

Prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik
Katedra Neurologii UJ CM
Ul. Jakubowskiego 2; 30-688 Kraków

Kraków 28.03.2021

Recenzja

Pracy doktorskiej lek med. Moniki Grudzieckiej-Pyrek

Pt: „Ocena zmian aksonalnych i neuronalnych u chorych z rodzinną i sporadyczną postacią stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem optycznej koherentnej tomografii siatkówki”

Przesłana do recenzji praca doktorska lek med. Moniki Grudzieckiej-Pyrek obejmuje 130 stron znormalizowanego druku komputerowego. Wstęp zajmuje 30 stron, założenia i cele pracy – 1 stronę, metody badawcze – 7 stron, wyniki – 38 stron, dyskusja – 10 stron.

Doktorantka zamieściła liczne pozycje piśmiennictwa (brak numeracji). Praca zawiera 10 rysunków, 27 wykresów, i 24 tabele. Do pracy dołączono wykaz stosowanych skrótów. Pracę wykonano na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego. Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej. Badania były finansowane przez NCN: grant PRELUDIUM 8 (UMO-2014 N/NZ4/01704)

Wstęp pracy jest podzielony na 5 rozdziałów. W pierwszym rozdziale Doktorantka przytoczyła najważniejsze informacje dotyczące stwardnienia rozsianego (SM) z uwzględnieniem epidemiologii, czynników ryzyka i patofizjologii tej choroby. Rozdział drugi został poświęcony postaci rodzinnej stwardnienia rozsianego, ze szczególnym zwróceniem uwagi na epidemiologię, genetykę, klinikę i wyniki badań obrazowych w tej postaci choroby. Każdy z tych tematów został omówiony przez Doktorantkę bardzo wnikliwie z przytoczeniem najnowszych danych z piśmiennictwa. Rozdział trzeci omawia technikę, którą Doktorantka zastosowała do wykonania swojej pracy Doktorskiej – tzn. optyczną koherentną tomografię

siatkówki (OCT). OCT to technika wykorzystywana przede wszystkim w okulistyce do diagnostyki i monitorowania schorzeń siatkówki, tzn. zaćmy, ADM czy retinopatii cukrzycowej. W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje na znaczenie tej techniki w monitorowaniu przebiegu SM. Wskazywana jest szczególna przydatność pomiaru aksonów w warstwie włókien nerwowych siatkówki (RNFL) oraz pomiaru komórek zwojowych siatkówki zlokalizowanych w plamce żółtej. Doktorantka bardzo interesująco opisuje zasady działania OCT i oraz parametry OCT, przydatne do oceny u chorych na SM. Ten fragment Doktoratu może stanowić osobną, bardzo wartościową publikację.

Doktorantka opisuje bardzo plastycznie anatomiczny przebieg drogi wzrokowej, bardzo szczegółowo budowę siatkówki i te opisy są wzbogacone obrazowymi rycinami.

Kolejny rozdział wstępu analizuje wpływ pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego na parametry OCT. Doktorantka omawia związek grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) z objętością plamki żółtej, następnie omawia związek grubości warstwy jądrazstej wewnętrznej z zapaleniem pozagałkowych nerwu wzrokowego oraz wskazuje na rosnące znaczenie oceny plamki żółtej w SM.

Na uwagę zasługują bardzo ciekawe podrozdziały omawiające korelację parametrów OCT z aktywnością SM, postacią kliniczną SM, poziomem niesprawności oraz ze zmianami obserwowanymi w rezonansie magnetycznym - klasycznej technice stosowanej w stwardnieniu rozsianym, np. różnymi parametrami atrofii mózgu. Bardzo interesująco został też przeanalizowany związek wyników OCT z wiekiem, płcią, paleniem tytoniu i otyłością, wskazujący na możliwość modyfikacji uzyskanych wyników OCT przez w/w czynniki.

Bardzo dydaktyczne są rozdziały omawiające wykorzystanie OCT w zespole Devica oraz w chorobie Parkinsona, Chorobie Alzheimer'a i łagodnych zaburzeniach poznawczych.

Doktorantka bardzo wnikliwie i dojrzałe analizuje dostępną literaturę bardzo klarownie opisała trudną technikę i jej zastosowanie w praktyce klinicznej. Ta wnikliwa analiza literatury także zasługuje na osobną publikację.

Doktorantka zdefiniowała osiem celów pracy:

Ocena zmian aksonalnych u chorych na sSM i fSM z wykorzystaniem OCE

Ocena zmian neuronalnych u chorych z sSM i fSM z wykorzystanie OCT

Ocena wpływu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego na parametry OCT w sSM i fSM

Ocena zależności parametrów OCT od płci u pacjentów z sSM i fSM

Ocena wpływu stopnia niesprawności na parametry OCT w SM i fSM

Ocena wpływu czasu trwania |SM na parametry OCT w sSM i fSM

Różnicowanie sSM od fSM poprzez analizę RNFL

Różnicowanie sSM od fSM poprzez analizę MV

Podrozdział „metody badawcze” napisany został bardzo czytelnie i profesjonalnie. Omówiła kryteria włączenia i wyłączenia, wskazała jakie parametry charakteryzujące uczestników badania i które parametry uzyskane w OCT będą analizowane.

Doktoranta przedstawiła bardzo detalicznie uzyskane wyniki. W badaniu uczestniczyło 45 osób z postacią fSM, 58 osób z postacią sSM. Trzydzieści trzy osoby stanowiły grupę kontrolną. Uczestnicy byli w podobnym wieku i charakteryzował ich podobny rozkład płci.

Doktorantka wykazała, istotne ścieńczenie średniej grubości RNFL w obu badanych postaciach SM w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdziła różnic w tym zakresie między oboma badanymi postaciami SM.

Doktorantka wykazała także istotną statystycznie redukcję parametru MV u chorych z fMS i SMS w porównaniu do grupy kontrolnej, ale nie wykazała różnic tego parametru między oboma badanymi grupami chorych na SM.

Doktorantka dokonała także analizy parametrów RNFL i MV osobno u chorych z sSM i fSM uwzględniając trzy grupy oczu:

- 1) Oczy bez przebytego zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego
- 2) Oczy przeciwne do oka po pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego
- 3) Oczy po zapaleniu pozagałkowym nerwu wzrokowego

Postać sSM po zapaleniu nerwu wzrokowego charakteryzuje:

- mniejsza grubość RFNL w analizie globalnej i w porównaniu do obu grup (1. Grupa i 2. Grupa) i grupy kontrolnej oraz we wszystkich analizowanych segmentach
- mniejsza MV w analizie globalnej w porównaniu do grupy 1. i grupy kontrolnej

Postać fSM po zapaleniu nerwu wzrokowego charakteryzuje:

- mniejsza grubość RFNL w analizie globalnej w porównaniu tylko do grupy 1. i grupy kontrolnej; różnica widoczna tylko w niektórych segmentach
- mniejsza MV w analizie globalnej w porównaniu do grupy kontrolnej

Postać sSM i fSM po zapaleniu pozagałkowym nerwu wzrokowego charakteryzuje porównywalny RFNL, porównywalny zanik segmentalny w tym zakresie i niższa MV ($p=0.05$) w postaci rodzinnej.

Doktorantka stwierdziła także, że średnia grubość RNFL była porównywalna u kobiet i u mężczyzn u obu analizowanych postaciach SM. Podobnie, parametr MV był porównywalny u kobiet i mężczyzn. Także nie potwierdziła związku stopnia niepełnosprawności z badanymi parametrami OCT w obu grupach chorych. Nie stwierdziła też związku czasu trwania choroby z badanymi parametrami OCT.

W dyskusji Doktorantka porównuje swoje wyniki z wynikami innych autorów i bez żadnych wątpliwości można stwierdzić, że Doktorantka bardzo dobrze zna literaturę przedmiotu. Mam natomiast przekonanie, że Doktorantka w niektórych miejscach swojej pracy wyciąga nieco

zbyt daleko idące wnioski. Dlatego podczas obrony pracy doktorskiej chciałabym prosić o skomentowanie niektórych stwierdzeń zawartych w dyskusji.

Strona 95. Stwierdzenie Doktorantki: „w naszym badaniu została uwidoczniła nieznacznie większa redukcja RNFL w segmencie skroniowym i bardziej wyraźna w pęczku płamkowo tarczowym (PMB) w fSM niż sSM”

Tabela 7.2.1. wskazuje na wyraźną różnicę parametru RNFL w sSM i fSM w porównaniu do grupy kontrolnej, ale nie dokumentuje różnic między oboma postaciami choroby. Tabela 7.2.2. pokazuje, że nie ma różnicy tego parametru w różnych analizowanych segmentach między chorymi na sSM i fSM. Proszę o komentarz

Strona 96. Stwierdzenie Doktorantki: „Porównanie średniej grubości RNFL między sSM i fSM nie wykazało jednak istotnych różnic. Dopiero analiza segmentarna RNFL wykazała większe ścięczenie RNFL w segmencie skroniowym, a zwłaszcza w jego części PMB w fSM w porównaniu do sSM, sugerując większe uszkodzenie aksonalne w fSM”

Tabela 7.2.1. wskazuje na wyraźną różnicę parametru RNFL w sSM i fSM w porównaniu do grupy kontrolnej, a tabela 7.2.2. pokazuje, że nie ma różnicy tego parametru między chorymi na sSM i fSM. Proszę o komentarz.

Strona 97 Stwierdzenie Doktorantki: Jednakże porównując stopień uszkodzenia segmentu skroniowego a zwłaszcza PMB w obu postaciach, zauważalna jest większa redukcja RNFL w tym obszarze w fSM niż w sSM” Tabela 7.4.6. wskazuje na brak różnic parametru RNFL w badanych segmentach między chorymi na postać sSM i fSM. Proszę o komentarz.

Strona 97 Stwierdzenie Doktorantki: „Szczególnie istotne wyniki uzyskano oceniając wpływ pozagąłkowego zapalenia nerwu wzrokowego na objętość plamki”

Tabela 7.4.6 wskazuje $p=0.05$ porównując MV u chorych na sSM i fSM. Proszę o komentarz

Strona 98. Stwierdzenie Doktorantki: W dalszej części omawianej pracy przeprowadziliśmy analizę parametrów OCT z płcią pacjentów sSM i fSM wykazując nieznacznie większą MV u mężczyzn niż u kobiet” Proszę o komentarz.

Strona 99 Stwierdzenie Doktorantki: „Wykazaliśmy, że wyższy EDSS korelował z cieńszą warstwą RNFL i mniejszą wartością MV zarówno sSM i fSM” Proszę o komentarz.

Strona 99 Stwierdzenie Doktorantki: Wykazaliśmy, że fSM po 10 latach choroby dochodzi do większej redukcji RFNL w porównaniu do sSM. Natomiast analiza objętości plamki żółtej w czasie wykazała zjawisko odwrotne, z większą redukcją MV w grupie sSM w porównaniu do fSM. Proszę o komentarz w kontekście wyników tabeli 7.7.2

Podsumowując, lek med. Monika Grudziecka-Pyrek przedstawiła do recenzji pracę doktorską pt: „Ocena zmian aksonalnych i neuronalnych u chorych z rodzinną i sporadyczną postacią stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem optycznej koherentnej tomografii siatkówki” która spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami.

W związku z tym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego wniosek o dopuszczenie Lek med. Moniki Grudzieckiej-Pyrek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.