

Warszawa, 13.06.2019.

Dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska  
Profesor nadzwyczajny  
Klinika Okulistyki CSK MON  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

## O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Przybysia

**„Ocena grubości naczyńówki za pomocą optycznej koherentnej tomografii u pacjentów z heterochromią Fuchsa oraz przewlekłą centralną surowiczą chorioretinopatią”.**

Heterochromia Fuchsa (ang. Fuchs heterochromy, FHS), zwana także heterochromicznym zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego Fuchsa jest przewlekłym, w ogromnej większości jednostronnym, nieziarninującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej o podstępny przebiegu. Etiologia FHS nie jest znana; postuluje się teorię zapalną (wrodzone zaburzenie struktury barwnika tęczówki), naczyniową (zaburzenie budowy naczyń tęczówki), infekcyjną (m.in. toxoplazma gondii, wirusy HSV, CMV), autoimmunologiczną, wreszcie dziedziczną. Choroba ma przebieg wieloletni, jej najczęstszym powikłaniem są zaćma i jaskra.

Centralna surowicza chorioretinopatia (ang. central serous chorioretinopathy, CSR) jest zwykle sporadycznym schorzeniem charakteryzującym się zazwyczaj jednostronnym, ograniczonym odwarstwieniem siatkówki sensorycznej w plamce z lub bez towarzyszącego odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki. Mechanizm powstawania CSR nie jest do końca poznany. Jako proponowane mechanizmy patogenetyczne rozważa się: 1/ pierwotną patologię nabłonka barwnikowego siatkówki, skutkującą uszkodzeniem pompy jonowej i gromadzeniem się płynu w siatkówce sensorycznej 2/ pierwotne zaburzenie w obrębie choriokapilar, związane ze zwiększeniem ich przepuszczalności, wreszcie, 3/ zaburzenia wazomotoryczne naczyńówki, związane z aktywacją receptorów mineralokortykoidów przez endogenne lub egzogenne kortykosteroidy. W przebiegu CSR zwykle obserwuje się

samoistne ustąpienie objawów w ciągu 1-3 miesięcy i powrót dobrej ostrości wzroku; u niektórych chorych objawy utrzymują się dłużej lub mają charakter nawrotowy.

Autor rozprawy wykonał badania mające na celu ocenę grubości naczyniówki u pacjentów z heterochromią Fuchsa oraz przewlekłą centralną surowiczą chorioretinopatią za pomocą spektralnej optycznej koherentnej tomografii (OCT) z włączoną funkcją Enhanced Depth Imaging (EDI). Podjęcie tej tematyki przez Doktoranta uważam za aktualne i celowe przedsięwzięcie naukowe. Badania lek. Mariusza Przybosia dostarczają bowiem nowych danych w dotychczas mniej eksplorowanych jednostkach chorobowych czy ich postaciach, pod względem wykorzystania nowoczesnych i aktualnie popularnych technik obrazowych siatkówki i naczyniówki.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja zawiera 101 stron druku. Składa się z 13 rozdziałów: wstęp, dane ogólne o optycznej koherentnej tomografii, dane ogólne o heterochromii Fuchsa, dane ogólne o centralnej surowiczej chorioretinopatii, przegląd literatury na temat grubości naczyniówki, cel pracy, materiał, metoda, wyniki, omówienie wyników, dyskusja, wnioski i bibliografia. Wymienione rozdziały poprzedza spis treści, spis rycin, wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia w jez. polskim i angielskim. Dysertację zamyka kopia oświadczenia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym o braku konieczności uzyskania opinii w/w Komisji w sprawie badania, będącego przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej. Materiał dokumentacyjny stanowi 41 rycin i 35 tabel. Piśmiennictwo liczy 102 pozycje.

Tytuł pracy odpowiada poruszanej problematyce. Cennym w tekście streszczeń byłoby podanie liczebności grupy kontrolnej.

Wstęp, wraz z czterema kolejnymi rozdziałami, stanowią bardzo obszerne wprowadzenie do tematu rozprawy. Autor przedstawia w nich opis i zastosowanie wcześniejszych i aktualnych technologii OCT oraz charakterystykę analizowanych w badaniu jednostek chorobowych.

Cele pracy zostały jasno sformułowane. Celem projektu badawczego była ocena różnic w grubości naczyniówki między oczami u pacjentów z jednostronną postacią FHS i przewlekłego CSR oraz ich porównanie do grupy kontrolnej w populacji polskiej. Hipoteza zerowa, postawiona przez badacza zakładała występowanie dla obu jednostek chorobowych, istotnych statystycznie różnic w grubości naczyniówki w zestawieniach: oko chore vs. oko zdrowe pacjentów; oko chore pacjenta vs. oko grupy kontrolnej; oko zdrowe pacjenta vs. oko grupy kontrolnej oraz statystycznie znamiennej różnicę w grubości naczyniówki (między

okiem chorym a zdrowym) u pacjentów chorych w stosunku do analogicznej różnicy (między okiem prawym a lewym) w grupie kontrolnej.

Doktorant przeprowadził badanie retrospektywne dotyczące 42 chorych z FHS (27 kobiet i 15 mężczyzn, śr. wiek 41,6 lat) i 30 chorych z przewlekłym CSR (7 kobiet i 23 mężczyzn, śr. wiek 42,9 lat), leczonych w Katedrze i Klinice Okulistyki I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2015-2018. Grupę kontrolną stanowiły 63 osoby, 43 kobiety i 20 mężczyzn, śr. wiek 38,0 lat. W tabeli dotyczącej danych demograficznych grup nie znalazłam wyniku analizy statystycznej o jakości doboru grup badanych i kontrolnej, cennych informacji w tym zakresie dostarczyłoby także m.in. porównanie refrakcji między grupami badanymi i grupą kontrolną wobec braku danych o długości osiowej gałki ocznej.

Doktorant wymienił kolejno kryteria włączenia do grup badanych i kontrolnej, następnie przedstawił metody badania. Analizę oparto na skanach płamki w orientacji horyzontalnej przeprowadzonych za pomocą aparatu Spectralis OCT-EDI f. Heidelberg w protokole 7 linii. Do badań kwalifikowano skany dobrej jakości z błędem pomiaru wynoszącym poniżej 5%.

Autor zastosował prawidłowe narzędzia analizy statystycznej. W przypadku rozkładu normalnego dla porównania średnich posłużono się testem t-studenta dla prób niezależnych lub zależnych, a w przypadku jego braku - testami nieparametrycznymi: dla zmiennych niezależnych - testem Manna-Whitney'a, zaś dla zmiennych zależnych - testem kolejności par Wilcoxon. Dla wszystkich zestawień sprawdzano jednorodność wariancji za pomocą testów Barletta lub Levena. Dodatkowo, ze względu na brak doboru grup badanych i grupy kontrolnej pod względem, płci, autor przeprowadził analizę różnic płci w grupie kontrolnej dla oka prawego, oka lewego i różnic między oczami.

Wynik autor przedstawił rzetelnie w 30 tabelach i na 29 rycinach. Opis wyników jest bardzo szczegółowy i klarowny, stanowiąc logiczną konsekwencję zastosowanych metod badawczych. Z uznaniem odnoszę się do bardzo starannego przedstawienia wyników w formie graficznej, co znacznie ułatwia zapoznanie się z mnogością danych.

Badania lek. Mariusza Przybysia wykazały, że średnia grubość naczyniówki w obu oczach u pacjentów z FHS nie różniły się istotnie od siebie jak również od średniej grubości naczyniówki w grupie kontrolnej. Jednocześnie średnie różnice w grubości naczyniówki między oczami u tej samej osoby były istotnie większe u pacjentów z FHS niż w grupie kontrolnej. Doktorant stwierdził także, że średnia grubość naczyniówki w oczach chorych u pacjentów z przewlekłym CSR była znamienne większa niż w oczach zdrowych tej samej

grupy pacjentów. Nie wykazano także istotnych różnic w średniej grubości naczyńki oczu zdrowych u pacjentów z przewlekłym CSR i oczu grupy kontrolnej.

W rozdziale „Dyskusja” doktorant, przedstawiając uzyskane wyniki porównał je z danymi cytowanego piśmiennictwa. Ta część dysertacji została napisana dobrym stylem i potwierdziła dużą wiedzę autora w poruszonym temacie. Dane przedstawione w rozdziale „Wyniki” zostały prawidłowo omówione w tej części rozprawy. W analizie prac innych autorów cennym, zdaniem recenzenta, byłoby umieszczenie informacji o wykorzystanej w niektórych z nich innej, niż Heidelberg Spectralis EDI, technologii OCT do pomiaru grubości naczyńki, z uwagi na nieporównywalność bezwzględnych danych liczbowych uzyskanych za pomocą różnych aparatów czy generacji OCT. Godne podkreślenia jest wskazanie przez doktoranta ograniczeń badania wynikających w jej retrospektywnego charakteru, do których należałoby jeszcze dodać potencjalny wpływ fluktuacji dobowych grubości naczyńki jako źródła *bias*, w przypadku akwizycji skanów OCT w różnych porach dnia.

Na podstawie uzyskanych wyników doktorant skonstruował 11 wniosków. Liczba wniosków, zdaniem recenzenta, jest nadmierna, gdyż część z nich, jak odniesienie wyników własnych do wyników uzyskanych w innych populacjach (wniosek 4 i 8), nie wynikała z wymienionych na wstępie dysertacji celów pracy i podobnie jak sugerowana przez autora potrzeba wykonania przyszłych badań populacyjnych (wniosek 13) powinny się znaleźć w podsumowaniu części Dyskusja. Bardziej precyzyjnymi sformułowaniami we wnioskach: 1, 2, 5 i 6 byłyby także „średnia grubość naczyńki” i „średnia różnica” zamiast „grubość naczyńki” i „różnica”.

Piśmiennictwo zawierające 102 pozycje, w tym m.in. 89 pozycje w języku angielskim i 4 publikacje polskich autorów, zostało dobrze dobrane pod kątem tematu pracy i wykorzystane w tekście rozprawy. Odsetek publikacji z ostatnich 10 lat wynosił 67%. Na uznanie zasługuje także odniesienie się doktoranta do kluczowych historycznych pozycji źródłowych. W nielicznych miejscach tej części dysertacji opis pozycji jest niepełny (zawiera tylko nazwę czasopisma i rok wydania, bez numeru zeszytu i stron). Ponadto w opisie pozycji podręcznikowych powinien być także wyszczególniony cytowany rozdział i strony.

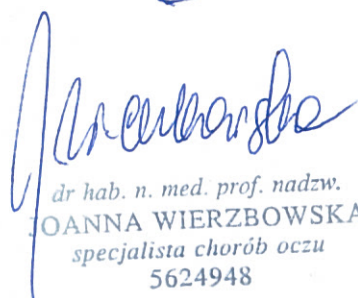
Usterki te nie umniejszają jednak łącznej wartości pracy naukowej.

Przedstawioną mi do recenzji dysertację uważam za ciekawe i nowoczesne doniesienie naukowe. Oceniana praca stanowi samodzielny i twórczy dorobek doktoranta. Wyniki badań lek. Mariusza Przybysia prezentują cenną wartość praktyczną i dostarczają nowatorskich danych ilościowych o morfologii naczyńki u pacjentów z heterochromią Fuchsa oraz przewlekłą centralną surowiczą chorioretinopatią.



Podsumowując stwierdzam, że praca lek. Mariusza Przybysia pt. „Ocena grubości naczyniówki za pomocą optycznej koherentnej tomografii u pacjentów z heterochromią Fuchsa oraz przewlekłą centralną surowiczą chorioretinopatią” odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych oraz spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późn. zm.).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Mariusza Przybysia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



*dr hab. n. med. prof. nadzw.*  
JOANNA WIERZBOWSKA  
*specjalista chorób oczu*  
5624948