

Warszawa, 15.11.2019.

Dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska, prof. WIM

Klinika Okulistyki CSK MON

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Zofii Pniakowskiej

**„Rola biomechaniki rogówki w diagnostyce i monitorowaniu terapii wybranych chorób  
narządu wzroku” – cykl publikacji monotematycznych**

Rogówka jest nieunaczynioną, wysoce zorganizowaną tkanką, posiadającą unikalną cechę - przezroczystość. Największą część rogówki stanowi stroma, złożona z macierzy zewnątrzkomórkowej, której geometria blaszek kolagenowych różni się w przedniej i tylnej części stromy. Wiąże się z tym implikacje biomechaniczne rogówki. Przednie 100-130 nm zrębu rogówki nadaje rogówce sztywność i jej krzywiznę, podczas gdy część tylna, różniąca się dodatkowo składem proteoglikanów i gęstością keratocytów, jest mechanicznie słabsza.

Wszystkie techniki pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego są powiązane z elastycznością oka, która zależy od grubości centralnej rogówki i jej histerezy. Uważana za „złoty standard” w badaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, tonometria aplanacyjna Goldmanna ma swoje ograniczenia, nawet jeśli pomiar zostanie skorygowany o grubość centralnej rogówki, gdyż rogówka nie jest tkanką idealnie sprężystą i dzięki swoim właściwościom lepkości pochłania część energii dostarczonej w trakcie pomiaru.

Aparat Ocular Response Analyzer (ORA) umożliwia nieinwazyjną ocenę biomechaniki rogówki *in vivo*. Obok wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, skorygowanego o właściwości wiskoelastyczne rogówki, oblicza wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego, mierzonego metodą aplanacyjną Goldmanna, podaje również wartości parametrów biomechanicznych - histerezę rogówki (CH) oraz współczynnik oporu rogówki (CRF). Im wyższa wartość histerezy, tym rogówka jest bardziej sprężysta, a co za tym idzie bardziej wytrzymała, z kolei jej niskie wartości oznaczają „wiotką”, osłabioną rogówkę. Ze względu na fakt, że wchodzące w skład rogówki, twardej, pierścienia okołotarczowego i blaszki sitowej substraty macierzy zewnątrzkomórkowej kodowane są przez te same geny, histereza rogówki pośrednio określa także strukturalną podatność tylnego bieguna gałki ocznej na

odkształcanie. Współczynnik oporu rogówki jest parametrem opisującym całkowitą sztywność przedniej ściany gałki ocznej i powiązany zarówno z macierzą zewnątrzkomórkową jak i gęstością keratocytów w tylnej części stromy rogówki.

Ocena parametrów biomechanicznych rogówki znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu jaskry i nadciśnienia ocznego oraz wielu schorzeń narządu wzroku, w których występują pierwotne lub wtórne zmiany struktury rogówki, takich jak pierwotne lub wtórne ektazje rogówki, krótkowzroczność, oftalmopatia tarczycowa, cukrzyca czy toczeń rumieniowaty trzewny. W dobie intensywnego rozwoju chirurgii refrakcyjnej i rosnącej z roku na rok popularyzacji procedur laserowej korekcji wad wzroku, szczególne znaczenie oceny biomechaniki rogówki upatruje się także w kwalifikacji przedoperacyjnej, dla wyeliminowania zwiększonego ryzyka pooperacyjnej ektazji czy w określeniu skuteczności chirurgicznych metod leczenia ektazji rogówkowych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa naukowa na stopień doktora nauk medycznych lek. Zofii Pniakowskiej pt. „Rola biomechaniki rogówki w diagnostyce i monitorowaniu terapii wybranych chorób narządu wzroku” zawiera ocenę zmian właściwości biomechanicznych rogówki oraz ich wpływu na wiarygodność pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego w niektórych schorzeniach, w tym w oftalmopatii tarczycowej i w stożku rogówki oraz porównanie wyników pomiarów ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą tradycyjnej tonometrii aplanacyjnej Goldmanna i technologii tonometrycznej Ocular Response Analyzer (ORA), skorygowanej o właściwości biomechaniczne rogówki. Na rozprawę doktorską lek. Zofii Pniakowskiej składa się cykl trzech publikacji, obejmujących jedno zagadnienie naukowe, ujęty w sposób systematyczny i wzajemnie się uzupełniający oraz pozwalający na traktowanie ich jako jednej pracy naukowej.

Pracę do recenzji przedstawiono w formie opracowanego, zwartego wydania, liczącego 112 stron i obejmującego, składające się z 11 rozdziałów omówienie dysertacji oraz załączniki zawierające opublikowane prace, oświadczenia współautorów o udziale w publikacjach, opinie Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz zapis dysertacji na nośniku CD. Omówienie dysertacji jest ilustrowane 10 rycinami, zawiera 22 tabel a wykaz piśmiennictwa obejmuje 91 pozycji.

Rozdział pierwszy zawiera wykaz prac włączonych w cykl publikacji stanowiących rozprawę doktorską. Przedmiotem analizy jest cykl trzech publikacji, w których Doktorantka jest pierwszym autorem - artykułu poglądowego opublikowanego w czasopiśmie polskim z listy MNiSW w 2017 r. i dwóch prac oryginalnych anglojęzycznych, opublikowanych w czasopismach ze współczynnikiem oddziaływania *Impact Factor*:

1. Zofia Pniakowska, Piotr Jurowski. Rola biomechaniki rogówki we współczesnej diagnostyce okulistycznej. *Okulistyka*. 2017; 4:116 – 119.
2. Pniakowska Z, Klysik A, Gos R, Jurowski P. Corneal biomechanical changes and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *International Journal of Ophthalmology*. 2016; 9(3):439 – 443. doi: 10.18240/ijo.2016.03.20.
3. Pniakowska Z, Jurowski P. Detection of the early keratoconus based on corneal biomechanical properties in the refractive surgery candidates. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016; 64(2):109 – 113. doi: 10.4103/0301 – 4738.179725.

Łączny współczynnik IF cyklu wynosi 3,178, zaś łączna liczba punktów MNiSW to 55.

Rozdział drugi zawiera wykaz stosowanych skrótów. Ponieważ większość stosowanych przez Autorkę skrótów jest słusznie zachowana w ich oryginalnej pisowni - w języku angielskim, właściwym, zdaniem Recenzenta byłoby konsekwentne zastosowanie pisowni anglosaskiej także w odniesieniu do skrótów IOP, IOPcc i IOPg (zamiast polskich CWG, CWGsr i CWGa), tym bardziej, że skróty IOPcc i IOPg są skrótami międzynarodowymi, przypisanymi technologii ORA i stosowanymi w ogólnoświatowej literaturze medycznej.

We **wstępie**, liczącym 16 stron, Doktorantka bardzo starannie i szczegółowo omówiła biomechanikę rogówki i podstawy teoretyczne pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego. Autorka w kilku podrozdziałach opisała model biomechaniczny gałki ocznej i zasadę tonometrii ORA. Tematyka ta była poruszana w pracy pogładowej Doktorantki, składającej się na pierwszą w cyklu prac, zatytułowanej „Rola biomechaniki rogówki we współczesnej diagnostyce okulistycznej”. Autorka omówiła w niej także aspekty biomechaniki rogówki w przebiegu takich schorzeń jak: jaskra, stożek rogówki, dystrofia Fuchsa i orbitopatia tarczycowa, ponadto w oczach poddawanych chirurgii refrakcyjnej, keratoplastyce i ortokorekcji.

Na uwagę zasługuję wnikliwe wprowadzenie do tematu rozprawy, dowodzące usystematyzowanej wiedzy Doktorantki. Cennym uzupełnieniem tej części dysertacji byłaby krótka wzmianka o innych najnowszych metodach pomiaru właściwości biomechanicznych rogówki, takich jak kamera Scheimpfluga, połączona z tonometrem bezdotykowym (aparat CORVIS ST) i air-puff swept source – OCT. Należy jednak podkreślić, że zawarte we wstępie rozważania oparte są o bogatą bibliografię, stanowią obszerne podsumowanie współczesnej wiedzy dotyczącej biomechaniki oka i uzasadniają celowość podjęcia badań własnych przez Doktorantkę.

Założenia i cele pracy zostały właściwe i precyzyjne sformułowane w czterech punktach. W niniejszej pracy założono, że biomechanika rogówki, scharakteryzowana przez dwa parametry – histerezę rogówki i współczynnik oporu rogówki ma istotny wpływ na pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego w takich schorzeniach jak oftalmopatia tarczycowa i w stożku rogówki. Za cele pracy przyjęto:

1. Ocenę właściwości biomechanicznych rogówki oraz jej zmian w niektórych schorzeniach w tym w oftalmopatii tarczycowej oraz w stożku rogówki.
2. Określenie występowania zależności między głównymi parametrami biomechaniki rogówki a ciśnieniem wewnątrzgałkowym mierzonym metodą tonometrii aplanacyjnej i tonometrii skorygowanej o właściwości biomechaniczne rogówki u chorych z oftalmopatią tarczycową i stożkiem rogówki.
3. Porównanie wyników pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonanego metodą tonometrii aplanacyjnej z pomiarem skorygowanym o właściwości biomechaniczne rogówki u chorych z oftalmopatią tarczycową i ze stożkiem rogówki.
4. Ocenę czy współczynnik dopasowania stożka rogówki może być markerem stopnia zaawansowania zmian biomechanicznych w stożku rogówki.

Pierwszy cel był przedmiotem wszystkich publikacji cyklu, cele drugi i trzeci były przedmiotem publikacji nr 2 i 3 cyklu, zaś cel czwarty był przedmiotem publikacji nr 3 cyklu.

Rozdział 5, zatytułowany **Material i Metodyka** rozpoczyna się informacją o uzyskanych zgodach K omisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z dnia 17 listopada 2015 r. (Uchwała nr RRN/223/15/KE) oraz z dnia 14 czerwca 2016 r. (Uchwała nr RRN/187/16/KE) na przeprowadzenie badań własnych.

Do grupy badanej badania będącego przedmiotem publikacji nr 2 cyklu włączono 25 chorych (50 oczu) z oftalmopatią tarczycową, w tym 32 oczu z aktywną oftalmopatią w I stopniu zaawansowania i 18 oczu z aktywną oftalmopatią w II stopniu zaawansowania wg kryteriów Europejskiej Grupy ds. Oftalmopatii Gravesa (EUGOGO) oraz współistniejącym nadciśnieniem ocznym lub świeżo rozpoznaną jaskrą w wywiadzie. Grupę porównawczą stanowiło 25 zdrowych badanych (50 oczu). Zastosowano prawidłowe kryteria włączenia i wyłączenia z tego badania.

Do badania będącego przedmiotem publikacji nr 3 cyklu włączono 45 oczu z podejrzeniem stożka rogówki, 52 oczu z rozpoznany stożkiem rogówki i 80 oczu z prawidłową rogówką. Do grup badanych zakwalifikowano osoby młode, które zgłosiły się do kliniki celem kwalifikacji do zabiegu keratoplastyki lub operacji zaćmy. W omówieniu dysertacji Autorka ograniczyła materiał badawczy jedynie do grupy oczu ze stożkiem

rogówki. Uwagę recenzenta zwracają pewne nieścisłości, pomiędzy tekstem a tabelą 4 w omówieniu dysertacji, dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia z badania. W tabeli 4 nie wymieniono stożka rogówki jako kryterium włączenia, umieszczono natomiast dystrofię rogówki, a więc i *keratoconus* jako kryterium wykluczenia z badania. Przydatna byłaby również informacja o kryteriach i/lub charakterystyce topograficznej i/lub tomograficznej rogówki badanych oczu, stanowiących podstawę ich klasyfikacji do odpowiednich grup badawczych.

Do analizy uzyskanych wyników zastosowano adekwatne testy statystyczne.

Otrzymane **wyniki** zostały przedstawione w sposób czytelny i staranny w Rozdziale 6.

W drugiej z analizowanych prac, zatytułowanej „Corneal biomechanical changes and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy”, doktorantka stwierdziła, że w oftalmopatii tarczycowej występuje obniżenie całkowitej sztywności rogówki (opisanej przez współczynnik CRF), natomiast jej lepkość (opisana przez CH) nie ulega zmianie. U chorych z oftalmopatią tarczycową powyższe zmiany właściwości biomechaniki rogówki nie mają istotnego wpływu na pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, toteż zarówno tonometria aplanacyjna, jak i tonometria skorygowana o właściwości biomechaniczne rogówki jest równie wiarygodna w pomiarze ciśnienia wewnątrzgałkowego w tej grupie chorych.

W trzeciej z recenzowanej prac, zatytułowanej „Detection of the early keratoconus based on corneal biomechanical properties in the refractive surgery candidates” doktorantka wykazała, że w stożku rogówki dochodzi do obniżenia zarówno sztywności jak i lepkości rogówki, co wpływa na osłabienie biomechaniki rogówki u tych chorych. W związku z powyższym, tonometria uwzględniająca właściwości biomechaniczne rogówki jest bardziej wiarygodną metodą oceny ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z tradycyjną tonometrią aplanacyjną Goldmana. Współczynnik dopasowania stożka rogówki wykazuje zależność od właściwości biomechanicznych rogówki i może być stosowany nie tylko jako marker stopnia zaawansowania zmian strukturalnych rogówki, ale również jako czynnik określający stopień zmian biomechanicznych w stożku rogówki. Autorka umieściła także uzupełniający komentarz słowny do przedstawianych wyników.

Umieszczenie 16 tabel i 10 rycin w tej części omówienia zwiększyło przejrzystość pracy i ułatwiło analizę wyników wykonanych badań. Tabele i ryciny zostały wykonane bardzo starannie.

**Omówienie** wyników w publikacjach oraz w komentarzu dysertacji jest dogłębne, zawiera rzeczową i dojrzałą interpretację wyników badań własnych, popartą cytowaniami z opracowań innych autorów. Omówienie dysertacji jest podsumowane pięcioma **wnioskami**.

Sugestia dotycząca wniosku nr 1: Termin „biomechanika rogówki” odnosi się do nauki, dziedziny wiedzy o przyczynach i skutkach działania sił wewnętrznych i zewnętrznych na rogówkę, nie jest więc parametrem, jak to ujęła Doktorantka we wniosku nr 1 a jedynie może być zdefiniowana przez m.in. parametry CH i CRF, których użyto w badaniach własnych Autorki. Sugeruję przeredagowanie początku wniosku nr 1.

W recenzowanym cyklu publikacji wykorzystano łącznie 107 pozycji **piśmiennictwa**, w tym 1 autocytowanie. Dobór literatury był właściwy, treść cytowanych prac odpowiada omawianym zagadnieniom. Odsetek publikacji z ostatnich 5 lat wynosił w kolejnych artykułach odpowiednio 42%, 28% i 42%.

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską oceniam wysoko. Cykl publikacji naukowych lek. Zofii Pniakowskiej stanowi spójne i przemyślane zestawienie prac o istotnej wartości poznawczej i praktycznej. Doktorantka z powodzeniem zrealizowała założone przez siebie cele. Także zawarte w dysertacji omówienie jest dobrze napisanym opracowaniem, które czyta się z uznaniem. Drobne błędy edytorskie (brak numeracji kilku rycin, dotyczących zapisu ORA, użycie terminu Wykres zamiast Rycina, pomyłka w Ryc. 1 omówienia dysertacji) nie mają znaczenia merytorycznego i nie wpływają na wartość ocenianej dysertacji.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Zofii Pniakowskiej pt. „Rola biomechaniki rogówki w diagnostyce i monitorowaniu terapii wybranych chorób narządu wzroku” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Zofii Pniakowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.