Ocena pracy doktorskiej *lek. dent. Aleksandry Szantyr pt.:* *„Pourazowa neuropatia nerwu wzrokowego w materiale Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS CM UJ w Krakowie"*

Pourazowa neuropatia nerwu wzrokowego (PNNW) jest jednym z najcięższych rozpoznań w traumatologii części twarzowej czaszki. Stanowi prawdziwe wyzwanie diagnostyczno-lecznicze dla wielu specjalizacji, w tym w szczególności dla chirurgii szczękowo-twarzowej, okulistyki oraz neurologii. Tym bardziej, że dotychczas nie wypracowano uniwersalnego algorytmu diagnostyki, a w szczególności leczenia PNWW. Wiele badań w tym zakresie cechowała niska wartość metodologiczna, niereprezentatywność oraz brak uwzględnienia oddziaływania wielu zmiennych zakłócających. Zasadniczy koncept podjętych badań to retrospektywna ocena wyników dwóch protokołów leczenia PNNW i wytypowanie klinicznych czynników prognostycznych dla tej jednostki chorobowej. I rzeczywiście był to pomysł zasadny, podejmujący mało eksploatowane (szczególnie w naszym kraju) zagadnienie o zupełnie jasnej perspektywie użyteczności diagnostyczno-terapeutycznej. Dlatego wybór tego tematu pracy doktorskiej uważam za racjonalny z naukowego i praktycznego punktu widzenia. Jednocześnie chciałbym bardzo mocno zaznaczyć, że praca doktorska o takim temacie w Polsce mogła powstać tylko w Krakowie, ponieważ stanowi *continuum* działań wizjonerów rodzimej chirurgii szczękowo-twarzowej w osobach profesorów *Stanisława Bartkowskiego* oraz *Jana Zapały*.

Praca liczy 124 strony i zawiera wszystkie formalnie niezbędne części takiego opracowania. Proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami pracy doktorskiej są prawidłowe.

Wstęp pracy doktorskiej to syntetyczne, wprawne i dojrzałe wprowadzenie w tematykę PNNW. Doktorantka omawia w nim wybrane zagadnienia z anatomii i fizjologii układu wzrokowego, etiologię i patomechanizm tej jednostki chorobowej, jej współczesną diagnostykę kliniczną oraz obrazową (TK,MRI,DTI,OCT) a także metody jej leczenia ze zwróceniem szczególnej uwagi na schemat postępowania w ośrodku krakowskim opracowany przez prof. *Jana Zapałę*. Szacunek budzi holistyczny charakter tego rozdziału i mądre wykorzystanie w nim 59 aktualnych i bazowych pozycji piśmiennictwa dla rozważanych zagadnień. Wartość tego rozdziału podnoszą dobrze dobrane ryciny diagnostyczne. Szkoda, że pominięto graficzny zapis potencjałów wywołanych dla drogi wzrokowej u chorych z PNNW w odniesieniu do zapisu prawidłowego. Rycina

taka umożliwiłaby lepsze zrozumienie istoty nieprawidłowości VEP w porównaniu do samego opisu zmian.

Doktorantka wytyczyła pięć celów pracy- cztery dotyczące klinicznych odniesień do ostrości widzenia po zastosowaniu steroidoterapii w porównaniu do połączenia steroidoterapii z chirurgiczną dekompresją nerwu wzrokowego oraz ocena w regresji liniowej wybranych czynników prognostycznych u pacjentów z pourazową neuropatią nerwu wzrokowego. Są to cele o dużej wartości klinicznej, wpisujące się w ciągle otwarte pytania dotyczące najbardziej optymalnego postępowania w tym powikłaniu urazów głowy i części twarzowej czaszki.

Na pozytywne podkreślenie zasługuje reprezentatywna grupa badana 109 chorych z PNNW leczonych w latach od 2000 do 2017 roku w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS CM UJ w Krakowie (64 osoby leczone wyłącznie farmakologicznie i 45 leczonych chirurgiczno-farmakologicznie). Był to materiał wystarczający dla prowadzenia założonych obserwacji i przeprowadzenia analizy statystycznej (z wyjątkiem tylko 6-osobowej grupy leczonej chirurgicznie w odcinku wewnątrzkanałowym). Odnośnie materiału mam jedynie pytanie, czy analiza retrospektywna odbywała się tylko na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej, czy też leczeni chorzy byli badani klinicznie, a w szczególności okulistycznie, na potrzeby tego opracowania.

Co do metodologii pozyskiwania informacji mam kilka pytań wynikających z pewnych niedoprecyzowań w tekście:

1) Kiedy prowadzono badanie okulistyczne po zakończeniu leczenia?
2) Jak długo ostatecznie podawano dożylnie deksametazon i czy występowały różnice w dawkowaniu wynikające np. z interakcji z innymi lekami czy zmiany poglądów na temat wielkości stosowanych dawek steroidów pomiędzy rokiem 2000 a 2017?
3) Czy zróżnicowany okres obserwacji pozabiegowej pacjentów mógł mieć wpływ na przedstawione wyniki?

Nie mam zastrzeżeń do wyboru testów statystycznych. W związku z brakiem rozkładu normalnego zmiennych zawsze stosowano testy nieparametryczne. Z uznaniem odnotowuję wykorzystanie modelu regresji liniowej dla predykcji zmiennej zależnej w postaci bezwzględnej lub względnej poprawy ostrości wzroku u pacjentów z PNNW.

Wyniki badań zestawiono w 46 tabelach oraz na 44 rycinach. Wyniki przedstawiono w sposób staranny i uporządkowany. Jedyna uwaga to brak podania wartości p dla różnic istotnych np. w tabeli VII,X,XVIII i XXI. Za najważniejsze wyniki uważam: brak różnic pomiędzy ocenianymi metodami leczenia w bezwzględnej i względnej poprawie ostrości wzroku (tabela XX), istotny wpływ głębokości zaburzenia wyjściowej ostrości wzroku na pozabiegową poprawę

ostrości wzroku w obu grupach (tab. XXVII i XXIX oraz ryc. 39-44) oraz wskazanie na istotny wpływ złamania kanału nerwu wzrokowego, zmian w obrazie nerwu wzrokowego w TK i/lub MRI, nagłej utraty ostrości wzroku oraz braku reakcji bezpośredniej i pośredniej źrenicy na światło przed leczeniem na poprawę ostrości widzenia (tab. XLI-LII). Do tej części pracy doktorskiej mam dwa pytania:

- Czy rzeczywiście występowały statystycznie znamienne różnice między porównywanymi opcjami leczenia w uzyskiwanej poprawie oraz pogorszeniu ostrości wzroku (tabela XXI)?
- Czy sprawdzono spełnienie wszystkich wymogów modelu regresji liniowej?

Dyskusja jest rzeczowa. Doktorantkę stać na uprawniony krytycyzm w odniesieniu do randomizowanych badań klinicznych innych autorów oraz retrospektywnych własnych. Szczególnie jest to cenne w odniesieniu do kilku omawianych systematycznych przeglądów piśmiennictwa poświęconych wynikom steroidoterapii i/lub chirurgicznej dekompresji nerwu wzrokowego w PNNW. Cytowane tutaj piśmiennictwo dobrane jest bardzo dobrze. Znajomość słabości wielu wcześniejszych badań retrospektywnych pozwoliła uniknąć ich w badaniach własnych (wielkość próby, wystandaryzowane i powtarzalne badanie okulistyczne, kryteria kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, krótki czas od urazu do podjęcia leczenia, kryteria poprawy ostrości wzroku po leczeniu). Zestawienie obserwacji własnych z wynikami badań innych autorów pokazuje światowy poziom wyników uzyskiwanych w ośrodku krakowskim. Odnotować należy także innowacyjne elementy uwzględnione w ocenionym opracowaniu np. wskazanie na nowe kliniczne czynniki rokownicze w PNNW w postaci nagłej utraty ostrości wzroku po urazie i brak reakcji bezpośredniej i pośredniej źrenicy na światło przed leczeniem.

Doktorantka sformułowała sześć wniosków, które ściśle odpowiadają celom podjętych badań i bezpośrednio się do nich odnoszą. Bez zastrzeżeń przyjmuję wnioski 1, 3 i 6, chociaż ten ostatni mógł być napisany bardziej ogólnie. W przypadku wniosku drugiego proszę o uwzględnienie wcześniejszej uwagi dotyczącej tabeli XXI. W interpretacji wniosku czwartego należy pamiętać, że generalnie leczenie rozpoczynano wcześnie po urazie (u 76% pacjentów do 72 godzin od urazu). W przypadku wniosku piątego należy pamiętać o bardzo małej grupie pacjentów leczonych chirurgicznie wewnątrzkanałowo.

Piśmiennictwo składa się ze 108 pozycji i pochodzi z lat 1966-2018, z czego około 72% z XXI wieku. Składa się na nie 106 pozycji anglojęzycznych (w tym dwie podręcznikowe) oraz dwie w języku polskim. W tekście pracy znajduję cytowania wszystkich pozycji z piśmiennictwa. W spisie bibliograficznym nie zawsze podano wszystkie dane dotyczące określonej pozycji (np. w

poz. 8,42,52,54,80) oraz dosyć często nie stosowano uznanych skrótów nazw periodyków (poz. 17,31,32,35-38,43,60-62,79).

Praca napisana jest poprawnie. O drobnych uchybieniach stylistycznych powiadomię Doktorantkę ustnie.

Oba streszczenia są bardzo obszerne i prawidłowe.

Wątpliwości, które podniosłem nie mają charakteru doniosłego. Wynikają one z raczej chęci doszczegółowienia pewnych kwestii, które dla recenzenta nie zajmującego się na co dzień leczeniem PNNW mogą nie być oczywiste. Dokonano solidnego przeglądu retrospektywnego przypadków leczenia pourazowej neuropatii nerwu wzrokowego w okresie 18 lat w najlepszym ośrodku chirurgii szczękowo-twarzowej w Polsce. Doktorantka wykazała się należytą wrażliwością kliniczną i umiejętnością skupienia się na najważniejszej kwestii optymalizacji protokołów leczenia trudnego i poważnego powikłania traumatologicznego. Całość tego opracowania oceniam pozytywnie. Do największych jego walorów zaliczam: holistyczność w pełnym tego słowa znaczeniu, reprezentatywny materiał kliniczny, uniknięcie wielu błędów metodologicznych wcześniejszych badań retrospektywnych na ten temat oraz dużą utylitarność wypracowanych wniosków. Powstało dojrzałe opracowanie, pokazujące bardzo wysoką efektywność prowadzonego w Krakowie leczenia PNNW.

Doceniając praktyczny wymiar badań przeprowadzonych przez *lek dent. Aleksandrę Szantyr* w pracy pt.: **„Pourazowa neuropatia nerwu wzrokowego w materiale Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS CM UJ w Krakowie"** uważam, że spełnia ona warunki pracy doktorskiej jako oryginalne rozwiązanie problemu naukowego określone w artykule 13.1 Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z 27 września 2017 roku. Dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie *lek. dent. Aleksandry Szantyr* do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 12 sierpnia 2019 roku

Prof. dr hab. Tomasz Konopka

Tomasz Konopka