

**Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Pavla Kožnera**  
**„Analýza vrstvy retinálních nervových vláken u HIV pozitivních pacientů v éře**  
**kombinované antiretrovirové terapie“**

Disertační práce MUDr. Pavla Kožnera byla vypracována v průběhu kombinované formy doktorského studijního programu „Lékařská biofyzika“ na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Hodnocená disertační práce má celkem 93 stran, včetně 20 tabulek, 11 grafů, 7 obrázků a seznamu použité literatury. Struktura práce je přehledná, se standardním členěním a vhodným propojením textových částí s tabelární a grafickou dokumentací. Formálním nedostatkem je často komplikovaná stavba vět, stylistické a tiskové chyby. Celková ediční úroveň disertace je však uspokojivá a umožňuje dobře sledovat a identifikovat odbornou kvalitu a dosažené výsledky výzkumné práce. Přehled dosavadních publikací P. Kožnera (et al., str. 92 práce a str. 20 autoreferátu) je v souladu se stanovenými požadavky na lékařských fakultách Univerzity Karlovy v Praze.

Koncepční a obecně výzkumné aspekty disertační práce MUDr. P. Kožnera vykazují značné nedostatky. Sdělení o cílech práce je chybně uvedeno až na str. 49 – 50 (!?) a postup jejich dosažení je tedy popsán pouze v kap. 3 (str. 49 – 80). Ponecháme stranou okolnost, že texty Úvodu na str. 6 – 8 a Závěru (str. 81) by měly být také číslované kapitoly. Před oddíly o stanovených cílech a řešení výzkumných úkolů disertace jsou však zařazeny poměrně rozsáhlé kompilační části práce: kap. 1 „Problematika, diagnostika a léčba HIV infekce v současnosti“ (str. 9 – 32) a kap. 2 „Oční komplikace u infekce HIV“ (str. 33 – 48). Podle mého názoru 1) cíle práce a jejich odborná zdůvodnění mají být uvedeny již v úvodní kapitole, 2) kompilační kapitoly jsou příliš široce založeny, přičemž jejich podstatně stručnější výklad (resp. výběr textů) je nezbytné podřídít specializovaným výzkumným cílům a úkolům disertace. Nesoulad mezi kompilačními kapitolami Úvod, 1 a 2 na jedné straně a tvůrčími částmi studie (kap. 3 a Závěr) je zdůrazněn i tím, že v Diskuzi (kap. 3.4, str. 71 – 80) a v Závěru (str. 81) není provedena (alespoň rámcová) korelace či interpretace dosažených výsledků výzkumu ve vztahu ke komplexně pojatým popisům problematiky infekce HIV a jejím očním komplikacím v kap. 1 a 2.

Výzkum očních komplikací u infekce HIV je nesporně velmi aktuální téma, což je výstižně doloženo zejména v kap. 2 (str. 33 – 48). Specializovaná volba v disertaci řešeného tématu je však popsána velmi stručně (viz str. 7 dole a str. 49), přičemž zásadní metodický a

klinický kontext s předcházejícími kapitolami (zejména ovšem s kap. 2) v podstatě není odborně popsán. Tento nedostatek se pak projevuje zejména v interpretačních úvahách o provedené analýze vrstvy retinálních nervových vláken u HIV pozitivních pacientů.

Vzhledem k hlavnímu tématu disertace měla být věnována větší pozornost 1) nástupu očních komplikací v různých stádiích HIV infekce v podkapitole 1.1.4 „Klinický obraz a klasifikace HIV infekce“ a 2) nežádoucím účinkům terapie infekce HIV na oko (kap. 1.2.6), kterým je na str. 32 věnováno pouze 14 řádek souhrnného textu o pěti publikacích. Velmi zdařilý je přehledný text o očních komplikacích u infekcí HIV (str. 33 – 48), přičemž stručná podkapitola 2. 2 (str. 47 – 48) je založena na dvou rozsáhlejších (převážně) referativních pracích autora hodnocené disertace.

Cíle výzkumné práce byly stanoveny velmi střídě a postrádají interpretační úkoly, jejich zdůvodnění je velmi stručné a pracovní hypotézy (srv. název kap. 3.1) v podstatě nejsou formulovány. Úvodní stručný komentář k cílům práce by měl zahrnovat řadu konkrétních údajů z literatury, které jsou uváděny až v diskusní kapitole 3. 4 (str. 71 – 80). Zdůvodnění souboru kritérií výběru pacientů s HIV do sledovaného souboru není vůbec uvedeno. Autor disertační práce by měl při její obhajobě tuto volbu kritérií vysvětlit (např. s ohledem údaje v podkapitole 3.2.4 „Zkoumaná kritéria“) a prokázat, že vybraná kritéria (podstatně) neovlivnila výsledky statistických analýz a tedy i jejich hodnocení (viz kap. 3.4 Diskuze). Použitá struktura oftalmologického vyšetření a vyšetření nervových vláken sítnice skenovacím laserovým polarimetrem (včetně jeho základních technických parametrů a observačních postupů) jsou popsány výstižně. V kapitole 3.2.6 „Statistické metody“ chybí odkazy na (alespoň) základní literaturu, podle níž byl autorem (?) sestaven výběr statistických metod resp. analytických postupů.

V podkapitole 3. 3. 2 „Přehled naměřených hodnot parametrů RNFL v souboru a jejich srovnání s hodnotami zdravé populace“ je doloženo, že se nepotvrdil předpoklad o menší tloušťce RNFL u HIV pozitivních pacientů v porovnání se zdravou populací. Na str. 59 bylo vhodné zopakovat citace publikací (viz úvodní kapitoly práce), které testovaný předpoklad dokumentují a přidat stručný komentář. Dotaz oponentky: do jaké míry mohl být tento dílčí výsledek (a jeho interpretace) ovlivněn „odfiltrováním rozdílů ve věku“ (str. 58 a též str. 54 pro přístroj GDx) a/nebo „adjustací vůči rozdílům v průměrném věku mezi studii“ (tab. 11 na str. 60)?

Přehled výsledků vlivu délky trvání infekce HIV na tloušťku RNFL (podkapitola 3.3.3) přesvědčivě dokumentuje (pravděpodobně) podstatný výsledek předložené práce. Je ovšem v souladu s obecně přijímaným klinickým předpokladem, že určité anatomické a fyziologické charakteristiky se signifikantně mění s progresí (tedy i s délkou trvání) mnohých závažných onemocnění, a to včetně jejich očních komplikací. Dotaz oponentky: může autor komentovat konkrétní příčiny (např. údaje o pacientech nebo o postupu měření) výskytů bodů velmi vzdálených od regresní přímky, které jsou zobrazeny na grafech č. 4, 5 a 6 ( str. 61 – 63)?

V podkapitole 3.3.4 je dokumentováno, že závislost tloušťky RNFL na imunitním profilu pacientů nebyla statisticky zjištěna. Pokud by byl však tento imunitní profil (zde vyjádřený počty nadir CD4 + T lymfocytů) závislý na progresi (stadiu) infekce HIV nebo tuto progresi dokonce zčásti charakterizuje, může být korektní také otázka, po jaké délce trvání tohoto onemocnění (viz výše podkapitolu 3.3.3) se zde testovaná závislost již může signifikantně projevit.

Přehled výsledků vlivu antiretrovirové terapie na tloušťku RNFL (podkapitola 3.3.5, str. 68 – 70) je v předložené podobě metodicky neúplný a pouze ve spojení s textem kap. 3.4.4 na str. 79 a 80 lze získat určitou představu o přístupu autora k této otázce. Tvrzení v 1. větě na str. 68 z klinického hlediska rozhodně nepřekvapuje (srv. tab. 17) – u léčených pacientů s infekcí HIV lze totiž očekávat, že se počet užívaných léků bude zvyšovat s délkou (a progresí resp. horším stadiem) onemocnění. Tento faktor zůstane dominantní i při dalším šetření s využitím smíšeného modelu lineární regresní analýzy.

Diskuse jednotlivých observačních postupů a hodnocení analytických výsledků výzkumu (kap. 3.4, str. 71 – 80) poskytuje podstatně přesnější informaci o koncepci autorova přístupu k výběru cílů práce a metodické snahy o jejich dosažení, než je tomu v úvodních částech práce a v kapitole 3.1. Dílčí hodnocení současného stavu poznatků a příslušné interpretace vlastních observačních výsledků práce jsou často stylisticky neuspořádaná, odborně jsou však velmi fundovaná a dobře zdůvodněná klinicky a biofyzikálně zaměřenými úvahami. Zejména tato část 3. kapitoly práce předznamenává možnost souborného popisu nevratných změn vrstvy retinálních nervových vláken v průběhu (např. se zaměřením na jednotlivá stadia) onemocnění pacientů s HIV. Uvedená příležitost k tomuto komplexnímu výkladu – jako určitému syntetickému zakončení disertační práce – však bohužel není využita.

V Závěru (str. 81) jsou pouze velmi stručně shrnuty hlavní výsledky výzkumů ve vztahu k cílům práce, včetně náčrtu možných navazujících studií. Význam tohoto souhrnného

oddílu pro celkové vyznění disertační práce, zejména při porovnání se zpracováním třetí kapitoly, autor značně podcenil.

**Disertační práce MUDr. Pavla Kožnera „Analýza vrstvy retinálních nervových vláken u HIV pozitivních pacientů v éře kombinované antiretrovirové terapie“ celkově splňuje základní požadavky kladené na úspěšné dokončení doktorského studijního programu Lékařská biofyzika na 2. LF UK v Praze a proto ji doporučuji k obhajobě.**

V Praze, 11. 2. 2013

Doc. MUDr. Bohdana Kalvodová, CSc.

Oční klinika 1. LF UK v Praze a VFN v Praze