

Dr hab. Jacek Pniewski
Wydział Fizyki
Uniwersytet Warszawski

**Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Marty Katarzyny Skrok,
pt. „Badanie funkcjonalnej dynamiki zmian geometrii przedniego odcinka oka”**

Praca doktorska p. Skrok została wykonana na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki, w Katedrze Optyki i Fotoniki, pod kierunkiem dra hab. inż. Damiana Sieleckiego, prof. ucz. (promotor główny) oraz dr inż. Agnieszki Boszczyk (promotorka pomocnicza).

Przedstawione osiągnięcie naukowe jest udokumentowane monograficzną rozprawą doktorską oraz poarte łącznie czterema artykułami naukowymi, z których 3 zostały opublikowane w czasopiśmie posiadających współczynnik wpływu (*impact factor*) i znajdują się w wykazie czasopism naukowych MEiN. W dwóch z nich p. Skrok jest pierwszą autorką, zaś w jednym – drugą. Czwarta publikacja jest materiałem konferencyjnym (*SPIE Proceedings Series*), w którym p. Skrok jest pierwszą autorką. Należy zatem uznać, że spełnione są warunki stawiane w Art. 186, pkt. 1.3a („posiada w dorobku co najmniej [...] 1 artykuł naukowy [...]”) oraz Art. 187, pkt. 3 („Rozprawę doktorską może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa [...]”) Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dn. 20 lipca 2018 r. Tematyka publikacji należy w mojej ocenie zarówno do obszaru badań podstawowych, jak i badań aplikacyjnych, w rozumieniu Art. 4, pkt 2. ww. Ustawy.

Tematyka rozprawy koncentruje się na opracowaniu sposobu analizy dynamicznych zmian parametrów geometrii przedniego odcinka oka, które zachodzą pod wpływem naturalnych procesów fizjologicznych. Do osiągnięcia postawionych celów autorka wykorzystuje obrazy OCT (B-skany), które przetwarza z użyciem opracowanych przez siebie metod numerycznych.

Złożona rozprawa liczy 119 stron. Jej główna część składa się z 9 rozdziałów. Rozdziały 1–5 zawierają wprowadzenie do tematyki, prezentując w syntetycznej formie anatomię i geometrię przedniego odcinka oka, procesy fizjologiczne wpływające na tę geometrię, a także metody pomiaru parametrów geometrycznych przedniego odcinka oka. W szczególności rozdział 4 stanowi omówienie koherencyjnej tomografii optycznej, zaś rozdział 5 podaje zasadę działania pulsometru reflektancyjnego. W rozdziale 6 zamieszczono sposób pozyskiwania danych. Rozdział 7 zawiera oryginalne metody analizy danych i otrzymane wyniki. Podsumowanie rozprawy znajduje się w rozdziale 8, zaś bibliografia w rozdziale 9. Struktura rozprawy nie jest dla mnie do końca spójna, rozdziały 5 oraz 6 liczą po 2 strony, zaś rozdział 7 niemal 60 stron i ma 4-poziomową strukturę (np. podrozdział 7.3.7.1.1). Nie umniejsza to osiągnięcia autorki, ale nieco utrudnia czytanie. Cieszę się, że autorka używa konsekwentnie nazwy „koherencyjna tomografia optyczna,” choć w kilku miejscach (np. w słowach kluczowych) prawdopodobnie wkradł się błąd i jest „koherentna”.

We wstępie rozprawy zawarta jest motywacja do podjęcia badań naukowych, hipoteza badawcza („naturalne procesy fizjologiczne zachodzące w ludzkim organizmie powodują dynamiczne zmiany właściwości geometrycznych przedniego odcinka oka, które to zmiany można rejestrować i analizować przy użyciu urządzeń opartych na technice SS-OCT”) i charakterystyka kolejnych rozdziałów. W ostatnim akapicie wstępu wkradł się błąd numeracji, bowiem rozdział 9 nie zawiera podsumowania a bibliografię. Podsumowanie znajduje się w rozdziale 8.

Rozdział 1 opisuje anatomię i geometrię przedniego odcinka oka w sposób wystarczający, by zrozumieć dalsze rozważania. Pewną wadą, wynikającą z wybranego sposobu numerowania referencji, jest podawanie wyłącznie całych referencji, bez numerów odpowiednich stron w źródłach. Przykładowo, na

stronie 16 znajduje się fragment „Dla większości oczu optymalna średnica źrenicy wynosi 2,4 mm. W warunkach tych efekty aberracyjne i dyfrakcyjne są najlepiej zbalansowane, przez co uzyskiwany jest najostrzejszy obraz siatkówkowy [44].”, który odsyła do podręcznika Yanoffa i Dukera, liczącego w wydaniu z 2009 r. 1528 stron. Autorzy ci nie są również odpowiedzialni za ustalenie optymalnej średnicy źrenicy. W efekcie cytowanie odwołuje się ogólnie do obszernego podręcznika, który może odsyłać dopiero do oryginalnej pracy na ten temat.

Rozdział 2 wymienia procesy fizjologiczne, które potencjalnie mogą wpłynąć na geometrię przedniego odcinka oka. Ten rozdział jest bardzo krótki (2 strony) i wydaje się, że byłby o wiele ciekawszy, gdyby wzbogacono go o tabelę, przedstawiającą charakterystyczne częstotliwości (lub ich zakresy) dla różnych procesów. Nieco brakuje mi *explicite* na liście procesów fal Traube-Hering-Mayer, ale, *primo*, można je zaliczyć do procesów związanych z układem krążeniowo-oddechowym (patrz np. S. Rieger *et al.*, “Experimental Characterization and Correlation of Mayer Waves in Retinal Vessel Diameter and Arterial Blood Pressure,” *Frontiers in Physiology*, 13 July 2018, DOI: [10.3389/fphys.2018.00892](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00892)), *secundo*, mimo iż wpływają na wartość ciśnienia śródgałkowego, to prawem autorki jest uznać, mniej lub bardziej słusznie, że potencjalnie nie wpływają na parametry geometryczne przedniego odcinka oka. Wydaje mi się też, że warto było w tym miejscu wspomnieć o dykrotyzmie ocznym, badanym przez pracowników tego samego wydziału (np. T. Melcer *et al.*, “Wavelet representation of the corneal pulse for detecting ocular dicrotism,” *PLoS One* **10**, e0124721 (2015), DOI: [10.1371/journal.pone.0124721](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124721)). Autorka z pewnością zna wyniki tej grupy, bowiem w innym miejscu cytuje ich prace.

Rozdział 3 na trzech stronach prezentuje metody pomiaru parametrów geometrycznych przedniego odcinka oka. Opis jest dość ogólnikowy, ale wystarczający. Mam małe zastrzeżenie do opisu kamery Scheimpfluga na stronie 22 w pierwszym akapicie rozdziału, bowiem jej działanie nie jest ograniczone do długości fali światła 475 nm. Ta metoda obrazowania została wynaleziona w zastosowaniu do obrazowania rogówki w 1990 r. i oryginalnie wykorzystywała ksenonową lampę błyskową o szerokim widmie (K. Sasaki *et al.*, “The Multi-Purpose Camera: A New Anterior Eye Segment Analysis System,” *Ophthalmic Research* **22**(1), 3–8 (1990), DOI: [10.1159/000267056](https://doi.org/10.1159/000267056)). Podana długość fali jest charakterystyczna dla konkretnego urządzenia (Oculus Pentacam). Istnieje też pewna niezręczność, dotycząca zaliczenia biomikroskopii ultradźwiękowej i profilometrii fluoresceinowej do technik nieinwazyjnych, chociaż obie wymagają podania farmaceutyki do oka.

Rozdział 4 przedstawia podstawowe informacje na temat koherencyjnej tomografii optycznej. Mimo skrótowości uważam go za wystarczająco obszerny, szczególnie że technika OCT jest tylko narzędziem użytym w badaniach. Zwraca uwagę rysunek 3 na stronie 26, porównujący OCT z USG i mikroskopią konfokalną. Patrząc na niego można odnieść wrażenie, że OCT umożliwia głębokość skanowania nie większą niż około 0,5 cm, podczas gdy w tabeli 6 na stronie 32 SS-OCT jako typową maksymalną głębokość skanowania jest podane 14 mm. Podobnie, mikroskopia konfokalna została ograniczona do głębokości skanowania kilkuset mikrometrów, podczas gdy nowoczesne mikroskopy obrazują głębiej, zależnie od obiektywu, nawet kilka milimetrów. Nie znaczy to, oczywiście, że byłyby lepsze do obrazowania rogówki. Na stronie 33 autorka pisze, że „Największą szerokość pasma, a więc i najlepszą rozdzielczość osiową osiągają femtosekundowe lasery pulsacyjne i źródła superkontinuum, jednakże ze względu na wysokie koszty i skomplikowaną obsługę ich użycie jest obecnie ograniczone raczej do badań naukowych [2].”, odwołując się do podręcznika o optyce widzenia wydanego 5 lat temu. Dziedzina superkontinuum rozwija się błyskawicznie, źródła tanieją i coraz śmielej mówi się o komercyjnym wykorzystaniu w OCT (np. R. Shreesha *et al.*, “Shot-noise limited, supercontinuum-based optical coherence tomography,” *Light: Science & Applications* **10**, 133 (2021), DOI: [10.1038/s41377-021-00574-x](https://doi.org/10.1038/s41377-021-00574-x)). Na stronie 34, w podrozdziale 4.5.3. autorka pominęła wpływ absorpcji i rozpraszania światła, skutkujące spadkiem stosunku sygnału do szumu, jako istotnego ograniczenia głębokości skanowania, pisząc „W TD-OCT głębokość skanowania zależy jedynie od zakresu ruchu zwierciadła odniesienia.”

Rozdział 5 przedstawia ogólną zasadę działania pulsometru reflektancyjnego. W moim odczuciu byłoby wskazane doprecyzować, co oznacza “składowa względnie stała/stabilna w czasie.” Jakiego rzędu zmiany w czasie uznaje się za nieistotne dla pomiaru?

Rozdział 6 na dwóch stronach opisuje pozyskiwanie danych niezbędnych do wykonania badań naukowych, na których bazuje rozprawa doktorska. O ile dobrze rozumiem, pomiary nie zostały wykonane samodzielnie przez autorkę, lecz przez innego operatora. Ta informacja jest ważna w kontekście pytania o to, czy zbierane dane są wystarczające do opisywania i badania zjawisk dynamiki rogówki. Pojedynczy pomiar trwał 10 s, a w jego trakcie pozyskano 201 dwuwymiarowych klatek sekwencji wideo, co daje czas akwizycji pojedynczej klatki na poziomie 0,05 s. Stąd, częstotliwość skanowania wynosiła 20 Hz, co stanowi ograniczenie narzucane przez urządzenie CASIA 2 (dane z tabeli 7). Aby ustalić, czy taka wartość jest wystarczająca do późniejszego badania widma częstotliwości sygnałów opisujących zmiany parametrów geometrycznych rogówki, należy mieć na uwadze dynamikę czasową badanych procesów. Jako odniesienie można wziąć np. pracę z 2001 r., opublikowaną przez grupę prof. P. Artala (H. Hofer *et al.*, “Dynamics of the eye’s wave aberration,” *JOSA A*, **18**(3), 497 (2001), DOI: [10.1364/josaa.18.000497](https://doi.org/10.1364/josaa.18.000497)), w której analizowana jest częstotliwość zmian aberracji oka, wywoływanych m.in. zmianami profilu powierzchni rogówki, dla oka z porażoną akomodacją. W tej pracy wykazano, że wprawdzie dla jakości obrazowania liczą się zmiany o częstotliwości nie większej niż 2 Hz, to jednak system optyki adaptatywnej, który mógłby nadążać za zmianami aberracji powinien móc działać z częstotliwością 10–40 Hz, w oparciu o twierdzenie Nyquista–Shannona o próbkowaniu. Częstotliwość pozyskanych skanów OCT leży wewnątrz sugerowanego przedziału. Hipotetycznie istnieje możliwość, iż część przedstawionej analizy częstotliwościowej sygnałów może niepoprawnie reprezentować dynamikę zmian rogówki. W moim odczuciu tę sprawę należałoby doprecyzować i wyjaśnić. Ilość dostępnych danych jest ogólnie ograniczeniem pracy, bowiem dla każdego badanego przypada tylko jedna 10-sekundowa sekwencja pomiarów.

W rozdziale 7 znajduje się główna część pracy, zawierająca oryginalne wyniki. Podrozdział 7. 1 przedstawia zaproponowane procedury wstępnej analizy danych OCT: segmentacji, wygładzenia profilu powierzchni optycznych, korekcji dystorsji optycznej i stabilizacji w sekwencji. Uważam tę część pracy za bardzo wartościową i poprawną metodologicznie. Uwaga techniczna: na stronie 45 autorka pisze o standardowej funkcji *loess*, a wcześniej, że analiza numeryczna została wykonana w środowisku Matlab. Jednak w tym środowisku nie ma funkcji *loess*. Istnieje standardowa funkcja *smoothdata* z opcjonalnym parametrem ‘*loess*’ oraz niestandardowe funkcje z rodziny *loess*, udostępnione społeczności użytkowników w ramach MathWorks File Exchange. Warto uściślić, o którą chodzi. Dodatkowo, uważam za ważne uszczegółowienie udziału dra Davida Alonso-Caneiro w części pracy dotyczącej segmentacji obrazów – pojęcie „czynnej współpracy” (czy może być nieczynna?) jest niejasne. Podobnie, niejasny jest udział autorki w opracowaniu metody wygładzania powierzchni optycznych (strona 45, pierwszy akapit od dołu). Jeśli metoda została szczegółowo opisana i poddana walidacji w rozprawie doktorskiej p. dr inż. Agnieszki Boszczyk, to kto jest autorem?

W podrozdziale 7.2 szczegółowo opisano autorską metodę wyznaczania położenia rąbków rogówki, co jest kluczowe dla poprawnego określania parametrów geometrycznych rogówki. Należy docenić ilość pracy włożonej przez autorkę w analizę poprawności opracowanej metody.

Podrozdział 7.3 koncentruje się na analizie dynamiki zmian parametrów geometrycznych przedniego odcinka oka. Na początku zdefiniowane są charakterystyczne parametry, z których 9 jest standardowo stosowanych w analizie obrazów OCT, zaś 5 kolejnych zostało zaproponowanych przez autorkę. Nie jest dla mnie w pełni jasny wybór parametrów z puli tzw. standardowych, na przykład pominięcie ARA (ang. *angle recess area*) czy IC (ang. *iris curvature*). Skrót ACD, zdefiniowany jako średnica zewnętrzna rogówki (ang. *anterior corneal diameter*), zwykle oznacza inną wielkość: głębokość komory przedniej (ang. *anterior chamber depth*) (por. L. Jialiu *et al.*, “Dynamic changes of anterior segment in patients with different stages of primary angle-closure in both eyes and normal subjects,” *PLoS ONE* **12**(5), e0177769 (2017), DOI: [10.1371/journal.pone.0177769](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177769)). Wybór ze zbioru już stosowanych lub

zdefiniowanie nowych parametrów nie są w moim odczuciu w pełni wyjaśnione i uzasadnione w tym rozdziale. Wyznaczenie częstotliwości dominujących i osobniczych, przedstawione w podrozdziale 7.3.3.1. jest według mnie nieprzekonujące. Różnice pomiędzy wartościami ekstremalnymi w widmie częstotliwościowym (np. rysunek 25b) są niewielkie i wybór 10 najsilniejszych maksimumów jest w pewnym stopniu przypadkowy. Widmo dla danego uczestnika i danego parametru zostało obliczone na podstawie pojedynczego dyskretnego sygnału, składającego się z 201 wartości. Rysunek 26 zawierający 14 charakterystyk widmowych jest nieczytelny z uwagi na duże zatłoczenie, a odcienie czerwieni trudne do odróżnienia. Pomysł na porównanie częstotliwości w formie specyficznej macierzy podobieństwa jest ciekawy i może być użyteczny, ale dla badanych parametrów geometrycznych nie daje dużej pewności, czy obserwowana prawidłowość rzeczywiście ma miejsce, z uwagi na ograniczenie ilości danych. W podrozdziałach 7.3.5. i 7.3.6 skupiono się na porównaniu zmian charakterystycznych parametrów geometrycznych rogówki z sygnałem rejestrowanym przez pulsometr. Wykres na rysunku 28b pokazuje, że częstotliwość rejestracji urządzenia – 200 Hz jest dobrze dobrana do dynamiki zjawiska i maksima w widmie są dobrze widoczne. Problem z prawdopodobnie zbyt niskim próbkowaniem sygnału OCT jest widoczny na rysunku 31, gdzie maksimum w widmie sygnałów MC i ML wypada już na granicy zakresu częstotliwości pulsu, rejestrowanego w tym samym czasie.

Ostatnia część rozdziału 7 skupia się na analizie profilu powierzchni rogówki, na podstawie analizy ekstremów i punktów przegięcia drugiej pochodnej funkcji reprezentującej przekrój rogówki. Wyniki uzyskane w tej części sugerują, że na powierzchni rogówki pojawiają się fale mechaniczne, wywołane przez procesy fizjologiczne i być może środowiskowe, które w przyszłości mogą stanowić narzędzie diagnostyczne. Zaproponowany algorytm analizy jest ciekawy i godny podkreślenia, mimo pewnych niedostatków (np. dość przypadkowe dopasowanie krzywej 3 stopnia do danych – por. rysunki 33 i 34, naturalne ograniczenie badania tylko składowej wektora falowego położonej w płaszczyźnie B-skanu, czy duże różnice pomiędzy uczestnikami, wynikające prawdopodobnie z małej ilości danych). Z pewnością jest tu potencjał do dalszego rozwoju.

Rozdział 8 podsumowuje rozprawę, argumentując w szczególności jej użyteczność, z czym należy bezspornie zgodzić się. Opracowane metody mają jeszcze pewne problemy, związane z małą grupą badawczą i niewielką liczbą wykonanych pomiarów, jednak te wstępne wyniki, wykazują potencjał wielu pomysłów autorki.

Rozdział 9 zawiera listę pozycji bibliograficznych, zawierającą 218 pozycji. W mojej ocenie referencje zostały wybrane w sposób logiczny i poprawny, z zastrzeżeniami, które wcześniej wymieniłem.

Podsumowanie

Uważam, że niezależnie od przedstawionych wyżej uwag praca doktorska p. Marty Skrok spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim przez obowiązujące przepisy. Zawiera szereg oryginalnych wyników. Co więcej, dowodzi, że p. Skrok jest już zaawansowaną badaczką, która potrafi stosować metodę naukową w analizie problemów. Od strony formalnej, przedstawiona rozprawa zawiera wszystkie niezbędne elementy, przewidziane przez przepisy, w tym streszczenia w języku polskim i angielskim. Wnioskuje o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów postępowania doktorskiego.