



Dr hab. n. med. Sławomir Teper  
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach  
Ul. Panewnicka 65  
40-760 Katowice

Katowice, 1 sierpnia 2023 r.

*Diada*  
*Małgorzata*  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

### Recenzja

Pracy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Małgorzaty Mimier-Janczak

**ANGIOGRAFIA OCT W OCENIE GĘSTOŚCI MIKROKRAŻENIA SIATKÓWKI U  
PACJENTÓW Z UKŁADOWYM TOCZNIEM RUMIENIOWATYM**

**Promotor: dr hab. n. med. Radosław Kaczmarek, profesor UMW**

Toczeń rumieniowaty układowy (Systemic Lupus Erythematosus – SLE) jest chorobą autoimmunologiczną o złożonym obrazie klinicznym, a w jej wieloczynnikowych mechanizmach patogenetycznych nadal pozostaje wiele niejasności. Tym bardziej zatem próba poznania i zrozumienia SLE w kontekście okulistycznym jest ważnym tematem. Doktorantka skupiła się na nowoczesnej metodzie analizy naczyń siatkówki, jaką jest angiografia optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography angiography, OCTA).

Przedstawiona do oceny praca ma 62 strony i zawiera spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, bibliografię oraz załączniki – zgodę komisji bioetycznej, życiorys, dorobek naukowy i oświadczenia współautorów. Natomiast sama treść rozprawy jest podzielona na następujące rozdziały – wstęp, cel pracy, materiał i metody, publikacje, podsumowanie wyników i wnioski.

Na cykl publikacji składają się trzy prace oryginalne napisane w języku angielskim i opublikowane w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania:

1. Optical Coherence Tomography Angiography as a New Tool for Evaluation of the Subclinical Retinal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus—A Review. Małgorzata Mimier-Janczak, Dorota Kaczmarek, Dawid Janczak, Radosław Kaczmarek. J. Clin. Med. 2021, 10, 2887. IF: 4,964 Pkt. MEiN: 140
2. Evaluation of Subclinical Retinal Disease in Patients Affected by Systemic Lupus Erythematosus with No Evidence of Ocular Involvement—An Optical Coherence Tomography Angiography Original Study. Małgorzata Mimier-Janczak, Dorota Kaczmarek, Krzysztof Proc, Marta Misiuk-Hojo, Radosław Kaczmarek. J. Clin. Med. 2022, 11, 7417. IF: 4,964. Pkt. MEiN: 140
3. Subclinical Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus Patients—Optical Coherence Tomography Study. Małgorzata Mimier-Janczak, Dorota Kaczmarek, Krzysztof Proc, Marta Misiuk-Hojo, Radosław Kaczmarek. Reumatologia 2023; 61, 2. Pkt. MEiN: 70

Doktorantka jest głównym autorem wszystkich wymienionych prac, ich łączny współczynnik oddziaływania wynosi 9,928 oraz 350 pkt. ministerialnych, co samo w sobie wskazuje na dużą wartość naukową przedstawionej do oceny dysertacji. Łącznie Doktorantka jest pierwszym autorem pięciu prac naukowych i współautorem jeszcze czternastu, co świadczy o szerszych zainteresowaniach i zaangażowaniu w rozwój Kliniki Okulistyki Uniwersytetu im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Należy to jednoznacznie docenić. Aktywność tą uzupełnia czynny udział w zjazdach okulistycznych, a wśród streszczeń nie brakuje tytułów budzących zainteresowanie także polotem nazewnictwa (vide „Jak okuliści wywołali II wojnę...”).

W krótkim dwustronicowym wstępie Doktorantka omówiła najważniejsze fakty dotyczące zmian siatkówkowych w SLE. Ponadto przedstawiła informacje dotyczące OCT i OCTA. Wydaje się, że obecnie stopniowo akronim OCTA wypiera uprzedni termin angio-OCT, ale w trakcie prowadzenia prac przez doktorantkę był częściej używany, co widać także w tekście pracy. Skrótowe informacje często nie pozwalają na precyzyjne wyrażenie faktów. Gdy Doktorantka pisze o połączeniu OCT z angiografią, jest to właśnie taki skrót myślowy, który sugeruje połączenie w jednym urządzeniu dwóch zupełnie różnych metod obrazowania. W istocie jest to przede wszystkim modyfikacja programowa z wykorzystaniem innych algorytmów niż w przekrojach B. Wbrew temu, co Doktorantka zdaje się zaznaczać w tekście rozprawy, najczęściej

w OCTA nie wykorzystuje się światła laserowego, ale częściowo (a nie w pełni) spójne światło pochodzące z diod superluminescencyjnych. Urządzenia z laserem strojonym stanowią obecnie tylko jedną z opcji dostępnych na rynku. Z takiego właśnie aparatu korzystano w prowadzonych badaniach, czym można tłumaczyć tą nieścisłość. Tym bardziej, że prawidłowy opis technologii OCTA ujęto w pracy poglądowej z cyklu. Wstęp jest bardzo krótki, ale może warto było wspomnieć o podstawowej wadzie OCTA w chorobach zapalnych siatkówki – braku uwidocznienia przepuszczalności naczyń, który w angiografii fluoresceinowej manifestuje się przeciekami kontrastu.

Główny cel pracy Doktorantka określiła jako ocenę przydatności angiografii OCT, przy użyciu parametrów: gęstości naczyń (vessel density – VD) oraz strefy awaskularnej dołka (foveal avascular zone – FAZ), do diagnostyki zaburzeń unaczynienia siatkówki u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym bez objawów retinopatii w badaniu dna oka oraz bez obniżenia ostrości wzroku.

Cel ten następnie uszczegółowiła w sześciu podpunktach:

1. Podsumowanie dostępnej wiedzy oraz identyfikacja luk w dotychczas opublikowanych pracach naukowych na temat zastosowania Angio-OCT u asymptomatycznych okulistycznie pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym.
2. Określenie gęstości mikrokrążenia siatkówki w Angio-OCT z podziałem na strefy u pacjentów bez objawów retinopatii.
3. Ocena związku między unaczynieniem siatkówki a aktywnością SLE (za pomocą skali SLEDAI), wskaźnikiem uszkodzenia (za pomocą skali SLICC/ACR DI), zajęciem nerek oraz OUN, skumulowaną dawką hydroksychlorochiny (HCQ) i chlorochiny (CQ).
4. Określenie grubości poszczególnych warstw siatkówki w OCT u pacjentów bez objawów retinopatii.
5. Ocena związku między grubością warstw siatkówki a aktywnością SLE (za pomocą skali SLEDAI), wskaźnikiem uszkodzenia (za pomocą skali SLICC/ACR DI), zajęciem nerek oraz OUN, skumulowaną dawką hydroksychlorochiny (HCQ) i chlorochiny (CQ).
6. Ocena przydatności OCT bez funkcji angiografii u pacjentów ze SLE bez objawów retinopatii w badaniu dna oka w lampie szczelinowej oraz bez obniżenia ostrości wzroku.

Pierwsza praca z cyklu publikacji zatytułowana “Optical Coherence Tomography Angiography as a New Tool for Evaluation of the Subclinical Retinal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus—A Review” (Sci Rep. 2021 Jul 23;11(1):15106) jest pracą

poglądową, która stanowi wstęp i przegląd literatury prowadzące do sprecyzowania własnych celów badawczych. Pod względem treści jest bogatym rozwinięciem informacji zawartych we wstępie dysertacji. Również w tej pracy pojawiają się drobne nieścisłości dotyczące technologii OCT. Trójwymiarowe przekroje OCTA nie tyle są dzielone na poszczególne składowe angiogramy, co raczej obraz 3D jest wynikiem algorytmicznego połączenia danych. Używając stosunkowo wąskich kryteriów Autorzy wyszukali w bazie PubMed zaledwie 7 publikacji na temat subklinicznych zmian siatkówkowych w SLE, co świadczy o wyborze mało poznanego tematu. Zwraca także uwagę niewielka liczba pacjentów biorących udział w tych badaniach, grupa Doktorantki jest w tym porównaniu jedną z większych. W pracy poglądowej natomiast, zgodnie ze słowami samej Doktorantki, określono „luki w dotychczas opublikowanych badaniach, które polegały na nieobliczaniu skumulowanej dawki HCQ, braku podziału pacjentów ze względu na czas trwania leczenia HCQ, nieobliczaniu indeksów aktywności SLE”. W analizowanych pracach wykazano zmniejszenie gęstości naczyń spłotu powierzchniowego u pacjentów z rozpoznaniem SLE bez cech retinopatii oraz bez obniżenia ostrości wzroku w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.

W pierwszej pracy oryginalnej (*Evaluation of Subclinical Retinal Disease in Patients Affected by Systemic Lupus Erythematosus with No Evidence of Ocular Involvement—An Optical Coherence Tomography Angiography Original Study*. Małgorzata Mimier-Janczak, Dorota Kaczmarek, Krzysztof Proc, Marta Misiuk-Hojło, Radosław Kaczmarek. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 7417.) pozyskano dane od 33 pacjentów w grupie badanej i 31 w grupie kontrolnej, przy czym jakość skanowania nie pozwoliła uwzględnić wszystkich w dalszym opracowaniu, co jest typowe dla tej metody obrazowania. Dane z obu oczu uśredniono przed dalszą analizą zakładając, że wpływ choroby powinien się zaznaczyć podobnie. Intencją jest w tym wypadku zwiększenie wiarygodności, choć można również założyć, że niekoniecznie uzyska się zakładany efekt. Warto sprawdzić czy na przykład większe w danej podgrupie ewentualne różnice pomiędzy oczami nie wynikają właśnie z rozpoczynającego się etapu retinopatii lub stanowią niezależny czynnik ryzyka jej rozwoju. Obliczenie wielkości strefy beznaczyniowej jest utrudnione w aparacie Topcon koniecznością eksportu danych i analizy w odrębnym oprogramowaniu. W tabelach dotyczących poszczególnych parametrów OCTA brakuje jednostek – strefa FAZ była kalkulowana z obrazu uzyskanego z obszaru skanowania 6x6 mm (dla oczu normowzrocznych), który można wyeksportować do pliku bitmapowego – kwadratu o boku 320 pikseli. Można wnosić, że dane są prezentowane w milimetrach kwadratowych. Strefa FAZ może być obrysowana zarówno w splocie powierzchniowym, jak i głębokim. Wybór spłotu powierzchniowego jest oczywisty – zwykle jest lepiej widoczny. Jednak w przypadku mikroangiopatii częściej dla chorób zapalnych można

spodziewać się istotniejszych zmian w splocie głębokim, podobnie jak ma to miejsce w retinopatii cukrzycowej. Być może warto ponownie przeanalizować dane pod tym kątem. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę potwierdzają zmiany obserwowane przez innych badaczy. Przy czym „redukcja” strefy FAZ w grupie SLE wzbudza zainteresowanie, ponieważ to powiększająca się strefa pozbawiona naczyń jest zwykle problemem powiązanim z uszkodzeniem mikrokrążenia. Czy oznacza to, że pacjenci z SLE mają wyjściowo bardziej rozbudowaną sieć naczyniową w plamce? W retinopatii cukrzycowej powiększenie strefy FAZ jest jedną z pierwszych oznak rozpoczynającego się niedokrwienia. Tym bardziej warto przyjrzeć się spłotowi głębokiemu. Jeżeli uwzględnimy zmniejszenie gęstości naczyń, które Doktorantka odnotowuje w swoich wynikach i którego można się intuicyjnie spodziewać, można by oczekiwać także zwiększenia FAZ, zwłaszcza w zakresie mniejszych naczyń położonych głębiej w siatkówce. Analiza podgrup liczących bardzo niewielu pacjentów przyjmujących konkretne leki jest z założenia mało wiarygodna, ale oczywiście należało podjąć jej próbę. Wielość pozyskiwanych parametrów stwarza ryzyko, że wyniki na granicy znamienności są po prostu przypadkowe i wymagają badań na większej populacji. Potwierdzono także większą redukcję gęstości naczyń u osób z zajęciem nerek, co prawdopodobnie mogłoby być wykorzystane jako nefrologiczne ostrzeżenie zawarte w badaniu okulistycznym.

Trzecia praca została opublikowana w Reumatologii i dotyczy OCT. W przeciwieństwie do OCTA nie odnotowano tu znaczących różnic między grupą badaną a kontrolną. Trudno było oczekiwać zmian w morfologii siatkówki, zważywszy że choroba miała być w siatkówkowym stadium przedklinicznym, jednak bogaty zestaw parametrów ilościowych kalkulowanych przez oprogramowanie aparatów OCT pozwalał mieć nadzieję na uzyskanie znamiennych wyników np. dotyczących grubości lub objętości całej siatkówki, co było już publikowane wcześniej i wspomniane w dyskusji. Również fakt, że cała grupa badana była leczona hydroksychlorochiną mógł mieć istotne znaczenie. Wykazano, że wieloletnia choroba przyczynia się do zmniejszenia grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie dolnym. Jest to ważna informacja, która może wskazywać na potencjalnie powiązane czynniki np. z jaskrą otwartego kąta, która również rozpoczyna się w tym samym kwadrancie u większości pacjentów. Czy w przypadku SLE rolę odgrywają mikrozawały, które to przypuszczenie Doktorantka cytuje w tekście – jest na razie wstępną hipotezą. Autorzy zwracają uwagę także na grupę chorób neurodegeneracyjnych, jednak w tym wypadku ścieńczenia są odnotowywane w różnych kwadrantach, istnieje duża niespójność pomiędzy różnymi publikacjami. Drobną uwagę dotyczy ryciny przedstawiającej przekrój OCT z zaznaczonymi warstwami siatkówki – strefę elipsoidalną oznaczono w nawiasie

jako złącze IS/OS – sugeruje to tożsamość obu określeń, podczas gdy drugie jest błędne i było niewłaściwie stosowane przez wiele lat.

W zakresie metodologii należy uzupełnić informacje zawarte w pracach o sposób naboru do grupy badanej i kontrolnej. Wybór, często niezamierzony, specyficznej grupy pacjentów jest czynnikiem zaburzającym wyniki. Można się domyślać, że nabór do grupy badanej był konsekwentny i dotyczył wszystkich pacjentów Kliniki Reumatologii. Sugestią na przyszłość może być także dołączanie do prac tabeli lub zestawienia z prezentacją kryteriów naboru do grupy badanej i kontrolnej.

W dyskusjach wszystkich trzech prac Doktorantka sprawnie posługiwała się literaturą tematu do komentowania własnych wyników, głęboko poznała badane zagadnienie oraz potrafiła zauważyć zalety i wady dotychczasowego ujęcia tematu.

W jednostronicowym rozdziale „Podsumowanie wyników” Doktorantka ujęła najważniejsze wyniki. Rozpoczęcie tego rozdziału od słów: „W niniejszej pracy poglądowej” jest błędem stylistycznym, trudno nazwać dysertację doktorską pracą poglądową.

Podsumowaniem zawartych w dysertacji manuskryptów są następujące wnioski:

1. Angiografia OCT jest obiecującą metodą diagnostyczną do bezinwazyjnej oceny zaburzeń unaczynienia siatkówki u pacjentów ze SLE.
2. Kontynuacja badań z większą ilością pacjentów jest kluczowa do określenia jak wdrożyć wyniki powyższych badań w opiekę nad pacjentem
3. Zmniejszenie gęstości naczyń siatkówki może być uważane za wczesny marker retinopatii w przebiegu SLE
4. Wyniki uzyskane za pomocą Angio-OCT mogą być dobrym wskaźnikiem rokowania SLE
5. Hydroksychlorochina może pełnić funkcję ochronną dla mikrokrążenia siatkówki.
6. Angio-OCT może przyczynić się do wczesnej diagnozy i monitorowania progresji retinopatii w przebiegu SLE.
7. U pacjentów ze SLE i bez retinopatii zmiany w mikrostrukturze siatkówki nie są widoczne w OCT.
8. OCT bez funkcji angiografii jest mniej czułe niż Angio-OCT w wykrywaniu subklinicznych uszkodzeń siatkówki u pacjentów ze SLE.

Dobrą praktyką w konstruowaniu dysertacji doktorskich jest odpowiedź we wnioskach na tezy zawarte w celach. W przeciwnym razie można odnieść wrażenie pewnej przypadkowości wniosków. Nawet jeżeli w pewnych zakresach nie udało się wykazać znamienności, jest to ważna

informacja. W celach uwypuklała się chęć, by ująć jak najszerszej ogólnoustrojowy aspekt choroby, mierzony za pomocą odpowiednich skal. Tymczasem w we wnioskach ten temat został całkowicie pominięty.

Praca ma wymiar praktyczny. Poszukiwanie czynników, które mogą przyczynić się do wczesnego wykrywania zmian w siatkówce, co może sugerować konieczność bardziej agresywnego leczenia, jest jednym z wyzwań na pograniczu reumatologii i okulistyki. Doktorantka wyraża żal w pracy pogładowej, że OCTA w chorobach układowych jest wykorzystywane zbyt rzadko. Wynika to często z ograniczonej wiedzy, sprzecznych wyników i małej praktycznej przydatności uzyskiwanych danych. Wierzę, że praca Doktorantki przyczyni się do rozpowszechnienia wiedzy o takiej potencjalnej przydatności. Jednocześnie warto przypomnieć, że użyteczność naukowa często nie ma bezpośredniego przełożenia na użyteczność kliniczną. Wykazanie zmian statystycznych dla całej populacji chorych nie oznacza automatycznie, że dysponujemy czynnikami prognostycznymi o wystarczającej mocy, by zastosować je u konkretnego pacjenta.

Rozprawa doktorska jest bardzo przejrzysta, spójnie i poprawnie napisana, oparta na właściwej metodologii i zawiera wszystkie niezbędne informacje, które pozwalają także zobaczyć zakres pracy Doktorantki i jej zasadniczy wkład w kolejne publikacje z cyklu, co jest poparte oświadczeniami współautorów.

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarki Małgorzaty Mimier-Janczak jest jednoznacznie pozytywna. Spełnia ona 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 z późniejszymi zmianami (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarki Małgorzaty Mimier-Janczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy.

Stanisław Jędrzejko 01.08.2023

1. The first part of the document is a letter from the Secretary of the State to the Governor, dated 10th March 1875. It contains a report on the progress of the work done during the year 1874.

2. The second part of the document is a report on the progress of the work done during the year 1874, prepared by the Secretary of the State. It contains a detailed account of the work done in each of the departments of the Government, and of the progress of the various public works and improvements.

3. The third part of the document is a report on the progress of the work done during the year 1874, prepared by the Secretary of the State. It contains a detailed account of the work done in each of the departments of the Government, and of the progress of the various public works and improvements.

James M. Smith