07R-1-00242-03-08
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego CMKP
Księga Rejestrowa 000000018622
ODDZIAŁ KLINICZNY NEUROLOGII I EPILEPTOLOGII
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231
tel. 22 58 41 127; 22 58 41 306; 22 629 43 49
000000018622-01(Cz. V Kodu)-008(Cz. VII Kodu)-4220(Cz. VIII Kodu)
Regon: 000290883-00030 NIP: 526-000-68-58

Warszawa 3.04.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Grudzieckiej-Pyrek pt. „Ocena zmian aksonalnych i neuronalnych u chorych z rodzinną i sporadyczną postacią stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem optycznej koherentnej tomografii siatkówki" na prośbę Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Stwardnienie rozsiane jest jedną z ciągle najbardziej intensywnie badanych chorób neurologicznych. Od dawna znane są charakterystyczne cechy patologiczne tego schorzenia, takie jak zmiany demielinizacyjne, czy obecność przewlekłych nacieków zapalnych wokół naczyń krwionośnych mózgu. Niestety nadal nieznana jest przyczyna schorzenia.

Nowe techniki i zmiany poglądów na znane wcześniej fakty powodują, że badania naukowe nad stwardnieniem rozsianym ciągle rozwijają się w sposób dynamiczny. Badanie przy użyciu optycznej koherentnej tomografii siatkówki (OCT) umożliwia przyżyciową ocenę aksonów i komórek neuronalnych, a siatkówka jest jedynym , szczególnym miejscem w organizmie.

Lek. Moniki Grudziecka-Pyrek podjęła się oceny zmian aksonalnych i neuronalnych u chorych z stwardnieniem rozsianym z wykorzystaniem OCT. Badanie należy uznać w pełni za uzasadnione i interesujące.

Ocena formalna rozprawy

Promotorem pracy jest prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj.

Rozprawa doktorska liczy 130 stron, zawiera: wstęp, założenia i cele pracy, metody badawcze, wyniki, dyskusja, wnioski, 10 rysunków, 28 wykresów, 24 tabele. Umieszczone zostały także streszczenia: w języku polskim i angielskim. Dobór literatury jest trafny. Praca jest przygotowana bardzo starannie redakcyjnie.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lodzi na przeprowadzenie badania. Zawarty jest wykaz skrótów używanych w pracy.

Praca finansowana przez Grant Narodowego Centrum Nauki PRELUDIUM.

Ocena merytoryczna rozprawy

W wstępie Kandydatka omawia stwardnienie rozsiane (epidemiologia, podłoże genetyczne, obraz kliniczny, zmiany w badaniach obrazowych). Przedstawia też OCT (jej znaczenie, podłoże anatomiczne, zasadę działania oraz jej wykorzystanie u chorych ze stwardnieniem rozsianym).

Szczególnie interesujący jest fragment opisujący wpływ pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego na parametry OCT oraz znaczenie oceny plamki żółtej.
Kandydatka omawia korelację parametrów OCT z aktywnością stwardnienia rozsianego, z wynikami badań rezonansowych, z parametrami widzenia i wynikami badania wzrokowych potencjałów wywołanych oraz z postacią kliniczną. Kolejny fragment dotyczy wpływu czynników społeczno-demograficznych na wyniki OCT i wykorzystaniu OCT w innych chorobach neurologicznych.

Cele badania określone są jasno:
Główny cel badania to ocena uszkodzenia aksonalnego i neuronalnego siatkówki u chorych z rodzinną (fSM) i sporadyczną (sSM) postacią stwardnienia rozsianego (SM).
Określono też szczegółowe cele badawcze (8).

Materiał i metody:

Do badania zostało zakwalifikowanych 45 pacjentów z rodzinną postacią fSM 58 pacjentów ze sporadyczną postacią sSM i 35 zdrowych osób tworzących grupę kontrolną. Rozpoznanie SM w obu grupach pacjentów spełniało kryteria McDonalda 2010.

Określono precyzyjnie kryteria włączenia i wyłączenia do badanych grup.

Wszyscy uczestnicy badania mieli wykonane badanie OCT przy wykorzystaniu spektralnego aparatu OCT, cechującego się wysoką rozdzielczością, umożliwiającą w sposób anatomiczny uwidocznienie wszystkich warstw siatkówki wraz z precyzyjną oceną ich grubości (RNFL) i objętości (MV). Dokładnie opisano metodę badania OCT.

Zebrano wywiad chorobowy i dane uczestników badania. Oceniono wpływ przebytego zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego. W kolejnej fazie analizy oceniono korelacje pomiędzy płcią, stopniem niesprawności neurologicznej (mierzonego skalą EDSS) i czasem trwania choroby a grubością RNFL i MV u chorych z SM.

Przedstawiono adekwatną analizę statystyczną.

Wyniki:

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach, wykresach. Wykazano znaczne ścieńczenie średniej grubości RNFL w obu postaciach SM w porównaniu z grupą kontrolą Analiza parametrów OCT w poszczególnych segmentach wykazała niewielkie różnice między obiema postaciami SM, z większym ścieńczeniem RNFL w pęczku plamkowo-tarczowym w fSM niż sSM, w pozostałych segmentach grubość RNFL była porównywalna

w fSM i sSM.

Wykazano istotną redukcję MV u pacjentów fSM i sSM w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast MV w fSM i SSM nie różniła się między sobą .

Wykazano znamienny wpływ pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego (ON) na parametry OCT w sSM i fSM. Średnia grubość RNFL w oczach po ON była nieznacznie bardziej obniżona w sSM niż w fSM . Porównując stopień ścieńczenia RNFL w poszczególnych segmentach wykazano natomiast wyraźnie większą redukcję grubości RNFL w pęczku plamkowo-tarczowym w fSM niż sSM. W pozostałych segmentach grubość RNFL była porównywalna. Najistotniejszy wynik uzyskano analizując wpływ ON na objętość plamki żółtej. MV u pacjentów z sSM i wcześniejszym ON była statystycznie mniejsza niż w grupie z fSM.

Analiza średniej grubości RNFL w zależności od płci wykazała podobne wartości RFNL u kobiet i u mężczyzn porównując obie postaci SM. W analizie segmentalnej stwierdzono natomiast większą redukcję grubości RNFL w pęczku plamkowo-terczowym w fSM w porównaniu do sSM u kobiet, podobnie jak i u mężczyzn. Objętość plamki żółtej była bardzo podobna u kobiet i mężczyzn w sSM i fSM.

Porównując grubość RNFL i MV u pacjentów z mniejszym stopniem niesprawności, < 3 punktów EDSS, nie stwierdzono istotnych różnic między SSM i fSM. Natomiast w grupie pacjentów z EDSS>3, w sSM w porównaniu do fSM zaobserwowano większą redukcję średniej grubości RNFL, a także MV.

W grupie pacjentów z krótszym okresem chorowania, < 10 lat, w sSM w porównaniu do fSM wykazano nieznacznie niższe wartości średniej RNFL w SSM niż w fSM oraz porównywalne wartości MV prezentując odwrotny trend u pacjentów chorujących >10 lat. U tych pacjentów średnia grubość RNFL była mniejsza w fSM niż w sSM, a MV była nieznacznie mniejsza w sSM niż w fSM.

Wnioski są odpowiedzią na postawione cele badania.

Lek. Grudziecka-Pyrek pisze we wnioskach, że wyniki badania potwierdzają obecność uszkodzenia aksonalnego i neuronalnego w sSM i fSM. a najbardziej istotnym wynikiem tej pracy jest stwierdzenie różnic w grubości RNFL i MV między sSM i fSM po przebytym pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego. W postaci sSM uszkodzenie neuronalne, wyrażone pomiarem objętości plamki żółtej, było wyraźnie większe niż w postaci fSM.

Kandydatka podaje, że „zmiany w siatkówce wywołane zapaleniem nerwu wzrokowego w klasycznej interpretacji są konsekwencją jego demielinizacji, prowadzącej do wstecznej (retrograde) aksonopatii i wyraźnego ścieńczenia warstwy RFNL. Na takie właśnie konsekwencje zapalenia nerwu wzrokowego wskazują wyniki uzyskane w grupie pacjentów z postacią fSM, w której dominuje uszkodzenie aksonalne wyrażone wyraźnym ścieńczeniem PMB, który zawiera włókna bezpośrednio łączące plamkę z nerwem wzrokowym. Od pewnego czasu wiadomo jednak, iż w patologii SM dochodzi też do uszkodzenia neuronalnego. Jego związek z zapaleniem jest ciągle dyskutowany. Istotne obniżenie objętości plamki żółtej w sSM po przebytym ON

wskazuje właśnie na takie neuronalne uszkodzenie po wcześniejszym zapaleniu nerwu wzrokowego. Różnice w konsekwencjach zapalenia nerwu wzrokowego, pod postacią większej aksonopatii w fSM lub uszkodzenia neuronalnego w sSM mogą wskazywać na inny mechanizm uszkodzenia siatkówki wywołanego zapaleniem w postaci rodzinnej i sporadycznej SM".

Są to bardzo istotne, świetnie sformułowane wnioski. Kandydatka przeprowadza świetną logiczną, dyskusję, świadczy ona o doskonałej znajomości zagadnienia.

Kandydatka podała w pracy informacje jakie leki otrzymywali badani chorzy z SM, ale nie analizowała ich ew. wpływu na badane parametry (wymagałoby to znacznie większej liczby chorych). Oczywiście interesujące byłyby wyniki takich badań.

Prezentowana praca jest nowoczesna, a znaczenie OCT w badaniu SM, a także innych schorzeń neurologicznych zostało przedstawione w wykładzie podczas Sesji Prezydenckiej Plenarnej Kongresu Amerykańskiej Akademii Neurologicznej w kwietniu br.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska lek. Moniki Grudzieckiej-Pyrek przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydatka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa spełnia warunki Rozporządzenia MNiSW z dnia 19.01.2018 *w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora* (Dz.U. 2018 poz. 261).

Wobec powyższego wnioskuję do na prośbę Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Moniki Grudzieckiej-Pyrek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii i Epileptologii
prof. dr hab. med. Urszula Fiszer
20.04.2021