

Recenzja

rozprawy doktorskiej *na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne*

lek. med. Przemysław Krajewskiego

Analiza wybranych zmian naczyniowych siatkówki i naczyniówki u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym przy zastosowaniu angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii

Siatkówka jest jedynym miejscem w ustroju człowieka, w którym można przyżyciowo bezpośrednio zobaczyć i ocenić stan naczyń tętniczych, włosniczkowych i żylnych i na tej podstawie wnioskować o stanie tych naczyń w ustroju człowieka. Jest to możliwe już od 1851 r., kiedy niemiecki lekarz Hermann von Helmholtz zbudował pierwszy wziernik okulistyczny, umożliwiający zbadania siatkówki i jej naczyń. W ostatnich kilkudziesięciu latach wprowadzono szereg nowych metod diagnostycznych umożliwiających nieinwazyjną ocenę morfologii siatkówki na poziomie mikroskopowym (np. optyczna koherentna tomografia siatkówki) oraz jej naczyń (angiografia fluoresceinowa, angiografia indocjaninowa, angiografia OCT), które pozwalają na zbadanie w niektórych miejscach w siatkówce pojedynczych włosniczek.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH*) należy do grupy chorób, w których dochodzi do podwyższenia ciśnienia krwi w krążeniu małym i jest powikłaniem ostrej zatorowości płucnej i odległym powikłaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Choroba jest spowodowana obecnością nierozpuszczonych skrzeplin w tętnicach płucnych, które uległy przebudowie i przerośnięciu tkanką łączną, co prowadzi do zwężenia światła tych naczyń, zwiększonego oporu naczyniowego i nieodwracalnego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej. W rozwoju CTEPH dochodzi do zwiększenia obciążenia prawej komory, przerostu jej ścian i ostatecznie do jej dysfunkcji, objawów niewydolności serca, hipoksemii, zespołu małego rzutu, a w zaawansowanych przypadkach zgonu. Podwyższone ciśnienie w żyłę główną górnej powoduje wzrost ciśnienia żylnego w galce ocznej i w konsekwencji zastój krwi i niedotlenienie tkanek oka. CTEPH jest rzadkim schorzeniem i w Polsce rozpoznaje się je corocznie u około 135 nowych chorych.

Pomimo istniejących w literaturze informacji na temat związku między zwiększonym ciśnieniem w tętnicy płucnej a upośledzeniem krążenia siatkówkowego i naczyniówkowego, nadal istnieją wątpliwości, jakie struktury gałki ocznej podlegają zmianom i w jakim stopniu. W literaturze opisywano zmiany w narządzie wzroku w przebiegu nadciśnienia płucnego w postaci zmian w siatkówce i naczyniówce pod postacią zmniejszonej gęstości naczyń w powierzchniowych i głębokich kompleksach naczyniowych oraz zwiększenie grubości naczyniówki. Zmiany te obserwowano również na ich wczesnych etapach rozwoju choroby. Ponadto wykazano zmiany o charakterze neuropatii pod postacią zmniejszenia grubości kompleksu komórek zwojowych i warstwy włókien nerwowych siatkówki. W dostępnej literaturze doktorant nie znalazł natomiast publikacji poświęconych badaniom siatkówki i naczyniówki przy zastosowaniu optycznej koherentnej tomografii siatkówki (OCT) i angiografii OCT (OCTA), które, jak wspomniano wyżej, są

najdokładniejszymi obecnie metodami pozwalającymi na przyżyciowe zbadanie morfologii i naczyń siatkówki.

Celem rozprawy doktorskiej lek. med. Przemysława Krajewskiego była ocena czy u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym występują zmiany w naczyniach siatkówki i naczyniówki, przy zastosowaniu angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii.

Sformułowano hipotezy badawcze zakładające występowanie u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym istotnej statystycznie (*versus* grupa porównawcza):

- • zmiany gęstości naczyń w kompleksach naczyniowych siatkówki,
- • zmiany powierzchni strefy beznaczyniowej dołka,
- • zmiany grubości naczyniówki poddołkowo,
- • zmiany grubości kompleksu komórek zwojowych i warstwy włókien nerwowych.

Badania wykonano na 36 pacjentach z CTEPH w wieku 24-86 lat (17 kobiet i 19 mężczyzn), których podzielono na dwie grupy: grupa pierwsza - chorzy bez chorób naczyniowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, dyslipidemia) w celu wyeliminowania potencjalnego ich wpływu na siatkówkę i naczyniówkę (12 chorych – 24 oczu) oraz grupę drugą – chorzy, u których wystąpiła przynajmniej jedna z wyżej wymienionych chorób naczyniowych (24 chorych – 48 oczu). Grupę trzecią, kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy w wieku 24-84 lat (65 osób – 130 oczu).

U wszystkich uczestników badano, wykonując pełne badanie okulistyczne z rozszerzeniem źrenic z uwzględnieniem:

- wywiadu dotyczącego choroby podstawowej (jej przebiegu, czasu trwania, zajętych narządów, dotychczasowego i aktualnego leczenia) oraz dolegliwości okulistycznych.

- badania ostrości wzroku do dali i bliży w najlepszej korekcji okularowej z użyciem skali LogMar i na tablicach EDTRS z 4 metrów,
- badania aparatu ochronnego gałki ocznej i odcinka przedniego w lampie szczelinowej z użyciem trójlustra Goldmana (u wybranych pacjentów),
- zdjęcia dna oka. oceny stanu ciała szklistego w lampie szczelinowej. badania dna oka z użyciem soczewki Volk +90D po maksymalnym rozszerzeniu źrenic (1% Tropicamid).
- pomiaru ciśnienia śródgałkowego tonometrem aplanacyjnym,
- pomiaru długości gałki ocznej.

Poza tym u wszystkich uczestników badania oceniano zmiany w naczyniach siatkówki i naczyniówki (zmiany gęstości naczyń w kompleksach naczyniowych siatkówki, zmiany powierzchni strefy beznaczyniowej dołka, zmiany grubości naczyniówki poddołkowo) przy zastosowaniu angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii oraz zmiany grubości kompleksu komórek zwojowych i warstwy włókien nerwowych.

W ramach analizy opisowej cech niemierzalnych (kategorialnych) dane zaprezentowano w postaci liczb bezwzględnych i wartości odsetkowych (%). Do analiz użyto: testu niezależności χ^2 , testu dokładny Fishera, analizę log-liniową, testu normalności W. Shapiro-Wilka, testu homogeniczności wariancji Levene'a, wieloczynnikową analizę wariancji (ANOVA) bez powtórzeń, uogólnione modele liniowe dla układów wielozmiennych z elastycznymi błędami standardowymi (sandwich estimator). Wszystkie powyższe modele wieloczynnikowe (wielozmiennowe) były kontrolowane dla wieku i płci uczestników badania. Brakujące dane usuwano przypadkami. Za znamienne statystycznie uznawano wyniki testów wtedy, kiedy poziom istotności wynosił $p < 0.05$. Do

przeprowadzenia analizy statystycznej wykorzystano program Stata®/Special Edition w wersji 14.2 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. U pacjentów z CTEPH w obu grupach występują istotne statystyczne zmiany w naczyniach pod postacią: zmniejszenia średniej gęstości naczyń kompleksu głębokiego w obrębie plamki, zmniejszenia poddołkowej grubości naczyniówki i zwiększenia powierzchni FAZ, co wskazuje, że przewlekłe niedotlenienie siatkówki w przebiegu CTEPH może przyczyniać się do zmniejszonej perfuzji w siatkówce i naczyniówce.
2. U pacjentów z CTEPH w grupie 1 nie potwierdzono występowania istotnych statystycznie zmian: średniej gęstości naczyń kompleksu powierzchownego w obrębie plamki i średniej gęstości naczyń promienistego splotu kapilar okołotarczowych, co wskazuje, że kompleks naczyniowy powierzchowny nie ulega uszkodzeniu w CTEPH.
3. Powierzchnia FAZ, gęstość naczyń głębokiego kompleksu naczyniowego siatkówki i poddołkowa grubość naczyniówki mogą być użytecznymi parametrami w ocenie stanu krążenia siatkówkowo-naczyniówkowego u pacjentów z CTEPH bez ogólnoustrojowych chorób, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca i dyslipidemia.
4. Współwystępowanie u pacjentów z CTEPH w grupie 2 przynajmniej jednej z ogólnoustrojowych chorób, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, dyslipidemia zwiększa zakres powikłań naczyniowych, powodując dodatkowo istotne statystycznie:

c) zmniejszenie średniej gęstości naczyń kompleksu powierzchniowego w obrębie plamki z wyjątkiem dolka, co może być spowodowane wzrostem oporu naczyniowego z następowym niedotlenieniem i zmniejszeniem perfuzji nie tylko w kapilarach, ale również w dużych i średnich naczyniach siatkówki,

d) zmniejszenie średniej gęstości naczyń promienistego splotu kapilar okołotarczowych i zmniejszenie średniej grubości RNFL.

Powyższe wyniki wskazują na możliwość rozwoju neuropatii, a tezę tę wzmacnia fakt współwystępowania spadku perfuzji w obrębie promienistego splotu kapilar okołotarczowych i zmniejszenia średniej gęstości RNFL.

5. U pacjentów z CTEPH w grupie 1 nie potwierdzono istotnych statystycznie zmian średniej grubości GCC i RNFL, co wskazuje na niskie ryzyko rozwoju neuropatii.

6. Za pomocą OCT/OCTA można wykryć przedkliniczne zmiany w naczyniach siatkówki i naczyniówki u pacjentów z CTEPH.

7. Istnieje potrzeba dalszych badań w celu potwierdzenia powyższych obserwacji, z uwagi na fakt, iż jest to pierwsze doniesienie, w którym dokonano ilościowej oceny naczyń siatkówki i naczyniówki u pacjentów z CTEPH przy użyciu OCT/OCTA.

Praca doktorska lek.med. jest napisana bardzo przejrzysto. We wstępie doktorant omówił wybrane zagadnienia anatomii i histologii siatkówki i naczyniówki, metody ich badania ze szczególnym przedstawieniem możliwości diagnostycznych jakie stwarza obecnie optyczna koherentna tomografia i angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii. Następnie doktorant omówił problem nadciśnienia płucnego, w tym rys historyczny schorzenia, jego epidemiologię,

etiologię, objawy kliniczne, ze szczegółowym opisem zmian jakie zostały opisane w zakresie narządu wzroku, oraz leczenie i rokowanie.

Temat rozprawy doktorskiej oraz jej cele zostały właściwie sformułowane. Nadciśnienie płucne jest chorobą naczyń krążenia małego, a więc ocena naczyń siatkówki i naczyniówki, które są jedynymi naczyniami w ustroju człowieka dostępnymi bezpośredniemu badaniu, stanowi interesujący temat badawczy.

Wstęp został napisany zwięźle, ale równocześnie wyczerpująco, omawiając całe zagadnienie w oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa światowego. Ta część pracy świadczy o dobrej znajomości zagadnienia, któremu poświęcona jest praca doktorska, jak również piśmiennictwa w tym zakresie, także najnowszego.

Metody badawcze użyte w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały właściwie dobrane do założeń pracy.

Otrzymane wyniki zostały przejrzysto przedstawione i poddane właściwej analizie statystycznej. W pracy zwraca uwagę bardzo obszerna dyskusja, w której bardzo dokładnie i wyczerpująco omówiono uzyskane wyniki. Świadczy ona o głębokiej znajomości zagadnienia przez doktoranta. Wyniki pracy zostały właściwie sformułowane we wnioskach. Najciekawszy wniosek wynikający z pracy to wniosek nr 6, mówiący, że za pomocą OCT/OCTA można wykryć przedkliniczne zmiany w naczyniach siatkówki i naczyniówki u pacjentów z CTEPH. Wymaga to jeszcze dokładniejszych badań klinicznych mających na celu ocenę korelacji stanu ogólnego choroby oraz zmian w siatkówce i naczyniówce, ale stwarza to nadzieję, że OCT/OCTA może być nową metodą kliniczną oceniającą stopień zaawansowania nadciśnienia płucnego lub możliwość jego rozwoju. Praca zakończona jest obszernym (176 pozycji, głównie z ostatnich 10 lat) spisem piśmiennictwa, który przemawia również za dobrą znajomością całości zagadnienia przez doktoranta.

Praca doktorska lek. med. stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W mojej ocenie oceniana rozprawa doktorska 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. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z tym chciałbym przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Przemysława Krajewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr n. med. Marek E. Prost



Klinika Okulistyczna

Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie