

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki WLK
SUM w Katowicach

Katowice 10.04.2019

OCENA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Olafa Fuchsa

pt.: „Ocena siatkówki w OCT-angiografii ze szczególnym uwzględnieniem kompleksu komórek zwojowych siatkówki i poddołkowej strefy awaskularnej”.

Optyczna koherentna tomografia (OCT - Optical Coherence Tomography) to nieinwazyjna metoda badania oka, nazywana biopsją in vivo, pozwala analizować poszczególne warstwy siatkówki dokładności do 10 mikrometrów, co wcześniej było możliwe jedynie w czasie badania histopatologicznego. Jej zasada działania oparta jest o interferometrię. Znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu chorób przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej. Pozwala na analizę uzyskanych skanów pod względem morfologii oraz biometrii tkanek oka. Jest nieodłącznym narzędziem diagnostycznym pozwalającym również na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia. W obecnej dobie nie wyobrażamy sobie diagnostyki okulistycznej bez tej metody.

Z kolei Optyczna koherentna tomografia-angiografia (OCTA - Optical Coherent Tomography-Angiography) to ewolucyjne rozwinięcie badania OCT. Stanowi bezpieczną, nieinwazyjną alternatywę dla klasycznych badań angiograficznych oka. Badanie to pozwala na bezinwazyjne obrazowanie naczyń siatkówki i naczyniówki bez użycia kontrastu. Jest to metodą bezpieczniejszą w porównaniu do tradycyjnej angiografii fluoresceinowej lub indocjaninowej, które do obrazowania naczyń siatkówki lub naczyniówki wymagają podania kontrastu będąc metodami inwazyjnymi.

Badanie to umożliwia obserwację najwcześniejszych zmian zachodzących w strukturach oka i jest najnowocześniejszym narzędziem diagnostycznym niezbędnym do wczesnej diagnostyki i obserwacji postępu terapii w takich chorobach jak: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia cukrzycowa, zakrzepy żyły środkowej siatkówki, zator tętnicy środkowej siatkówki. Unikalne obrazowanie użyte po raz pierwszy w angio-OCT, pozwala diagnoście obejrzeć z niezwykłą precyzją mikro krążenie przebiegające we wszystkich warstwach siatkówki.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Olafa Fuchsa dotyczy bardzo aktualnego tematu, gdyż diagnostyka obrazowa w dzisiejszej okulistyce pełni nadrzędną rolę, jest podstawowym obszarem diagnostycznym mającym wpływ na przeprowadzane leczenie jak również ocenę skutków zastosowanego leczenia.

Doktorant postawił sobie bardzo ambitny cel, sprawdzenie zależności poddołkowej strefy awaskularnej od kompleksu komórek zwojowych siatkówki w oparciu o badanie na materiale klinicznym oraz analizę dostępnej literatury.

Rozprawa doktorska lek. Olafa Fuchs posiada ogólnie przyjęty układ dla tego typu dysertacji, liczy 76 stron w tym streszczenie w język polskim i angielskim, wykaz skrótów, tabel, grafik, wykresów oraz aneks zawierający obliczenia statystyczne. .

Osiemnastostronicowy rozdział „Wstęp” podzielony został na podrozdziały, których lektura pozwala wprowadzić czytającego do problematyki poruszanej w dalszej części pracy. Autor przytacza podstawowe informacje o anatomii i fizjologii wybranych fragmentów oka, podstawowe informacje o OCT i technikach badania, metodach analizy danych uzyskanych w badaniu OCT. Szczególnie cennym jest opis zasady działania i wartości diagnostycznych optycznej koherentnej tomografii i tomografii-angiografii, kompleksu komórek zwojowych, opis oceny ubytku objętości całkowitego i ogniskowego komórek zwojowych. Doktorant posiada wystarczającą wiedzę dotyczącą tematu. Rozdział ten został wzbogacony 12 rycinami które Doktorant nazywa grafikami.

Celem pracy lek. Olafa Fuchsa była:

1. Ocena zależności grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki od wielkość 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.

Dla zrealizowania powyższych celów Doktorant sformułował 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?

Należy zaznaczyć, iż pytania te jako cele szczegółowe zostały sformułowane precyzyjnie i są niezwykle ważne.

Rozdział „Pacjenci i metody badań” jest omówieniem materiału klinicznego, kryteriów włączenia, cech wykluczających, opisem metodyki badania, zawiera opis wartości uzyskanych z pomiarów oraz wykorzystane metody statystyczne.

Badanie przeprowadzono prospektywnie w latach 2016-2017 w Katedrze i Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Do badania włączono 46 zdrowych pacjentów (87 oczu), bez przeszłości okulistycznej.

Przed rozpoczęciem czynności związanych z badaniem wszyscy pacjenci zostali poinformowani o jego przebiegu, planowanym wykorzystaniu jego wyników, a następnie podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu.

Doktorant podaje, iż analizą statystyczną objęto 46 pacjentów a następnie stwierdza, iż do analizy nie włączono 4 oczu ze względu na niepełne rekordy w badaniu OCT/OCTA. Jest to niejasne ile ostatecznie włączono pacjentów a ile oczu. Należy precyzyjnie opisać grupę badaną.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników opracowano z ogólnie przyjętymi regułami. Zasadność wykorzystanych testów statystycznych nie budzi wątpliwości.

Wyniki swoich badań Doktorant przedstawia na 18 stronach posiłkując się 11 tabelami, 3 grafikami i 8 wykresami. Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorant stwierdził, iż w badanej grupie średnia wielkość FAZ wynosiła $0,273 \text{ mm}^2$ (SD 0,08), przy czym średnia wielkość FAZ mierzona u kobiet była istotnie ($p = 0,000539$) większa niż u mężczyzn ($0,288$ vs $0,206$). Statystycznie istotna różnica w wartościach parametrów ze względu na płeć zachodziła również w przypadku Avg. RNFL Thickness, Avg. Superior RNFL, Avg. Inferior RNFL. Wartości te były statystycznie wyższe u kobiet. Model regresji wielorakiej wykonał w module “Model Builder”. Doktorant przeanalizował zależność foveolarnej strefy awaskularnej (FAZ) od innych parametrów plamkowych oraz morfologicznych tarczy. (Może nazwać ją ogniskową strefą beznacyniową?). Na podstawie

opisanych zależności rozpoczął budowę modelu regresji wielorakiej opartym na regresji schodkowej, który miał przybliżać jak będzie się zmieniać FAZ w zależności od parametrów GCC czy morfologii tarczy. W zbudowanym modelu okazało się jednak, że nie każda zmienna powoduje zmianę współczynnika wpływu. Czasami dopiero jednoczesowe wprowadzenie kilku zmiennych skutkowało lepszym dopasowaniem modelu.

Oceniając zależność grubości kompleksu komórek zwojowych (GCC) od innych parametrów plamkowych oraz morfologicznych tarczy nerwu wzrokowego stwierdził, iż żadna ze zmiennych nie wpływa na całkowitą grubość kompleksu komórek zwojowych.

Czternastostronicowy rozdział „Dyskusja” podzielony na podrozdziały jest podsumowaniem danych z współczesnego piśmiennictwa dotyczącego tematu, które w pewnym zakresie konfrontuje z uzyskanymi przez siebie wynikami. Jednakże nowatorskość pracy sprawia, iż danych porównań z danymi literatury nie jest zbyt wiele.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorant poruszył ważną kwestię dotyczącą powtarzalności odczytów wielkości FAZ w zależności od zaprogramowanej wielkości skanów (3x3 mm, 6x6 mm lub inne) czy rodzaju aparatu OCTA (SS-OCTA i SD-OCTA). Jednakże w swoich badaniach tego nie ocenia. Wydaje się, że warto się nad tym pochylić i przeanalizować. Analizuje dostępne dane literaturowe, poruszające również problemy zmian ocenianych parametrów w chorobie, przy stosowaniu używek w jaskrze i innych sytuacjach klinicznych.

Lek. Olaf Fuchs na podstawie uzyskanych i przeanalizowanych wyników wyciąga wnioski:

1. W badaniu stwierdził, że nie występuje statystycznie istotna zależność między foveolarną strefą awaskluarną badaną w OCT - angiografii, a grubością kompleksu komórek zwojowych siatkówki.
2. Wykazał 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.

Uważam, iż wnioski należałoby nieznacznie przeredagować, żeby odpowiadały na postawione cele badawcze bardziej precyzyjnie.

„Piśmiennictwo” obejmuje 113 pozycji literatury krajowej oraz zagranicznej, wśród których większość ukazała się w ciągu ostatnich 10 lat. Literatura została prawidłowo dobrana i odpowiednio cytowana. Uzupełnienia wymaga kilka pozycji literatury o strony i lata wydania (50, 86, 113)

Z obowiązku recenzenta sugeruję, uzupełnienie w rozdziale „Wstęp” przypisów piśmiennictwa w poszczególnych akapitach, czego moim zdaniem brakuje. Proponuję zastanowienie się nad opisem wyników w bardziej jasny sposób, co ułatwiłoby czytającemu zrozumienie przedstawionych graficznie trudnych analiz. Brakuje mi odzwierciedlenia w wynikach danych epidemiologicznych analizowanej grupy pacjentów, które to dane literaturowe doktorant porusza. Doktorant używa również wielu określeń anglojęzycznych, które mają swoje odpowiedniki w nazewnictwie polskim np. foveolarną strefę awaskularną to poddołkowa strefa beznaczyniowa, a Focal Loss of Volume to ogniskowa utrata objętości. Proponuję rozważyć wspomniane uwagi przy przygotowaniu pracy do publikacji.

Zaznaczam, iż te uwagi nie umniejszają wartości pracy. Praca ta jest oryginalnym wkładem autora do wiedzy na ten aktualny temat.

Poddana ocenie dysertacja porusza aktualne problem oceny grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki (GCC) i wielkość poddołkowej strefy awaskularnej (FAZ) w powierzchniowym splocie naczyń siatkówki (SCP – superficial capillary plexus) w badaniu OCT-angiografii oraz ocena zależności między nimi, a także wielkością poddołkowej strefy awaskularnej, a morfologią tarczy nerwu wzrokowego ocenianą w OCT.

Uzyskane wyniki posiadają przydatność kliniczną. Praca ta jest oryginalnym wkładem autora do wiedzy na ten niezwykle aktualny temat. Jest to pierwsza w piśmiennictwie polskim analiza danych przeprowadzona na zdrowej populacji pacjentów, bez przeszłości okulistycznej, co sprawia iż jest ona szczególnie wartościowa.

Całość recenzowanej pracy oceniam dobrze, a jej skonstruowanie świadczy, że Doktorant dysponuje doświadczeniem analitycznym, potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy wykazując się również wiedzę teoretyczną.

Mając na uwadze wartość merytoryczną i praktyczną Rozprawy Doktorskiej lek. Olafa Fuchsa zatytułowanej „**Ocena siatkówki w OCT-angiografii ze szczególnym uwzględnieniem kompleksu komórek zwojowych siatkówki i poddołkowej strefy awaskularnej**” zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek

KIEROWNIK
Katedry Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek