

Akceptuję  


## **Recenzja**

**rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych**

**lek. med. Anny Jabłońskiej-Pawlak pt.**

### **OCENA PARAMETRÓW KLINICZNYCH I BADAŃ OBRAZOWYCH U CHORYCH Z NEUROPATIĄ NERWU WZROKOWEGO W PRZEBIEGU ORBITOPATII TARCZYCOWEJ**

Nadczynność tarczycy (GO) jest zaburzeniem endokrynologicznym, w którym tarczyca produkuje za dużo hormonów w stosunku do potrzeb organizmu. Jest jedną z najczęstszych chorób tego gruczołu – choruje na nią 1,6% kobiet (głównie w wieku 20-40 lat) i 0,14% mężczyzn. Szacuje się, że na nadczynność tarczycy zachoruje w ciągu całego życia co 60. kobieta. Jednym z objawów nadczynności tarczycy jest orbitopatia. W jej przebiegu dochodzi do zmian metabolizmu tkanek oczodołu, co objawia się zwiększeniem ich objętości (zarówno tłuszczu oczodołowego, tkanki łącznej, jak i mięśni poruszających gałką oczną). Oczodół otoczony sztywną kostną strukturą zostaje wypełniony się masami tkanek, które uciskają jego ściany i gałkę oczną, przemieszczając ją, do przodu w kierunku powiek powodując wytrzeszcz. Jednym z najpoważniejszych powikłań orbitopatii jest neuropatia (DON). Przyczyna jej rozwoju nie jest do końca poznana, ale uważa się, że ma ona podłoże immunologiczne. Choroba powoduje postępujące pogorszenie widzenia w tym widzenia barwnego.

Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej to bardzo rzadkie schorzenie i jej właściwa diagnostyka nie jest do końca ustalona. Na chwilę obecną wskazanie pojedynczego testu lub badania, które miałyby wysoką czułość i swoistość w potwierdzeniu lub wykluczeniu rozpoznania DON, najlepiej na wczesnym etapie choroby, wydaje się niemożliwe i pozostaje tematem dalszych poszukiwań naukowych. Zarówno wielośrodkowe badanie przeprowadzone jak i matematyczne próby stworzenia algorytmu diagnostycznego nie ustaliły „złotego standardu” w diagnostyce neuropatii. Dlatego też konieczne jest podjęcie dalszych badań, zogniskowanych na bardziej wnikliwej diagnostyce pozwalającej odpowiednio wcześniej wyłonić chorych z neuropatią i dać im szansę na szybkie wdrożenie leczenia.

Autorka pracy doktorskiej przyjęła następujące założenia swojej pracy:

1. Obraz kliniczny GO zmienia się w miarę upływu czasu i zależy m.in. od nasilenia procesu zapalnego w oczodole. Zaawansowanie upośledzenia funkcji wzrokowych w pewnym stopniu zależy od czasu trwania DON. Analiza parametrów klinicznych oraz wyników badań OCT i MRI u chorych z DON oraz ich porównanie między pacjentami z ostrym i przewlekłym DON może pomóc w poszukiwaniu parametrów kluczowych dla rozwoju, przebiegu i diagnostyki DON.
2. Kompresja nerwu wzrokowego, w zależności od lokalizacji, powoduje charakterystyczne ubytki w polu widzenia. Analiza pola widzenia pełni ważną rolę w diagnostyce DON, jednak w dostępnej literaturze brak jest jednolitej klasyfikacji ubytków w polu widzenia w przebiegu DON.
- 3 W przebiegu DON dochodzi do ścieńczenia warstwy włókien nerwowych oraz warstwy komórek zwojowych siatkówki. Ubytki te różnią się w poszczególnych sektorach okołotarczowych i sektorach siatkówki centralnej. Grubość poszczególnych warstw siatkówki można zmierzyć za pomocą OCT.

W oparciu o w/w założenia doktoranta przyjęła następujący cel główny pracy:

Ocena parametrów klinicznych, wpływu kompresji i naprężenia nerwu wzrokowego na zmiany w polu widzenia, najczęściej współwystępujących objawów radiologicznych oraz przydatności

optycznej koherentnej tomografii w diagnostyce neuropatii nerwu wzrokowego u pacjentów z postacią ostrą i przewlekłą neuropatii.

Autorka przyjęła również cele szczegółowe, którymi było:

1. Analiza i podsumowanie charakterystyki klinicznej pacjentów w momencie diagnozy DON.
  - A. Zestawienie charakterystyki demograficznej, przebiegu choroby tarczycy oraz potencjalnych czynników ryzyka zawartych w dokumentacji medycznej pacjentów.
  - B. Ocena przebiegu GO, aktywności choroby oraz zaawansowania zajęcia tkanek miękkich oczodołu.
  - C. Porównanie klinicznych cech DON w oczach z ostrą i przewlekłą postacią choroby.
2. Ocena wpływu kompresji i naprężenia nerwu wzrokowego na zmiany w polu widzenia w oczach z DON.
  - A. Określenie lokalizacji i rodzaju najczęściej występujących ubytków w polu widzenia.
  - B. Ocena możliwości adaptacji dostępnej klasyfikacji ubytków w polu widzenia opracowanej w badaniu Ocular Hypertension Study.
  - C. Określenie zdolności dyskryminacyjnej współczynnika MD dla diagnostyki DON.
3. Ocena najczęściej współwystępujących objawów radiologicznych DON w badaniu MRI.
  - A. Porównanie charakterystyki postaci ostrej i przewlekłej DON w badaniu MRI.
  - B. Określenie zdolności dyskryminacyjnej MI dla diagnostyki DON.
  - C. Ocena korelacji między analizowanymi parametrami radiologicznymi a klinicznymi objawami DON.

4. Ocena przydatności w diagnostyce DON analizy okołotarczowej grubości RNFL oraz grubości GCL+IPL mierzonej metodą OCT.
  - A. Stwierdzenie, w których sektorach okołotarczowych dochodzi do największego ścięczenia RNFL oraz w których sektorach siatkówki centralnej dochodzi do największego ścięczenia GCL+IPL oraz ustalenie czy pomiary grubości RNFL oraz GCL+IPL są przydatnymi parametrami do różnicowania pacjentów z ostrą i przewlekłą postacią choroby.
  - B. Określenie zdolności dyskryminacyjnej okołotarczowej grubości RNFL oraz grubości GCL+IPL dla diagnostyki DON.
  - C. Ocena korelacji między pomiarami grubości RNFL oraz grubości GCL+IPL a klinicznymi objawami DON.

Realizując te cele doktorantka dokonała retrospektywnej analizy wyników badań 42 pacjentów (29 kobiet, 13 mężczyzn) w wieku  $58,5 \pm 11,4$  lat, u których zdiagnozowano DON w okresie od kwietnia 2011 do grudnia 2018 roku. Pacjenci byli pod opieką Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenie poddano parametry demograficzne oraz dokonano charakterystyki najczęściej współwystępujących parametrów klinicznych. Przeanalizowano morfologię mroczków w polu widzenia oraz podjęto próbę adaptacji klasyfikacji OHTS (ang. Ocular Hypertension Treatment Study) do systematyzacji ich opisu. W badaniu rezonansu magnetycznego oczodołów analizowano obecność stłoczenia w szczycie oczodołu i naprężenia nerwu wzrokowego, indeks mięśniowy (ang. muscle index, MI), cechy stanu zapalnego tkanek oczodołu oraz obecność lub brak płynu w pochewce nerwu wzrokowego. W badaniu optycznej koherentnej tomografii oceniano grubość okołotarczowej warstwy włókien nerwowych (RNFL) oraz grubość warstwy komórek zwojowych i splotowatej wewnętrznej GCL+IPL). Do określenia zdolności predykcyjnej wybranych parametrów badań dodatkowych dla rozpoznania DON przeprowadzono analizę

krzywych ROC (ang. receiver operating characteristics), pola powierzchni pod krzywą ROC (ang. area under a receiver - operating characteristic curve), AUC (area under curve) oraz wyznaczono wartości indeksu Yudena. Dokonano analizy korelacji między wybranymi parametrami MRI i OCT a klinicznymi objawami DON.

Przeprowadzone badania przyniosły następujące wyniki:

DON zdiagnozowano w 64 oczach (22 pacjentów miało postać obuoczną choroby). Większość (88%) pacjentów leczyło się z powodu choroby Gravesa i Basedowa, przy czym 54% miało kolejny nawrót choroby. W przypadku 34 (81%) chorych rozpoznania DON zostało postawione w przeciągu 31 miesięcy od początku objawów GO. Blisko połowa (48%) chorych była wcześniej leczona glukokortykosteroidami (ang. glucocorticosteroids, GKS) z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO. U 64% chorych stwierdzono przynajmniej 2 czynniki ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego spośród palenie papierosów, dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie. W momencie diagnozy 94% oczu z DON miało cechy aktywnego stanu zapalnego (CAS>3). Brak ruchomości gałki ocznej (tzw. „zamrożony oczodół”) dotyczył 29% oczu z ostrym i 19% oczu z przewlekłym DON. Ostrość wzroku była obniżona w 89%> oczu z DON (średnia skorygowana ostrość wzroku do dali wynosiła  $0,53\pm 0,28$ ), w 62% oczu stwierdzono upośledzenie widzenia barw; obrzęk tarczy nerwu wzrokowego dotyczył 31%, a zblednięcie 9,4% oczu. Względne dośrodkowe zaburzenie odruchu źrenicznego na światło dotyczyło 17% oczu. Ubytki w polu widzenia były obecne we wszystkich oczach z DON i 53% oczu z GO bez DON. W oczach z DON jedna trzecia ubytków w polu widzenia była zlokalizowana w dolnej połowie pola widzenia, kolejne 36%> dotyczyło zarówno dolnej jak i górnej połowy pola widzenia. W klasyfikacji OHST ponad połowa (56%) ubytków miała charakter ubytków pęczkowych włókien nerwowych, 26%> stanowiły mroczki zaawansowane (rozproszone i całkowita utrata pola widzenia). Pozostałe 18% ubytków nie kwalifikowało się do wzorów opisanych w badaniu OHTS. Ubytki te były

zlokalizowane w centralnej części dolnej połowy pola widzenia, nie łączyły się z plamą ślepą ani z południkiem nosowym i nie przekraczały równika. Wartość AUC dla predykcji DON za pomocą średniego defektu czułości siatkówki (ang. Mean deviation, MD) wynosiła 0,884 ( $p < 0,001$ ). Na podstawie analizy krzywej ROC i wyznaczonego indeksu Youdena (0,68) optymalny punkt odcięcia dla MD wynosił 3,81 dB. Między oczami z ostrym i przewlekłym DON nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w parametrach MRI z wyjątkiem MI, który był istotnie statystycznie większy w oczach z ostrym DON w porównaniu do oczu z przewlekłym DON i oczu bez DON (odpowiednio:  $65,3 \pm 13,4$  vs  $55 \pm 6,5$   $p = 0,03$  oraz  $65,3 \pm 13,4$  vs  $48,5 \pm 10,1$ ,  $p < 0,001$ ). Wartość AUC dla diagnostyki DON na podstawie MI wynosiła 0,837 ( $p < 0,001$ ). Na podstawie analizy krzywej ROC i wyznaczonego indeksu Youdena (0,58) optymalny punkt odcięcia dla MI wynosił 60,39%. Wartość  $MI > 60,39\%$  dotyczyła 70,5% oczu z ostrym DON i 33% oczu z przewlekłym DON. Stłoczenie w szczycie oczodołu umiarkowanie korelowało z zaawansowaniem ubytków w polu widzenia wyrażonym współczynnikiem MD ( $\rho = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) oraz obecnością RAPD ( $\Phi = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ). MI umiarkowanie korelował z upośledzeniem widzenia barwnego ( $\eta = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ). Największe ścieńczenie okołotarczowej grubości RNFL stwierdzono w sektorze skroniowym w oczach z przewlekłym DON, ale wartości te nie różniły się istotnie statystycznie w stosunku do oczu z ostrym DON oraz do oczu z GO bez DON. Analiza krzywej ROC nie wykazała zdolności dyskryminacyjnej okołotarczowej grubości RNFL dla diagnostyki DON. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między okołotarczową grubością RNFL a klinicznymi objawami DON. W badaniu grubości kompleksu GCL+IPL stwierdzono istotne statystycznie ścieńczenie w sektorach górno-nosowym i dolno-nosowym w oczach z przewlekłym DON w stosunku do oczu z GO bez DON (odpowiednio  $p = 0,006$  i  $p = 0,002$ ). Istotne statystycznie ścieńczenie grubości GCL+IPL dotyczyło również wartości średnich ze wszystkich sektorów oraz wartości minimalnych w oczach z przewlekłym DON względem oczu z GO bez DON (odpowiednio  $p = 0,023$  i  $p = 0,015$ ) Wartości AUC były istotne statystycznie dla grubości

GCL+IPL średnich (AUC=0,675, p=0,011), minimalnych (AUC=0,707, p=0,002) oraz w sektorze górno-nosowym (AUC=0,701, p=0,002), dolno-nosowym (0,717, p=0,001) i dolnym (AUC=0,649, p=0,03). Wartości indeksu Youdena dla punktów odcięcia grubości GCL+IPL średnich, minimalnych oraz w sektorze górno-nosowym, dolno-nosowym i dolnym wahały się w zakresie 0,29-0,37. Stwierdzono pozytywną korelację między ostrością wzroku a grubością GCL+IPL średnią ze wszystkich sektorów, minimalną oraz w poszczególnych sektorach, przy czym najsilniejszy związek dotyczył sektora dolno-skroniowego ( $\rho=0,47$ ,  $p<0,01$ ). Stwierdzono również ujemną korelację między zaawansowaniem ubytków w polu widzenia wyrażoną współczynnikiem MD a grubością GCL+IPL w sektorze dolno-nosowym ( $\rho= -0,34$ ,  $p<0,05$ ).

Przeprowadzone badanie pozwoliło na postawienie poniższych wniosków:

1. Pacjenci w 6 dekadzie lub starsi z wysokim mianem TRAb, aktywną postacią GO i licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego są bardziej narażeni na rozwój DON. Zaburzenia mikrokrążenia i niedotlenienie nerwu wzrokowego może mieć kluczowe znaczenie w tej grupie chorych niezależnie od kompresji nerwu wzrokowego i zaopatrujących go naczyń i/ lub naprężenia nerwu wzrokowego.
2. Większość przypadków DON rozwija się w przeciągu pierwszych dwóch i pół roku od początku objawów GO, jednak do upośledzenia funkcji nerwu wzrokowego może dojść nawet po wielu latach, podczas kolejnego nawrotu GO. Szczególną opieką należy objąć pacjentów, u których obserwowana jest słaba reakcja na standardowe leczenie fazy aktywnej GO za pomocą GKS.
3. Znaczne zaburzenia ruchomości gałki ocznej, a zwłaszcza tzw. „zamrożony oczodół”, świadczą

o wysokim ryzyku kompresji nerwu wzrokowego przez powiększone mięśnie gałkoruchowe.

4. Obniżenie ostrości wzroku, upośledzenie widzenia barwnego oraz ubytki w polu widzenia (szczególnie zlokalizowane w dolnej połowie pola widzenia oraz o charakterze ubytków pęczkowych włókien nerwowych) stanowią najczęstszy zestaw objawów DON. RAPD i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, mimo że stanowią specyficzny objaw DON, występują relatywnie rzadko.

5. Większość mroczków w polu widzenia w oczach z DON ma charakter ubytków pęczkowych włókien nerwowych, najczęściej zlokalizowane są w dolnej połowie pola widzenia.

6. Klasyfikacja OHTS w ograniczonym stopniu pozwala opisać morfologię ubytków w DON. Zmiany w polu widzenia zlokalizowane w centralnej części dolnej połowy pola widzenia, które nie łączą się z plamą ślepą ani z południkiem nosowym i nie przekraczają równika wydają się być specyficzne dla DON.

7. Współczynnik MD charakteryzuje się wysoką trafnością w diagnozowaniu DON, jednak powinien być zawsze oceniany w kontekście innych objawów DON.

8. Ocena radiologiczna pełni ważną rolę w rozpoznaniu DON, zwłaszcza w wątpliwych diagnostycznie przypadkach. Radiologiczne objawy DON są obecne w większości oczu z klinicznie zdiagnozowanym DON, ale występują również w oczach, w których nawet w długoterminowej obserwacji nie stwierdzono upośledzenia funkcji wzrokowych.

9. Indeks mięśniowy jest czułym i swoistym narzędziem diagnostycznym, ale jego przydatność w oczach z przewlekłym DON jest ograniczona. W większości oczu z przewlekłym DON indeks



mięśniowy przyjmuje wartości poniżej wyznaczonego progu o największej czułości i swoistości.

10. Stopień stłoczenia w szczycie oczodołu oraz indeks mięśniowy pozytywnie korelują z klinicznym zaawansowaniem upośledzenia funkcji wzrokowych w przebiegu DON. Stłoczenie w szczycie oczodołu w umiarkowanym stopniu koreluje z obecnością RAPD oraz zaawansowaniem ubytków w polu widzenia wyrażonych współczynnikiem MD. Indeks mięśniowy w niewielkim stopniu koreluje w upośledzeniu widzenia barwnego.

11. Badanie OCT pozwala na ocenę zaawansowania uszkodzenia komórek zwojowych w przebiegu DON. Regionem najbardziej wrażliwym na uszkodzenia jest pęczek plamkowo-tarczowy.

12. Największą trafność diagnostyczną i wysoką czułość w różnicowaniu oczu z DON od oczu z GO bez DON uzyskano dla grubości GCL+IPL w sektorze dolno-nosowym. Pomiarów charakteryzują się jednak niską specyficznością.

13. Ocena zaawansowania DON za pomocą OCT jest badaniem ważnym i komplementarnym do oceny klinicznej. Analiza grubości GCL+IPL odzwierciedla kliniczne zaawansowanie neuropatii.

Praca doktorska zaczyna się bardzo szczegółowym opisem neuropatii nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej napisanej w oparciu o bardzo bogate piśmiennictwo (174 pozycje). Doktorantka omówiła definicję, epidemiologię, czynniki ryzyka, patogenezę, naturalny przebieg, objawy, diagnostykę i leczenie orbitopatii tarczycowej i neuropatii w jej przebiegu. Szczególnie dokładnie omówiono diagnostyki neuropatii. Wstęp został napisany bardzo zwięźle, ale równocześnie wyczerpująco, omawiając całe zagadnienie w oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa światowego. Ta część pracy świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnienia,

któremu poświęcona jest praca doktorska, jak również piśmiennictwa w tym zakresie, także najnowszego. Rekrutacja pacjentów i pozyskiwanie danych była prawidłowa. Również dobór metod diagnostycznych do oceny neuropatii u tych pacjentów oraz przeprowadzona analiza statystyczna nie budzi zastrzeżeń. Doktorantka bardzo szczegółowo omówiła uzyskane wyniki ilustrując je licznymi rycinami i tabelami. Ze względu na wielość uzyskanych wyników na zakończenie tej części rozprawy autorka napisała ich podsumowanie. W dyskusji doktorantka przedstawiła charakterystykę kliniczną badanej grupy pacjentów, omówiła ocenę wpływu kompresji i naprężenia nerwu wzrokowego na zmiany w polu widzenia, opisała obraz neuropatii nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej w badaniu rezonansu magnetycznego oraz omówiła zmiany w badaniach w optycznej koherentnej tomografii. Otrzymane wyniki w każdym z tych zagadnień doktorantka przedyskutowała w oparciu o dane z piśmiennictwa. Wnioski z pracy wynikają z otrzymanych wyników. Wszystkie założone cele pracy, zarówno główny jak i szczegółowe, znajdują swoje odzwierciedlenie we wnioskach. Praca zakończona jest spisem piśmiennictwa (174 pozycje), który przemawia za dobrą znajomością całości zagadnienia przez doktorantkę.

Praca doktorska lek. med. Anny Jabłońskiej-Pawlak jest napisana bardzo przejrzysto, bardzo poprawnie językowo.

Praca doktorska lek. med. Anny Jabłońskiej-Pawlak dotyczy problemu, który nie jest do końca poznany i jest przedmiotem dyskusji odnośnie znaczenia różnych metod diagnostycznych w rozpoznaniu i przebiegu klinicznym neuropatii w przebiegu orbitopatii tarczycowej. Zagadnieniu temu poświęcone jest niewiele doniesień w piśmiennictwie światowym. Dlatego też niniejsza praca doktorska porusza ważny z diagnostycznego punktu widzenia problem naukowy, szczególnie, że jak do tej pory nie był on tematem wielu publikacji naukowych. Wnioski jakie wynikają z tych prac pozwolą na lepsze rozpoznanie i leczenie neuropatii w przebiegu orbitopatii tarczycowej.

Praca doktorska lek. med. Anny Jabłońskiej-Pawlak pt: „Ocena parametrów klinicznych i badań obrazowych u chorych z neuropatią nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej”. W mojej ocenie rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.) W związku z tym chciałbym przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Jabłońskiej-Pawlak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr n. med. Marek E. Prost



Klinika Okulistyczna

Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie

