

Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

Katedra Okulistyki

dr hab. n. med. Agnieszka Kubicka-Trząska

31-501 Kraków, ul. Kopernika 38

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Sieja-Bujewskiej**

**p.t. „Ocena porównawcza standardowej automatycznej perymetrii i perymetrii FDF u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta oka oraz z podejrzeniem jaskry”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Anny Sieja-Bujewskiej zatytułowana „Ocena porównawcza standardowej automatycznej perymetrii i perymetrii FDF u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta oka oraz z podejrzeniem jaskry” dotyczy bardzo istotnego dla współczesnej okulistyki zagadnienia. Jaskra jest bowiem jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnej utraty widzenia we współczesnym świecie. Najczęstszą jej postacią, stanowiącą aż 75%-80% wszystkich przypadków, jest jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK). Ze względu na podstępny, powolny i bezobjawowy przebieg kliniczny tego schorzenia, stanowi ona prawdziwe wyzwanie diagnostyczne w szczególności w początkowym stadium choroby. Nierzadko jest ona rozpoznawana zbyt późno, zwykle gdy dojdzie już do rozwoju nieodwracalnych, zaawansowanych zmian anatomiczno-czynnościowych w narządzie wzorku. Dlatego tak istotnym jest poszukiwanie swoistych i czułych metod diagnostyki neuropatii jaskrowej, które pozwolą na rozpoznanie ubytków jaskrowych w polu widzenia na etapie jaskry preperymetrycznej, u chorych z podejrzeniem jaskry oraz prawidłowym wynikiem pola widzenia w powszechnie stosowanej standardowej automatycznej perymetrii. Rozpoznanie jaskry w jej wczesnym stadium pozwala na szybkie rozpoczęcie właściwego leczenia, a co za tym idzie na zahamowanie progresji choroby i zachowanie dobrego widzenia.

Praca posiada ogólnie przyjęty układ dla rozpraw doktorskich; liczy 199 stron i podzielona jest na 13 rozdziałów. Układ pracy jest logiczny i przejrzysty. Zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów i terminów użytych w pracy. Zawiera następujące załączniki: informację na temat badania, zgodę pacjenta na udział w badaniu oraz ankietę zawierającą wszystkie oceniane parametry w czasie kolejnych wizyt.

Praca uzupełniona jest o listę 256 pozycji piśmiennictwa, zawiera 98 rycin i 62 tabele. Manuskrypt zastał przygotowany edytorsko i graficznie bardzo starannie. Jest napisany poprawnym i zrozumiałym językiem. Pracę czytałam z dużą przyjemnością i zainteresowaniem.

Rozdział „Wstęp” został podzielony na szereg podrozdziałów, które napisane są w sposób dający czytającemu pewność, że lek. med. Anna Sieja-Bujewska zapoznała się szczegółowo z dostępnym piśmiennictwem i posiada dużą oraz usystematyzowaną wiedzę na temat epidemiologii, patomechanizmów, ewolucji zachodzących zmian funkcjonalno-anatomicznych oraz współczesnych metod diagnostyki jaskry. Autorka szczegółowo omawia metody badania pola widzenia; perymetrię kinetyczną oraz statyczną, ponadto przedstawia historię rozwoju tych badań, co dodatkowo przemawia za głęboką wiedzą jaką autorka posiada w kwestii tego zagadnienia. Lek. med. Anna Sieja-Bujewska starannie przedstawia pojęcia i definicje stosowane w automatycznej perymetrii statycznej, które mogą stanowić swoisty praktyczny przewodnik dla osób uczących się interpretacji wyników, tego nie zawsze łatwego do oceny badania. Osobny rozdział poświęca nowej generacji perymetrii – HEP (Heidelberg Edge Perimeter), który wyposażony jest w tradycyjną metodę badania pola widzenia - SAP (Standardowa Automatyczna Perymetria) oraz nową unikatową metodę perymetryczną FDF (Flicker Defined Form), pozwalającą na wczesną diagnostykę ubytków jaskrowych w polu widzenia, dzięki zastosowaniu wybiórczo pobudzającego komórki zwojowe M bodźca. Szczegółowo przedstawia przygotowanie chorego do badania, przeprowadzenie badania oraz interpretację uzyskanych wyników z uwzględnieniem wskaźników wiarygodności testu, parametrów zbiorczych, testu porównywania półkul poziomych pola widzenia oraz map.

Doktorantka zwraca uwagę i podkreśla, iż podstawą analizy wyniku perymetrycznego u osób z podejrzeniem jaskry jest korelacja zmian w polu widzenia (analiza funkcjonalna) z cechami anatomicznego uszkodzenia tarczy nerwu wzrokowego oraz włókien nerwowych siatkówki (analiza strukturalna). Dlatego też szeroko omawia mapę strukturalno-funkcjonalną, powstającą dzięki analizie uzyskanych wyników badania z polomierza i tomografu siatkówki (HRT - Heidelberg Retina Tomograph).

Lek. med. Anna Sieja-Bujewska jasno sformułowała założenia i cele pracy. Celem pracy było porównanie standardowej automatycznej perymetrii (SAP) z perymetrią Flicked Defined Form (FDF) w diagnostyce ubytków jaskrowych w polu widzenia w grupie

osób z podejrzeniem jaskry oraz w grupie z rozpoznaną jaskrą przy zastosowaniu nowoczesnego selektywnego perymetru HEP (Heidelberg Edge Perimeter). Ponadto doktorantka podjęła się analizy zależności pomiędzy parametrami funkcjonalnymi w badaniach SAP i FDF i parametrami strukturalnymi ocenianymi przy użyciu tomografu siatkówkowego HRT (Heidelberg Retina Tomograph).

Autorka podjęła się realizacji tego zadania poprzez:

1. Ocenę testu jaskrowego porównywania półkul poziomych w perymetrii SAP i FDF.
2. Porównania czasów wykonywania obu testów SAP i FDF w badanych grupach.
3. Ocenę i porównanie parametrów wiarygodności testu: błędów fałszywie pozytywnych (FP) i negatywnych (FN), błędów fiksacji (FL) w obu metodach perymetrycznych.
4. Porównanie wyników średniej czułości (MS) w obu metodach perymetrycznych
5. Porównanie wyników parametrów średniego odchylenia od normy (MD) i średniego odchylenia od wzorca (PSD) w perymetrii SAP i FDF.
6. Ocenę porównawczą wyników średniej czułości (MS) i parametrów zbiorczych średniego odchylenia od normy (MD) i średniego odchylenia od wzorca (PSD) w obu testach perymetrycznych.
7. Ocenę korelacji parametrów zbiorczych oraz średniej czułości z wybranymi parametrami stereometrycznymi w badanych grupach.
8. Ocenę zgodności wyników pola widzenia SAP i FDF z wynikami Analizy Regresji Moorfields.
9. Porównanie czułości i specyficzności perymetrii SAP i perymetrii FDF w rozróżnianiu osób z podejrzeniem jaskry i z jaskrą pierwotną otwartego kąta od zdrowej populacji.

Badaniem objęła 91 osób, których podzieliła na trzy grupy: grupę 29 osób zdrowych; grupę 32 chorych z podejrzeniem jaskry oraz grupę 30 pacjentów z JPOK. Autorka jasno przedstawiła kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania. W każdej grupie do badania i analizy statystycznej u każdej osoby włączono jedno oko z najlepszymi parametrami wiarygodności testu, a w grupie z jaskrą dodatkowo z gorszym wynikiem parametru zbiorczego MD. Przed rozpoczęciem badań każda z osób świadomie podpisała zgodę na udział w badaniu, na które doktorantka otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej.

We wszystkich przypadkach autorka przeprowadziła samodzielnie wszystkie badania: ocenę ostrości wzroku, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, gonioskopię, oceniała dno oka, wykonała optyczną koherentną tomografię siatkówki (OCT – Optical Coherence Tomography) w celu oceny grubości włókien nerwowych siatkówki oraz trzykrotnie przeprowadziła dwa testy perymetryczne SAP i FDF w celu uzyskania jak najlepszych wyników wiarygodności tych badań. Ponadto w każdym przypadku przeprowadziła ocenę morfologii tarczy nerwu wzrokowego przy użyciu konfokalnej skaningowej oftalmoskopii laserowej HRT3. Dokonała szczegółowej analizy strukturalno-funkcjonalnej nerwu wzrokowego w oparciu o badanie korelacji wyników parametrów MD i MS w perymetrii FDF i SAP z 9 parametrami stereometrycznymi globalnie i sektorowo. Ponadto oceniała zależność pomiędzy parametrem PSD perymetrii FDF i SAP z 9 parametrami stereometrycznymi globalnie oraz porównywała zgodność wyników Analizy Regresji Moorfields z wynikami pola widzenia SAP i FDF.

Otrzymane wyniki badań zostały właściwie zebrane, usystematyzowane i przedstawione w odrębnym rozdziale, uzupełnionym o liczne tabele i ryciny, dzięki którym stają się one bardziej czytelne i przejrzyste. Analiza statystyczna uzyskanych wyników badań została opracowana zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. Zasadność wykorzystanych testów statystycznych nie budzi wątpliwości.

Kolejny rozdział, w którym doktorantka omawia uzyskane wyniki i dyskutuje z piśmiennictwem, odzwierciedla dużą wiedzę i umiejętność poruszania się w przedstawionej dziedzinie okulistyki. Ze swoich badań wyciągnęła wnioski, będące odpowiedzią na postawione cele pracy.

Stwierdziła, iż perymetria FDF ma wyższą zdolność diagnostyczną nad perymetrią SAP w rozpoznaniu wczesnych ubytków jaskrowych w polu widzenia w grupie osób z podejrzeniem jaskry. Perymetrie SAP i FDF wykazały porównywalną czułość i specyficzność w diagnostyce różnicowej chorych z neuropatią jaskrową z osobami bez cech jaskrowego uszkodzenia pola widzenia. Czas wykonywania testu FDF okazał się istotnie statystycznie dłuższy niż czas wykonywania perymetrii SAP, co może wynikać z trudniejszej adaptacji do bodźca postrzeganego nie jako punkt świetlny (perymetria SAP), a jako iluzoryczny bodziec (perymetria FDF) oraz z diagnostyką głębszych i bardziej rozległych ubytków w polu widzenia w grupie z podejrzeniem jaskry i z jaskrą przy użyciu bodźca FDF. Wyniki parametrów wiarygodności testu FP, FN, FL wskazują na porównywalny efekt krzywej

uczenia w obu metodach perymetrycznych. Perymetria FDF bez względu na zastosowany zakres skali decybelowej wskazuje na istotne statystycznie różnice średnich wartości parametrów funkcjonalnych MD, PSD, MS i tym samym wyższą w porównaniu do SAP zdolność diagnostyczną ubytków jaskrowych w polu widzenia. Parametry czynnościowe obu metod perymetrycznych silnie korelują z parametrami anatomicznymi w badaniu HRT w grupie chorych z różnym stopniem zaawansowania neuropatii jaskrowej. Natomiast w grupie osób z podejrzeniem jaskry zależności strukturalno-funkcjonalne wykazały wyższą istotność diagnostyczną dla perymetrii FDF aniżeli dla wyniku badania HRT.

Wyciągnięte wnioski mają istotną wartość kliniczną i praktyczną. W oparciu o uzyskane wyniki badań u chorych z podejrzeniem neuropatii jaskrowej wskazany jest przeprowadzenie badania pola widzenia FDF z zastosowaniem selektywnego bodźca iluzorycznego, pozwalającego na ocenę stopnia uszkodzenia komórek zwojowych siatkówki typu M we wczesnym stadium jaskry, zanim pojawią się zmiany w automatycznej perymetrii standardowej. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż ubytki w standardowej automatycznej perymetrii pojawiają się, gdy uszkodzenie dotyczy już 1/3 komórek zwojowych siatkówki typu M.

Bibliografia zebrana w rozdziale „Piśmiennictwo” obejmuje 256 pozycji literatury, głównie zagranicznej, w tym 11 pozycji autorów polskich z czego tylko 6 dotyczy perymetrii i oceny morfologii nerwu wzrokowego przy użyciu HRT u chorych na jaskrę, co świadczy o tym, iż przedstawione przez doktorantkę wyniki badań należy uznać za znaczącą nowość naukową i niewątpliwie jej osiągnięcie badawcze na forum polskiej okulistyki. Literatura została właściwie dobrana i trafnie cytowana w treści rozprawy.

Strukturalne streszczenie zarówno w języku polskim, jak i angielskim są napisane właściwie, zawierają wszystkie niezbędne informacje dotyczące poszczególnych etapów realizowanej pracy.

Rozprawa doktorska lek. med. Anny Sieja-Bujewskiej wymaga drobnych uzupełnień i wyjaśnień przed przygotowaniem jej do publikacji w czasopiśmie okulistycznym. Dyskusji wymagają następujące kwestie:

- w rozdziale 1.3.2 pt. „Podstawowe cechy rozpoznania jaskry” podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe powyżej 21 mmHg nie wymieniałabym jako pierwszego kryterium rozpoznania jaskry, jako że w nadciśnieniu wewnątrzgałkowym parametr ten jest

także podwyższony, jednak bez wpływu na zmiany czynnościowo-morfologiczne nerwu wzrokowego. Na pierwszym miejscu jako jedno z najważniejszych kryteriów rozpoznania jaskry wymieniłabym obecność zmian morfologiczno-czynnościowych nerwu wzrokowego i siatkówki, które doktoranta analizowała w swojej pracy. Wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego jest mniej istotnym parametrem w diagnostyce JPOK.

- wśród czynników ryzyka rozwoju jaskry dodałabym infekcję wywołaną bakterią *Helicobacter pylori*, która w ostatnim czasie coraz częściej jest wymieniana jako czynnik biorący udział w etiopatogenezie JPOK.

- w pracy autorka używa określenia kontur iluzoryczny dla bodźca stosownego w selektywnej perymetrii FDF. Czy nie byłoby bardziej trafne określenie „iluzoryczny wzorec konturowy” ?.

Przedstawione powyżej uwagi nie wpływają na moją wysoką ocenę, jaką z pełną odpowiedzialnością stawiam rozprawie doktorskiej lek. med. Anny Sieja – Bujewskiej. W swojej dysertacji autorka dowiodła umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej poprzez zaprojektowanie, przeprowadzenie i wnioskowanie z uzyskanych wyników badań i obserwacji klinicznych.

Przeprowadzone badania mają istotne znaczenie i stanowią oryginalny wkład doktorantki do wiedzy na ten bardzo trudny i wciąż aktualny problem. Wyniki uzyskanych badań powinny stanowić podstawę publikacji.

Podsumowując uważam, iż przedstawiona mi do oceny praca pt. *„Ocena porównawcza standardowej automatycznej perymetrii i perymetrii FDF u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta oka oraz z podejrzeniem jaskry”* lek. med. Anny Sieja-Bujewskiej spełnia ustawowe warunki stawiane pracom doktorskim.

W związku z powyższą pozytywną oceną wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Anny Sieja – Bujewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

Kraków, dn. 25.08.2016 r.

  
dr hab. n. med. Agnieszka Kubicka-Trząska