diameter* był mniejszy w SM, co prawdopodobnie może być spowodowane malejącym zapotrzebowaniem na krew w tkance nerwowej siatkówki, która ulega degeneracji w procesie chorobowym. Uzyskane wyniki badań pozwoliły stwierdzić, że u chorych ze stwardnieniem rozsianym nie dochodzi do zmian w warstwie fotoreceptorowej pomimo występujących zmian w innych warstwach siatkówki oka. Obserwowane zmiany średnic wewnętrznej i zewnętrznej tętniczek skroniowych górnych siatkówki nie miały wpływu na liczbę badanych czopków i były raczej wynikiem neurodegeneracyjnych zmian zachodzących w innych warstwach siatkówki.

Nieco zaskakujące w wynikach są szczegółowe analizy demograficzne i zależności pomiędzy czynnikami takimi jak nikotynizm, spożycie alkoholu, aktywności fizycznej, itp., gdyż nie były to elementy wyszczególnione w celach pracy, aczkolwiek są to dane bardzo interesujące i z przyjemnością się je czyta. Na ich podstawie Doktorant wykazał ponadto, że zmiany zachodzą niezależnie od wywiadu środowiskowego i chorobowego. Żaden z czynników nie wpływał również na wystąpienie zmian w komórkach fotoreceptorowych, które pozostawały w stanie niezmienionym tak, jak w grupie kontrolnej.

Dyskusja jest poprawnie skonstruowana i rozpoczyna się od wyszczególnienia najważniejszych wniosków płynących z analizy obliczeń statystycznych przedstawionych w pracy doktorskiej. Wnioski zostały przedstawione w formie opisowej i oparte bezpośrednio na uzyskanych w pracy wynikach. Doktorant prawidłowo zauważył, iż zasadnym i istotnym jest przeprowadzenie szczegółowych badań, ponieważ uzyskane wyniki mogą pozwolić na ocenę porównawczą zmian poszczególnych warstw siatkówki z parametrami morfologicznymi głównych naczyń tętniczych siatkówki i stanem komórek fotoreceptorowych znajdujących się w dołku (czopków). Wyniki tych badań mogą wpłynąć na optymalizację procesu terapeutycznego SM w zakresie narządu wzroku, przekładając się bezpośrednio na możliwość wczesnego zapobiegania trwałemu uszkodzeniu narządu wzroku poprzez leczenie farmakologiczne, rehabilitacyjne lub jeszcze słabo poznane terapie komórkami macierzystymi. Analiza uzyskanych wyników pozwoli również na określenie istotności zmian siatkówki jako biomarkerów zaawansowania stwardnienia rozsianego.

W podsumowaniu oraz w streszczeniu pracy Doktorant, w języku polskim i angielskim, starał się skrótowo zawrzeć najistotniejsze dane z pracy, a jednocześnie zmieścić się w ramach zwyczajowo przeznaczonych dla streszczeń. W tym przypadku, w opinii recenzenta, streszczenie jest zbyt długie i niepotrzebnie zawiera szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Sto sześćdziesiąt jeden pozycji piśmiennictwa odnosi się do zagadnień bezpośrednio poruszanych we wstępie, jak i później, w dyskusji. Właściwe cytowania wskazują na dobrą znajomość tematu, a duży odsetek publikacji z ostatnich lat, z wysokim współczynnikiem „Impact Factor", wskazuje na aktualność i ważkość poruszanych zagadnień.

Doktorant nie ustrzegł się drobnych nieścisłości, błędów interpunkcyjnych czy literowych, co traktuję jako błędy edytorskie, które w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy.

Ogólnie oceniam pracę jako dobrą, a przedstawione uwagi w najmniejszym stopniu jej wartości nie umniejszają. Podejmuje ona niezwykle ważne, aktualne zagadnienia, których opracowanie przy pomocy nowoczesnych technik diagnostycznych (OCT i RTX 1) wymagało dużej i wszechstronnej wiedzy i odpowiedzialnego podejścia do tematu. Praca jest profesjonalnie zaprojektowana, wykonana oraz napisana poprawnym językiem polskim.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji dysertacja odpowiada wymogom, stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych i wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 22.08.2023 r.

dr hab. Joanna Konopińska

Klinika Okulistyki
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku