

Dr hab. n. med. Joanna Nazim  
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków 13.11.2018

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**lekarza medycyny Krzysztofa Jeziornego p.t. „Poszukiwanie wczesnych markerów ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu na podstawie badań obrazowych u dzieci z kwasica ketonową w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1”, wykonanej w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem dr hab. n. med. Agnieszki Zmysłowskiej**

Cukrzyca typu 1 należy do najczęstszych chorób przewlekłych wieku rozwojowego. Badania epidemiologiczne wskazują na stały wzrost zapadalności na cukrzycę na świecie, w Polsce - niemal pięciokrotny w okresie ostatnich kilkunastu lat. Pomimo charakterystycznych i łatwych do identyfikacji wczesnych objawów klinicznych cukrzycy co najmniej 25% osób w momencie rozpoznania choroby prezentuje objawy kliniczne cukrzycowej kwasicy ketonowej o różnym stopniu nasilenia aż do rozwoju śpiączki cukrzycowej włącznie. Ciężka kwasica ketonowa jest stanem zagrożenia życia a jej najgroźniejszym powikłaniem, obarczonym wysokim ryzykiem zgonu bądź trwałych następstw neurologicznych jest obrzęk mózgu. Rozwojowi obrzęku mózgu, na który narażone są przede wszystkim młodsze dzieci, sprzyja też nieumiejętne postępowanie terapeutyczne. Stąd zasadnicze znaczenie ma wykrywanie obrzęku mózgu we wczesnej, subklinicznej fazie jego rozwoju, a przede wszystkim identyfikacja chorych zagrożonych wystąpieniem obrzęku mózgu. Stosowane w praktyce klinicznej radiologiczne metody neuroobrazowania nie zawsze są szybko osiągalne, wymagają transportu pacjenta, sedacji w przypadku młodszych dzieci i narażają chorych na działanie promieniowania jonizującego. Istnieje więc potrzeba opracowania łatwo dostępnych, nieinwazyjnych metod oceny ryzyka rozwoju obrzęku mózgu. Parametry możliwe do oceny za pomocą badań stosowanych w okulistyce, takich jak USG przezgałkowe, pachymetria i optyczna tomografia koherentna (OCT), które wykorzystuje się w monitorowaniu wzmożonego

ciśnienia śródczaszkowego, mogą okazać się przydatne w ocenie ryzyka rozwoju obrzęku mózgu u chorych z cukrzycową kwasicą ketonową.

Podjęcie przez lek. med. Krzysztofa Jeziornego tematu wczesnej identyfikacji zagrożenia rozwojem obrzęku mózgu w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej u młodocianych chorych jest jak najbardziej uzasadnione.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 106 stron tekstu, zilustrowanego 18 rycinami oraz uzupełnionego 12 tabelami. Podzielona jest na 8 rozdziałów, na które składa się: wstęp oparty na przeglądzie literatury, sprecyzowanie celów badawczych, charakterystyka grupy badanej i stosowanych metod badawczych, prezentacja wyników, dyskusja oraz wnioski. Całość rozprawy uzupełnia streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, lista 141 pozycji piśmiennictwa oraz wykaz stosowanych skrótów.

We wprowadzeniu liczącym 20 stron doktorant bardzo szczegółowo w 5 podrozdziałach przedstawił informacje na temat epidemiologii, etiopatogenezy i manifestacji klinicznej cukrzycy w wieku rozwojowym ze szczególnym uwzględnieniem kwasicy ketonowej i jej najgroźniejszego powikłania jakim jest obrzęk mózgu. Podsumował aktualne poglądy na temat patomechanizmu i czynników ryzyka rozwoju obrzęku mózgu, omówił kryteria diagnostyczne i leczenie. Ostatni podrozdział Doktorant poświęcił nowym metodom obrazowania zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego, które mogłyby znaleźć zastosowanie w ocenie ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Sposób przedstawienia zagadnień we wprowadzeniu do rozprawy świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do pracy badawczej oraz o znajomości podjętej tematyki.

W kolejnej części rozprawy Autor sformułował główny cel pracy, którym była ocena wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego (ONSD), wskaźnika grubości włókien nerwów wzrokowych (RNFL) i parametrów grubości siatkówki oka oraz wskaźnika grubości rogowki (CCT) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w porównaniu do grupy odniesienia dzieci dłużej chorujących na cukrzycę typu 1 oraz grupy kontrolnej dzieci zdrowych, a także analiza zależności pomiędzy wartościami tych wskaźników i parametrami przebiegu klinicznego i stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Następnie Doktorant opisał badane grupy i zastosowane metody oraz analizę statystyczną. Do udziału w badaniu zakwalifikowano 50 pacjentów w wieku 5-18 lat hospitalizowanych w pediatrycznym ośrodku diabetologicznym z powodu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1. Grupę odniesienia stanowiło 54 dzieci w wieku 8-18 lat z cukrzycą trwającą co najmniej 2 lata, a grupę kontrolną - 40 zdrowych dzieci z prawidłową tolerancją glukozy.

We wszystkich grupach Doktorant wykonał badania obrazowe (przezgałkowe badanie USG, pachymetrię oraz badanie OCT), przy czym w grupie badanej zostały one zrealizowane dwukrotnie: w momencie rozpoznania cukrzycy oraz po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych. Wyniki badań obrazowych Autor porównał z wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W rozdziale poświęconym wynikom badań Doktorant przedstawił wartości pomiarów wybranych wskaźników morfologii gałki ocznej. U pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 zaobserwował znamienne wyższe wartości wskaźnika grubości rogówki w badaniu pachymetrycznym i wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego (ONSD) w USG przezgałkowym w momencie ujawnienia choroby w porównaniu do wyników uzyskanych po ustąpieniu zaburzeń metabolicznych. Ponadto, u pacjentów z kwasicą ketonową w momencie rozpoznania cukrzycy Autor stwierdził znamienne wyższe wartości wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego (ONSD) w porównaniu do chorych bez zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Podobną różnicę wykazał w odniesieniu do wskaźnika grubości rogówki, ale nie była ona statystycznie istotna. Różnice w zakresie obydwu parametrów zanikały po 48 godzinach wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Wartość wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego ONSD korelowała ujemnie z parametrami biochemicznymi określającymi ciężkość kwasicy ketonowej: z wartością pH krwi ( $r=-0,64$ ;  $p<0,001$ ), niedoborem zasad ( $r=-0,54$ ;  $p<0,001$ ) i stężeniem wodorowęglanów ( $r=-0,50$ ;  $p<0,001$ ) oraz ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla. Doktorant zaobserwował także tendencję do występowania dodatniej korelacji pomiędzy wartością wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego a stężeniem sodu w surowicy ( $r=0,26$ ;  $p=0,073$ ). Wartość wskaźnika grubości rogówki korelowała znamienne jedynie z ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla. Moim zdaniem do analizy można by jeszcze włączyć wartości pomiarów saturacji krwi, zważywszy że spadek saturacji jest jednym z wczesnych objawów zagrażającego obrzęku mózgu.

Parametry grubości siatkówki i nerwów wzrokowych oceniane w badaniu OCT nie uległy istotnym zmianom po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych obecnych w momencie rozpoznania cukrzycy, jakkolwiek stwierdzono statystycznie istotną różnicę średniej grubości siatkówki i całkowitej objętości siatkówki pomiędzy podgrupami chorych z cukrzycową kwasicą ketonową i bez kwasicy.

Dla analizowanych parametrów pochodzących z przeprowadzonych badań obrazowych Doktorant ocenił ponadto krzywe ROC i pole pod wykresem krzywej ROC celem wyznaczenia wartości progowej o maksymalnej czułości i specyficzności dla przewidywania ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu dzieląc pacjentów na: obarczonych większym ryzykiem obrzęku mózgu chorych w kwasicy ketonowej i chorych bez kwasicy ketonowej z mniejszym ryzykiem obrzęku mózgu. W przypadku wskaźnika grubości rogówki, pole pod krzywą wynosiło 0,64 (95%CI 0,5-0,78). Czułość i specyficzność modelu były równe odpowiednio: 63,2% i 70,5% ( $p=0,048$ ). W przypadku wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego, pole pod krzywą ROC wynosiło 0,91 (95%CI 0,85-0,98), przy czułości i swoistości odpowiednio: 83,3% i 87,8% ( $p<0,0001$ ). Stwierdzenie wymiaru wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego powyżej 0.462 cm może wskazywać na zwiększone ryzyko obrzęku mózgu i potrzebę modyfikacji leczenia i wcześniejszego wdrożenia terapii przeciwobrzękowej. Nie uzyskano istotnych wartości predykcyjnych zarówno dla wskaźnika grubości włókien nerwów wzrokowych, jak i dla pozostałych parametrów siatkówki oka ocenianych w badaniu OCT ( $p>0,09$ ).

W dyskusji Doktorant szeroko i szczegółowo omówił wyniki badań własnych porównując je do opublikowanych w piśmiennictwie. Autor starannie dobrał literaturę, która obejmuje zarówno prace polskie jak i anglojęzyczne, 50% prac pochodzi z ostatnich pięciu lat. Wyjaśniając uzyskane wyniki doktorant wykazał się umiejętnością wnioskowania i krytycznej interpretacji cytowanej literatury.

Autor kończy pracę formułując sześć wniosków podsumowujących wyniki badań. Uzyskane przez Doktoranta wyniki mają istotny aspekt kliniczny. Pozwoliły one na wyznaczenie wartości progowych dla średnicy pochewek nerwu wzrokowego i centralnej grubości rogówki, które mogą mieć zastosowanie w przewidywaniu zwiększonego ryzyka obrzęku mózgu u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 i kwasicą ketonową. Szczególnie USG przezgałkowe jako badanie szeroko dostępne, nieinwazyjne, możliwe do przeprowadzenia przy łóżku pacjenta w ciężkim stanie, niewymagające specjalnego przygotowania chorego mogłoby, jak sugeruje Autor, zostać włączone do schematu diagnostyczno-terapeutycznego cukrzycowej kwasicy ketonowej.

W opracowaniu Doktorant popełnił drobne błędy redakcyjne i stylistyczne. W podrozdziale 4.2 opisywane parametry osobnicze to m.in. BMI SDS a w odpowiednich tabelach BMI wyrażone jest w centylach. W podrozdziale 6.2 opisano dodatnią korelację wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego z  $pCO_2$  podczas gdy rycina i wartość współczynnika  $r$  wskazują na korelację ujemną. W podrozdziale 6.3 podano błędne numery tabel w tekście. W

spisie piśmiennictwa dwukrotnie pojawia się ta sama pozycja (numer 91 i 93). Brak jest jednolitego systemu identyfikacji cytowanego piśmiennictwa – w przypadku większości pozycji autor podaje identyfikator cyfrowy DOI, w niektórych pozycjach podany jest z kolei wolumin i strony a w przypadku niektórych pozycji brak jest szczegółowej identyfikacji – autor podaje tylko rok publikacji i nazwę czasopisma

Powyższe uwagi do pracy nie umniejszają rzetelnego przygotowania się Doktoranta do przeprowadzenia badań. Zaprezentowana przez autora wnikliwość w opracowaniu danych oraz sposób omówienia wyników w dyskusji świadczą o umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych.

W mojej opinii jako recenzenta, omawiana rozprawa spełnia warunki wynikające z odpowiednich przepisów dotyczących wymagań stawianych rozprawom doktorskim. Na tej podstawie przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy doktorskiej lek. med. Krzysztofa Jeziornego p.t. „Poszukiwanie wczesnych markerów ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu na podstawie badań obrazowych u dzieci z kwasicą ketonową w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1” i dopuszczenie Kandydata do kolejnych etapów przewodu doktorskiego. **Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy, która wnosi istotny wkład** w opracowanie metod identyfikujących zagrożenie rozwojem obrzęku mózgu w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej u dzieci.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Joanna Krawiec".