

Prof. zw. dr hab. n. med. Edward Wylęgała  
Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki  
Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach  
ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice  
Tel. (32) 605 35 92 Fax. (32) 605 35 93  
OSK-KO-/22/2019

Katowice, 17.04.2019 r.

Dziekan  
Prof. dr hab. Joanna Rymaszewska  
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 5  
50-345 Wrocław

Szanowna Pani Dziekan,

Z przyjemnością przesyłam recenzję dysertacji doktorskiej lek. Olafa Fuchsa pod tytułem „Ocena siatkówki w OCT-angiografii ze szczególnym uwzględnieniem kompleksu komórek zwojowych siatkówki i poddołkowej strefy awaskularnej”. Pracę oceniam bardzo pozytywnie. W związku z okazji zbliżających się Świąt Wielkiej Nocy życzę wszystkiego co najlepsze.

Z poważaniem,

  
**KIEROWNIK**  
Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała



Prof.zw dr hab. n. med. Edward Wylęgała  
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki  
Wydział Lekarski z Oddziałem  
Lekarsko Dentystycznym w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Okręgowy Szpital Kolejowy  
Panewnicka 65  
40765 Katowice

Katowice 12.04.2019

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

pt. „Ocena siatkówki w OCT-angiografii ze szczególnym uwzględnieniem kompleksu komórek zwojowych siatkówki i poddołkowej strefy awaskularnej” Badania zostały wykonane i praca napisana przez lek. Olafa Fuchsa pod kierownictwem Pani Prof. dr hab. n. med. Marty Misiuk Hojło.

Optyczna tomografia koherentna (OCT) jest techniką diagnostyczną umożliwiającą obrazowanie morfologiczno- morfometryczne tkanek oka. Została wynaleziona przez Jamesa Fujimoto ( Boston USA) w latach 90. ubiegłego stulecia. Od tego czasu została ulepszona poprzez wprowadzenie analizy marematycznej Fouriera ( Maciej Wojtkowski Toruń Polska) oraz nowych źródeł światła. David Huang ( Boston USA) wprowadził do okulistyki kolejną generację tego badania z możliwością obrazowania naczyń siatkówki, bez konieczności stosowania kontrastu podawanego dożylnie. Od 2014 roku wprowadzono do zastosowania klinicznego aparaty angio-OCT. Jaskra jest postępującą neuropatią nerwu wzrokowego rozpoczynającą się od apoptozy komórek zwojowych. Nadal zbyt mało wiemy na temat patogenezы jaskry dlatego nie możemy tej choroby skutecznie leczyć. W związku z powyższym tematyka dysertacji jest niezwykle aktualna a narzędzie pomiarowe jakim jest aparat angio-OCT innowacyjne.

Rozprawa liczy 76 stron i ma typowy układ edytorski. Zawiera dwanaście tabel oraz 24 ryciny w pracy nietypowo oznaczonych jako rysunki i grafiki. Zarówno tabele jak i ryciny są starannie wykonane i dobrze ilustrują treść pracy. Praca dzieli się na: **spis treści** wraz z wykazem skrótów najczęściej używanych terminów w tekście (trzy strony), **wstęp** napisany

na osiemnastu stronach, jednostronicowe **założenia i cele pracy, pacjenci i metody** to kolejne pięć stron, **wyniki** opisane na osiemnastu stronach oraz **dyskusja wyników** na trzynastu stronach. Kolejno pracę kończą **wnioski** (jedna strona), **streszczenia** w języku polskim i angielskim (dwie strony), **piśmiennictwo** (osiem stron), **spis rycin i tabel** (trzy strony). Pracę kończy **aneks** zawierający materiał statystyczny. Zamieszczenie aneksu jest wyrazem dojrzałości naukowej Doktoranta. Treść pracy jest zgodna z tytułem pracy a treść rozdziałów z ich nagłówkami. Występują prawidłowe proporcje pomiędzy poszczególnymi rozdziałami. Pracę cechuje pragmatyzm naukowy przejawiający się w logicznie układającą się kolejność następujących po sobie rozdziałów. Treść rozdziału następnego wynika z treści poprzedzającego.

**Wstęp** zawiera opis anatomii wybranych struktur oka ze szczególnym uwzględnieniem siatkówki i naczyniówki. Wprowadzenie do wstępu zawiera historię wziernikowania dna oka oraz optycznej tomografii koherentnej. Brakuje mi tutaj dwóch nazwisk: Prof. Jamesa Fujmoto wynalazcę czasowej OCT oraz Prof. Macieja Wojtkowskiego wynalazcę spektralnej OCT. Opisana jest dobrze nowa metoda obrazowania naczyń za pomocą optycznych tomografów koherentnych. Przykładowe wyniki badań dobrze wprowadzają w tematykę dysertacji. W mojej opinii jest to unikalne w polskim piśmiennictwie tak wszechstronne i przejrzyste opracowanie dotyczące nowej techniki diagnostycznej jaką jest angio OCT. Słusznie Doktorant odnalazł lukę w piśmiennictwie dotyczącą powiązania obrazowania kompleksu komórek zwojowych siatkówki z unaczynieniem centralnej części siatkówki. Do tych celów zastosował najnowsze techniki obrazowania w okulistyce.

Doktorant jako główne cele pracy określił w dwóch punktach:

1. Ocena zależności grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki od wielkości poddołkowej strefy awaskularnej w powierzchniowym splocie naczyń siatkówki w badaniu OCT-angiografii.
2. Ocena zależności między wielkością poddołkowej strefy awaskularnej a morfologią tarczy nerwu wzrokowego ocenianą w OCT.

Postawił też następujące pytania badawcze:

1. Jaka jest średnia wielkość poddołkowej strefy awaskularnej w badanej grupie?
2. Jaka jest średnia grubość kompleksu komórek zwojowych w badanej grupie?
3. Jaka jest średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w badanej grupie?
4. Czy uzyskane pomiary zależą od płci pacjenta?
5. Czy mierzone parametry są ze sobą powiązane?



## 6. Czy wybrany model statystyczny potwierdza postawione tezy?

W przedstawianej pracy badano prospektywnie 46 osób (87 oczu). Autor nie podaje ile było kobiet i mężczyzn oraz wiek badanych. Kryteria włączenia i wyłączenia do badania zostały podane jasno i precyzyjnie. Metodyka badań oparta była o urządzenie RTVue Avanti. Wykonano badanie OCT RNFL, ONH, GCC oraz badanie angio-OCT plamki AngioVueHD (skan 6x6mm – 400x400 skanów liniowych-A) u wszystkich badanych. Kolejno wykonano pomiar poddołkowej strefy awaskularnej w powierzchniowym splocie naczyń siatkówki (SCP – superficial capillary plexus). Podane zostały protokoły według których wykonano powyższe badania oraz parametry, które będą analizowane. Czytelnik znajdzie w tym rozdziale wiele bardzo praktycznych wskazówek do wykonywania i interpretacji badań tarczy nerwu wzrokowego, kompleksu komórek zwojowych oraz grubości włókien siatkówki. Dobry by było podać sposób rekrutacji uczestników do badania. Czytelnik powinien tutaj znaleźć informację na temat ograniczeń tej nowej metody.

**Opracowanie statystyczne** nie budzi zastrzeżeń i jest przeprowadzone wszechstronnie

za pomocą programu Statistica v.13.3 1984-2017 TIDCO Software Inc. Dla cech mierzalnych normalność rozkładu analizowanych parametrów oceniano przy pomocy testu Shapiro -Wilka. Dane jakościowe badano testem  $\chi^2$ . Sposób analizy danych doprowadził do stworzenia modelu regresji wielorakiej opisującego odpowiednio wpływ innych zmiennych na FAZ lub grubość kompleksu komórek zwojowych. Poziom istotności statystycznej dla korelacji oraz regresji przyjęto jako wartości  $p < 0,05$ .

W obliczeniach statystycznych zastosowano korelację rang Spearmana, aby zbadać powiązanie między cechami ciągłymi. Stworzono model regresji liniowej dla wybranych parametrów.

**Wyniki pracy** są bardzo dobrze ilustrowane tabelami oraz przejrzystymi wykresami. Średnia wielkość powierzchni FAZ wynosiła  $0,273 \text{ mm}^2$  (SD 0,08). U kobiet wynosiła  $0,288 \text{ mm}^2$  natomiast u mężczyzn  $0,206 \text{ mm}^2$  ( $p = 0,000539$ ). Znamienne statystycznie różnica w wartościach parametrów ze względu na płeć zachodziła również w przypadku grubości włókien nerwowych. Grubości włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy były większe u kobiet ( $103,042 \mu\text{m}$ ) aniżeli u mężczyzn ( $97,666 \mu\text{m}$ ), przy czym wynosiło  $p=0.0014$ . Różnice też występowały w górnych i dolnych kwadrantach siatkówki. W pozostałych

trzynastu analizowanych parametrach tarczy n II i komórek zwojowych siatkówki nie odnotowano statystycznie znamiennej różnicy. Wykazano istotnie statystycznie zależność pomiędzy FAZ a FLV ( $p = 0,033$ ) ze słabą dodatnią korelacją ( $r = 0,2341$ ) co przedstawiono na rycinie 1. Na rycinie 2. przedstawiono zależność między FAZ a D/D Area Ratio ( $p = 0,044$ ). Odnotowano słabą dodatnią korelacją ( $r = 0,22$ ). Statystycznie istotną zależność stwierdzono w przypadku wartości FAZ a C/D H.Ratio ( $p = 0,008$ ) z dodatnią korelacją ( $r = 0,2877$ ) co przedstawia rycina 3. Natomiast rycina 4. przedstawia istotnie statystycznie zależność FAZ i Cup Volume ( $p = 0,011$ ), gdzie wystąpiła dodatnia korelacja ( $r = 0,2768$ ).

Współczynnik wpływu dla utworzonego modelu wynosił 0,235577 (FAZ Beta ( $\beta$ )). W regresji liniowej dla pojedynczego parametru FAZ i C/D Area Ratio obliczony współczynnik wpływu wynosił 0,231870. Ten rodzaj regresji jest obciążony dużym błędem współczynnika wpływu 10,6% (FAZ St.Err. $\beta$ ). W regresji liniowej dla pojedynczego parametru FAZ i C/D H.Ratio obliczony współczynnik wpływu wynosił 0,296656. %.

Dla pojedynczego parametru FAZ i C/D H.Ratio obliczony w regresji liniowej współczynnik wpływu wynosił 0,285229. Oznacza to, że przy zmianie FAZ o jedną dziesiątą  $\text{mm}^2$  wywoła zmianę Cup Volume o 28,52%.

Na podstawie opisanych zależności zbudowano model regresji wielorakiej regresji schodkowej, który ukazał jak się zmienia FAZ w zależności od parametrów GCC czy morfologii tarczy. W takiej konstrukcji model następczy miał być lepiej dopasowany stosunku do modelu poprzedzającego ( $p < 0,05$ ). W zbudowanym modelu okazało się, że nie każda zmienna powoduje zmianę współczynnika wpływu. Czasami jednoczesne wprowadzenie kilku zmiennych skutkowało lepszym dopasowaniem modelu. Na podstawie zbudowanego modelu wykazano, że trzy zmienne wpływają bezpośrednio na FAZ. Niezależne czynniki zmieniające wartość FAZ to: C/D H.Ratio, C/D V.Ratio i FLV.

W modelu regresji wielorakiej dla FAZ i C/D H.Ratio obliczony współczynnik wpływu wynosił 0,288907. Dla ww. współczynnika wpływu  $p = 0,02$ , a błąd współczynnika wynosił 0,122. Dla FAZ i C/D V.Ratio obliczony współczynnik wpływu był ujemny i wynosił -0,298324 ( $p = 0,018415$ , a błąd współczynnika wynosił 0,123834.) Współczynnik wpływu dla FAZ i FLV wynosił 0,061369, obliczona wartość  $p$  wynosiła 0,005831, a błąd współczynnika wynosił 0,021630. W modelu uwzględniono również trzy zmienne, które nie wpływają na FAZ w sposób bezpośredni, jednak biorąc je pod uwagę jako całą grupę mają wpływ na zaproponowany model: Cup Volume, GLV, Superior-Inferior RNFL Difference. W modelu regresji wielorakiej dla FAZ przy uwzględnieniu wpływu C/D Ratio, C/D V.Ratio, C/D H.Ratio, FLV, GLV, Cup Volume i Superior-Inferior RNFL Difference uzyskano



pozytywną korelację – współczynnik korelacji  $R = 0,50031128$  i  $R^2 = 0,25031138$  ( $p = 0,00100205257$  a błąd modelu wynosił 8%)

**Dyskusja** poświęcona jest porównaniu uzyskanych wyników z doniesieniami innych autorów. Szczegółowo opisuje czynniki wpływające na wielkość powierzchni strefy FAZ. Dyskusja jest dojrzała ponieważ przedstawia skrajne wyniki z piśmiennictwa umiejętnie powiązując je z własnymi obserwacjami. W świetle tych publikacji spostrzeżenia Autora dysertacji wydają się prekursorskimi szczególnie jeśli chodzi o powiązanie parametrów ilościowych komórek zwojowych i powierzchnią strefy FAZ. Dyskusja dowodzi dużej znajomości zagadnień, które opracował Doktorant. Cytuje On 113 pozycji piśmiennictwa głównie z ostatnich pięciu lat.

Rozprawa została napisana bardzo starannie, piękną polszczyzną oraz bardzo przejrzysto udokumentowana. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że w pracach naukowych nie stosujemy nazwy rysunek i grafika. Ryciny obejmujące fotografie, schematy i wykresy opisujemy liczbami arabskimi natomiast tabele rzymskimi, co jednak w żadnej mierze nie ma wpływu na bardzo wysoką ocenę merytoryczną pracy.

### **Wnioski**

1. W badaniu stwierdzono, że nie występuje statystycznie istotna zależność między foveolarną strefą awaskularną badaną w OCT - angiografii, a grubością kompleksu komórek zwojowych siatkówki.
2. Wykazano zależność parametru lokalnej utraty grubości kompleksu komórek zwojowych (FLV) od wielkości foveolarnej strefy awaskularnej – im większy jest FAZ, tym większe jest prawdopodobieństwo utraty komórek zwojowych.
3. Wielkość poddołkowej strefy awaskularnej jest zależna od morfologii tarczy nerwu wzrokowego (Horizontal i Vertical Cup) - im większe jest zagłębienie w tarczy nerwu wzrokowego tym większa jest powierzchnia FAZ.
4. Grubość kompleksu komórek zwojowych siatkówki jest zależna od grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki - im cieńszy jest grubość RNFL tym cieńsza jest grubość GCC.
5. Wielkość foveolarnej strefy beznaczyniowej, grubość warstwy włókien nerwowych i grubość kompleksu komórek zwojowych jest związana z płcią.

6. Morfologia tarczy nerwu wzrokowego nie ma związku z płcią.

Wszystkie wnioski są trafnie sformułowane i wynikają z przedstawionych w pracy wyników badań. Wydaje się, że przedstawione wnioski mogą znaleźć zastosowanie praktyczne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych z jaskrą.

Na podstawie oceny całości pracy stwierdzam, że Autor wykazał umiejętność wyboru bardzo ciekawego, aktualnego zagadnienia naukowego. Doktorant dobrał właściwą metodykę pracy i rzetelnie przeprowadził badania. Wnioski pracy zredagował jasno, w oparciu o przedstawione wyniki, zgodnie z założeniami pracy. Dysertacja lek. Olafa Fuchsa pt., „Ocena siatkówki w OCT-angiografii ze szczególnym uwzględnieniem kompleksu komórek zwojowych siatkówki i poddołkowej strefy awaskularnej“ spełnia wszystkie kryteria wymagane ustawowo. Wnoszę zatem prośbę do Wysokiej Rady Wydziału Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Olafa Fuchsa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Składam również wniosek o wyróżnienie rozprawy lek. Olafa Fuchsa pt., „Ocena siatkówki w OCT-angiografii ze szczególnym uwzględnieniem kompleksu komórek zwojowych siatkówki i poddołkowej strefy awaskularnej” ponieważ:

1. Praca wyróżnia się dużą wartością poznawczą
2. Zawiera prekursorskie badania ważnego problemu klinicznego
3. Promuje nowoczesną technikę diagnostyczną
4. Rokuje na publikację wyników w czasopiśmie z dużym współczynnikiem IF



**KIEROWNIK**  
Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
prof. dr hab. n. med. Edward Wyęgala