

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
CSK MON - Kliniki, Oddziały, Zakłady - 01
Klinika Okulistyki
Kod cz. VII - 052 Kod cz. VIII - 4300
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 128
Regon: 015294437-00030 NIP 113-23-93-321
tel./fax 261 816 575
Kod identyfikacyjny 000000019182
07-R-8-00855-03-01

Warszawa, 19.04.2017.

Dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska

Profesor nadzwyczajny

Klinika Okulistyki

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Kamila Kaczorowskiego

„Porównanie morfologii tarczy nerwu wzrokowego i funkcji nerwu wzrokowego za pomocą różnych metod badawczych w diagnostyce jaskry – cykl publikacji monotematycznych”

Przedstawiona przez lek. Kamila Kaczorowskiego rozprawa naukowa na stopień doktora nauk medycznych pt. „Porównanie morfologii tarczy nerwu wzrokowego i funkcji nerwu wzrokowego za pomocą różnych metod badawczych w diagnostyce jaskry – cykl publikacji monotematycznych” zawiera analizę porównawczą wyników badania pola widzenia przy użyciu dwóch różnych perymetrów – standardowego Humphreya i konturowego Heidelberg Edge Perimeter (HEP) u osób z nadciśnieniem ocznym oraz porównanie wyników grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki, mierzonych za pomocą dwóch różnych technologii optycznej koherentnej tomografii u chorych z leczoną jaskrą otwartego kąta.

Badanie pola widzenia jest kluczowe dla postawienia rozpoznania jaskry i głównym narzędziem dla kontrolowania jej przebiegu i leczenia. Podstawową techniką badania pola widzenia w jaskrze jest standardowa automatyczna perymetria statyczna (ang. *standard automated perimetry*, SAP), polegająca na prezentacji w tym samym miejscu bodźców o zmiennej luminacji i pomiarze ilościowym czułości badanego punktu siatkówki na światło. Ograniczeniem tej techniki, rejestrującej odpowiedź dominującej populacji małych komórek zwojowych P (*parvocellular*) jest logarytmiczna zależność utraty czułości siatkówki do liczby komórek zwojowych siatkówki, co wpływa na znaczne obniżenie czułości metody SAP we wczesnej jaskrze. Charakterystyczną cechą perymetrii niekonwencjonalnej jest natomiast prezentacja odpowiedniego typu bodźców, które pozwalają „wyselekcjonować” odpowiedź

subpopulacji komórek zwojowych najwcześniej ulegającej uszkodzeniu w jaskrze. Jedną z takich technik jest perymetria konturowa (Heidelberg Edge Perimeter, HEP), wykorzystująca do badania pola widzenia unikalny 5-stopniowy okrągły bodziec, selektywnie stymulujący populację dużych komórek zwojowych siatkówki M (*magnocellular*).

Zanik włókien nerwowych siatkówki jest pierwszym objawem uszkodzenia anatomicznego tkanki nerwowej w przebiegu jaskry; pomiary ilościowe warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. *retinal nerve fibre layer*, RNFL) za pomocą technik optycznej koherentnej tomografii (OCT) lub skaningowej polarymerii laserowej (GDx) pozwalają na wczesne wykrycie ubytków jaskrowych. Technologia OCT podaje statystyczny wynik: „w granicach normy”, „na pograniczu normy” lub „poza normą” oparty na odniesieniu badanych parametrów do bazy normatywnej zdrowych oczu. Dostępne w praktyce aparaty różnią się właściwościami technicznymi, oprogramowaniem a także charakterystyką baz normatywnych, co wpływa na zróżnicowane i nieporównywalne wyniki pomiarowe uzyskiwane z różnych aparatów OCT. Najstarsza technologia OCT oparta była na domenie czasowej (ang. *time-domain*, TD), nowsze zaś - na domenie Fouriera (FD), spektralnej (ang. *spectral-domain*, SD) lub systemie *swept source* (SS). Należy wyraźnie podkreślić, że kompleksowa ocena pacjentów we wczesnych stadiach jaskry i z nadciśnieniem ocznym wymaga wykorzystania zarówno metod umożliwiających ocenę strukturalną jak i funkcjonalną.

Na rozprawę doktorską lek. Kamila Kaczorowskiego przedstawioną w formie oprawionego zwanego wydania składa się cykl trzech publikacji anglojęzycznych zamieszczonych w tym samym czasopiśmie ze współczynnikiem oddziaływania (Impact Factor): dwóch prac oryginalnych, w których - w jednej Doktorant jest pierwszym autorem, zaś w drugiej – trzecim oraz artykułu poglądowego, w której Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Kaczorowski K, Mulak M, Szumny D, Baranowska M, Jakubaszko-Jabłońska J, Misiuk-Hojło M. Comparison of Visual Field Measurement with Heidelberg Edge Perimeter and Humphrey Visual Field Analyzer in Patients with Ocular Hypertension. *Adv Clin Exp Med* 2016;25,5,937-944.
2. Kaczorowski K, Mulak M, Szumny D, Misiuk-Hojło M. Heidelberg Edge Perimeter: The New Method of Perimetry. *Adv Clin Exp Med* 2015;24,6,1105-1112.
3. Mulak M, Cicha A, Kaczorowski K, Markuszewski B, Misiuk-Hojło M. Using Spectralis and Stratus Optical Coherence Tomography Devices to analyze the

Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Open-Angle Glaucoma – preliminary report. Adv Clin Exp Med 2013;22,6,831-837.

Łączny Impact Factor prac przedstawionych do oceny wynosi 2.587.

W krótkim wstępie Doktorant przedstawia skrótowo specyfikę neuropatii jaskrowej i wymienia współczesne metody jej diagnozowania, podkreślając trudności w wykryciu jaskry wczesnej.

Celem pracy było:

1. porównanie wyników badania pola widzenia przy użyciu perymetru Humphrey i polomierza Heidelberg Edge Perimeter (HEP) oraz ocena przydatności perymetru HEP w diagnostyce jaskry,
2. przegląd piśmiennictwa na temat metod badania pola widzenia oraz perymetrii HEP w diagnostyce jaskry,
3. porównanie wyników badania grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki za pomocą dwóch generacji optycznej koherentnej tomografii (OCT) – domeny czasowej (time-domain, TD-OCT) i spektralnej (spectral-domain, SD-OCT), i ocena przydatności OCT w diagnostyce jaskry.

W pierwszej przedstawionej pracy „Comparison of Visual Field Measurement with Heidelberg Edge Perimeter and Humphrey Visual Field Analyzer in Patients with Ocular Hypertension” przebadano 45 osób (82 oczu) z nadciśnieniem ocznym, których podzielono na 2 grupy: grupę 1, w której przeprowadzono badania pola widzenia wg strategii SITA Standard na perymetrze Humphrey i ASTA Standard na perymetrze HEP oraz grupę 2, w której przeprowadzono badania wg strategii SITA Fast na perymetrze Humphrey i ASTA Standard na perymetrze HEP.

Doktorant stwierdził, że:

- wyniki pola widzenia badane powyższymi strategiami w obu badanych grupach nie były identyczne,
- w badanych grupach otrzymano kilka pozytywnych wyników różnicy analizowanego parametru - średniego odchylenia pola widzenia między wartościami uzyskanymi na perymetrach HEP i Humphrey, wskazujących, że wartość odchylenia na perymetrze HEP była nieznacznie wyższa niż wartość odchylenia na aparacie Humphrey,
- Wartości MD mierzone na aparacie HEP były niższe niż mierzone na perymetrze Humphrey.

W drugim przedstawionym artykule, zatytułowanym “Heidelberg Edge Perimeter: The New Method of Perimetry” dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego badania pola widzenia

oraz publikacji na temat zastosowania techniki HEP w diagnostyce jaskry. Doktorant wymienił strategie badania na perymetrze HEP, porównał wielkość i luminację bodźców świetlnych, jasność tła oraz protokoły badania pomiędzy perymetrami SAP Humphrey i HEP. W dalszej części artykułu Autor zacytował wyniki prac porównujących badanie HEP z perymetrią SAP na aparacie Octopus oraz analizujących korelacje strukturalno - czynnościowe między parametrami zbiorczymi, mierzonymi za pomocą perymetru HEP, perymetru zdwojonej częstotliwości (FDT) i SAP Octopus a powierzchnią rąbka nerwowo-siatkówkowego tarczy nerwu wzrokowego, mierzonego za pomocą konfokalnej skaningowej oftalmoskopii laserowej oraz grubością warstwy włókien nerwowych siatkówki. Autorzy wykazali najsilniejsze korelacje strukturalno-czynnościowe dla perymetru HEP, zaś najniższe dla perymetru SAP. W końcowej części artykułu Autor wymienił ograniczenia perymetrii HEP – większą dla pacjenta trudność badania i dłuższą krzywą uczenia w porównaniu do perymetrii SAP oraz istotny wpływ poziomu wrażliwości na kontrast na wyniki testu.

Trzeci artykuł, zatytułowany “Using Spectralis and Stratus Optical Coherence Tomography Devices to analyze the Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Open-Angle Glaucoma – preliminary report” przedstawia badanie, w którym wykonano porównanie wyników grubości RNFL mierzonych za pomocą dwóch generacji OCT: TD-OCT (aparat Stratus) i SD-OCT (aparat Spectralis) u 35 chorych z jaskrą otwartego kąta.

Doktorant stwierdził, że:

- średnia grubość RNFL mierzona za pomocą aparatu SD-OCT była niższa w porównaniu ze średnią grubością RNFL mierzona za pomocą aparatu TD-OCT,
- wartości grubości RNFL mierzone obydwoma aparatami korelowały ze sobą; najsilniejsze korelacje wykazano w kwadrantach skroniowych i nosowych
- występują różnice pomiędzy pomiarami wykonanymi za pomocą tych urządzeń, które powodują zmienność w pomiarze grubości RNFL.

Na podstawie przeprowadzonych badań i opublikowanych prac Doktorant wyciągnął następujące wnioski:

-z pierwszego i z drugiego artykułu:

1. Perymetr HEP wykrywa mroczki w polu widzenia wcześniej niż perymetria konwencjonalna, co przemawia za stosowaniem polomierza HEP jako rutynowego badania pola widzenia w diagnostyce wczesnych ubytków jaskrowych.

2. Perymetria HEP może mieć potencjalne zastosowanie we wczesnym wykrywaniu innych chorób przebiegających z pogorszeniem pola widzenia, na przykład w neurologii.

-z trzeciego artykułu:

3. Wyniki pomiarów RNFL z użyciem SD-OCT I TD-OCT są podobne, ale nie identyczne, dlatego badania kontrolne powinny być wykonywane na tych samych aparatach.
4. Ze względu na nowszą generację i oprogramowanie aparat Spectralis SD-OCT wydaje się być bardziej precyzyjny niż aparat Stratus TD-OCT.
5. Badanie OCT RNFL powinno być wykonywane w trakcie diagnostyki jaskry i dla oceny tempa progresji choroby.

Przedstawione wnioski odpowiadają celom pracy.

Dysertację kończy streszczenie w języku angielskim.

W publikacjach wykorzystano łącznie 63 pozycje piśmiennictwa, w tym 4 polskich autorów. Odsetek publikacji z ostatnich 5 lat wynosił w kolejnych artykułach odpowiednio 58%, 50 % i 50%.

Oceniając przedstawiony cykl trzech publikacji stwierdzam, że podany tytuł rozprawy doktorskiej powinien w pierwszej jego części zawierać, porównanie „grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki” zamiast „morfologii tarczy nerwu wzrokowego”, co obok porównania funkcji nerwu wzrokowego precyzyjnie odzwierciedlałoby cele obu prac oryginalnych Doktoranta. Wprawdzie analiza korelacji perymetrycznych z morfologią rąbka nerwowo-siatkówkowego była także jednym z poruszanych zagadnień artykułu poglądowego, ale wyłącznie jako cytowanie wyników innych autorów.

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską w formie cyklu publikacji naukowych oceniam pozytywnie. Wyniki badań prezentują dużą wartość praktyczną w dobie rozwijających się intensywnie technologii diagnostycznych. Temat pracy lek. Kamila Kaczorowskiego jest bardzo aktualny, biorąc pod uwagę rosnącą populację chorych z jaskrą i „utajony” przebieg neuropatii w jej wczesnych stadiach.

Podsumowując stwierdzam, że praca lek. Kamila Kaczorowskiego pt. „Porównanie morfologii tarczy nerwu wzrokowego i funkcji nerwu wzrokowego za pomocą różnych metod badawczych w diagnostyce jaskry – cykl publikacji monotematycznych” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego też zgłaszam do Rady Wydziału Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Kamila Kaczorowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. prof. nadzw.
JOANNA MIETZDOWSKA
szef Juhlsta Chorob Oczu
5624948