V 1 D 1
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
przewodniczący
prof. dr hab. Grzegorz Mazur

Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki SUM
ul. Panewnicka 65, 40- 765 Katowice

Katowice 27.09.2020

Ocena dorobku i osiągnięcia naukowego przedstawionego jako cyklu pięciu tematycznie związanych ze sobą publikacji **dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej - Berkowskiej.** Tytuł osiągnięcia naukowego: ***„Określenie właściwości blaszki sitowej w przebiegu jaskry z wykorzystaniem zaawansowanych metod obrazowania"*** .

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska ukończyła Akademię Medyczną we Wrocławiu na Wydziale Lekarskim w roku 1997. Dyplom lekarza uzyskała z wyróżnieniem. Po ukończeniu stażu podyplomowego rozpoczęła specjalizację w dziedzinie okulistyki zdając egzamin I stopnia w roku 2000 natomiast tytuł specjalisty chorób oczu uzyskała w roku 2004. Była słuchaczką studium doktoranckiego Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999 - 2004. Tytuł doktora w zakresie nauk medycznych uzyskała uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu w dniu 26 marca 2004 roku. Tytuł dysertacji: *Analiza zmian morfologicznych tarczy nerwu wzrokowego po chirurgicznym obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, przeprowadzona metodą skaningowej tomografii laserowej (HRT)"*. Promotorem pracy była prof. dr hab. Hanna Niżankowska. W latach 2004 - 2006 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2005 roku rozpoczęła pracę w Klinice Okulistyki Akademii Medycznej a obecnie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Od roku 2007 kieruje Oddziałem Okulistyki Dziecięcej w tej Katedrze.

Naukowy dorobek punktowy Kandydatki zgodnie z latami opublikowania wynosi następująco. Liczba punktów MNiSW **691,5** natomiast sumaryczny współczynnik oddziaływania Impact Factor (IF) jest równy **35,807**. Łączna liczba cytowań bez autocytowań na dzień 02.01.2020: wg. Web of Science (WoS): **71**. Indeks Hirscha: WoS: **6**.

Dorobek naukowy uzyskany po obronie dysertacji doktorskiej oraz z wyłączeniem cyklu prac przedstawionych do cyklu habilitacyjnego wynosi 530 punktów MNiSW z IF = 24,618. Dorobek ma bardzo dobrą strukturę zawierając 16 prac oryginalnych, 9 poglądowych i cztery opisy przypadków. Z pośród 60 wystąpień zjazdowych aż 39 dotyczy zjazdów międzynarodowych. Godna podkreślenia jest liczba prac jako pierwszy autor - **9** oraz jako drugi autor - **16**. Wskazuje to na wiodącą rolę w prowadzeniu badań naukowych sfinalizowanych publikacjami w czasopismach naukowych. Kandydatka ma w swoim

całkowitym dorobku 22 prace oryginale wśród których 13 jest ze współczynnikiem IF. Cztery prace są opisami przypadków (jedna z IF) oraz 13 prac poglądowych w czasopismach bez IF. Jest Autorką czterech rozdziałów w podręcznikach krajowych.

Osiągniecie naukowe pt: *„Określenie właściwości blaszki sitowej w przebiegu jaskry z wykorzystaniem zaawansowanych metod obrazowania"*, które złożyła Kandydatka do oceny składa się z pięciu oryginalnych artykułów. Stanowi to cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów opublikowanych w czasopismach z IF i jednego artykułu w języku angielskim z konferencji międzynarodowej uwzględnionego w Web of Science Core Collection o łącznej punktacji **IF: 11,189 pkt** i MNiSW/KBN: 135 pkt. Wszystkie artykuły są oryginalne i wymagały dużego nakładu pracy doświadczalnej. W trzech artykułach Kandydatka jest pierwszym autorem a w kolejnych dwóch jest trzecim autorem. Artykuły tematycznie wiążą nauki medyczne z bioinżynierią.

Jaskra otwartego kąta jest chorobą postępującego zaniku nerwu wzrokowego. Mimo dynamicznego rozwoju diagnostyki i leczenia choroba prowadzi do ślepoty. Obecnie leczenie nastawione jest na obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dr. n. med. Patrycja Krzyżanowska – Berkowska od początku swojego rozwoju naukowego zajmowała się tematyką diagnostyki jaskry. Dysertacja doktorska była związana z nowoczesnym obrazowaniem tarczy nerwu wzrokowego. Dlatego cykl prac habilitacyjnych bardzo dobrze wpisuje się w kontynuację jej działalności naukowej zapoczątkowanej przed doktoratem. Prowadzone badania nad czynnikami ryzyka wystąpienia zaniku jaskrowego nerwu wzrokowego nie dają jak do tej pory odpowiedzi na przyczynę rozpoczęcia apoptozy komórek zwojowych siatkówki. Kandydatka znalazła lukę w piśmiennictwie światowym na ten temat i rozpoczęła badania nad obrazowaniem blaszki sitowej przez którą wychodzą włókna nerwu wzrokowego z gałki ocznej kierując się do mózgowia. Ta misterna sieć kolagenowa na której opierają się włókna nerwowe ulega deformacji podczas przebiegu choroby.

Kandydatka postawiła sobie następujące zagadnienia naukowe w głównej swojej działalności naukowej po otrzymaniu stopnia naukowego doktora:

1. Określenie potencjału diagnostycznego blaszki sitowej jako czynnika różnicującego pacjentów z podejrzeniem jaskry od zdrowych osób.
2. Analizę zmian położenia blaszki sitowej u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu ze szczególnym uwzględnieniem różnych technik chirurgicznych.

3. Określenie zależności między zmianami położenia blaszki sitowej a progresją choroby z uwzględnieniem procesów starzenia się organizmu.
4. Wyznaczenie trójwymiarowego modelu blaszki sitowej z wykorzystaniem w pełni zautomatyzowanych, zaawansowanych technik obrazowania.

Postawiała sobie też cele w postaci pytań poszukując na nie odpowiedzi przez wiele lat.

I. Czy w naszej populacji blaszka sitowa osób z podejrzeniem jaskry różni się od zdrowych osób?
II. Czy zabiegi chirurgiczne przeciwjaskrowe inne niż trabekulektomia także powodują przesunięcie blaszki sitowej ku przodowi?
III. Czy dynamika tych zmian jest istotna?
IV. Czy jej przesunięcie związane z redukcją ciśnienia w gałce ocznej spowalnia proces jaskrowy?
V. Czy możemy stworzyć anatomicznie dokładny model blaszki sitowej na podstawie automatycznego przetwarzania obrazów OCT?.

Rozwinięcie zagadnień naukowych znajdujemy w opublikowanych artykułach naukowych i wygłoszonych referatach na zjazdach naukowych natomiast odpowiedzi na postawione pytania zostały sformułowane w ocenianym wniosku w punktach.

Kandydatka w swoich badaniach opierała się na metodzie pogłębionego obrazowania *enhanced depth imaging* - EDI, w aparatach optycznej tomografii koherentnej (z ang. OCT). Metoda ta pozwoliła na pomiary wewnętrznych struktur ściany gałki ocznej głównie naczyniówki oraz również blaszki sitowej. Znając ograniczenia metody Kandydatka postawiła tezę, że określenie położenia blaszki sitowej wraz z pomiarami geometrycznymi oraz zmiany dynamiczne w przebiegu procesu chorobowego jaskry mogą przyczynić się do poznania nowych czynników patomechanizmu jaskry. Dodatkowo odnotowała brak takich informacji w piśmiennictwie dotyczących rasy kaukaskiej.

Ocena cyklu prac zgłoszonych jako osiągnięcie habilitacyjne

Ad.1. **Określenie potencjału diagnostycznego blaszki sitowej jako czynnika różnicującego pacjentów z podejrzeniem jaskry od zdrowych osób.**

Habilitantka jako pierwsza na świecie wskazała na blaszkę sitową jako potencjalny biomarker diagnostyczny u pacjentów rasy kaukaskiej z podejrzeniem jaskry

W artykule: **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Karolina Czajor, Piotr Syga, D. Robert Iskander: Lamina cribrosa depth and shape in glaucoma suspects. Comparison to glaucoma patients and healthy controls. Current Eye Research 2019 Sep; 44(9) 1026-1033. doi: 10.1080/02713683.2019.1616767. **IF: 1.672, pkt. MNiSW/KBN: 25.00** przedstawiono wyniki badania, w którym łącznie wzięło udział 325 osób. 120 pacjentów z pierwotną jaskrą otwartego kąta, 103 podejrzanych o jaskrę i 102 zdrowe osoby w grupie kontrolnej. W celu uzyskania informacji na temat ułożenia i geometrii blaszki sitowej wykonano pomiary za pomocą techniki EDI stosując technikę obrazowania OCT. U każdego pacjenta wybrano 16 skanów, na których blaszka sitowa była widoczna w zakresie umożliwiającym analizę. Liczba skanów została wybrana w taki sposób, aby objąć do trzech czwartych powierzchni tarczy nerwu wzrokowego. Specjalnie na potrzeby badania z powodu braku dostępnego oprogramowania do analizy położenia blaszki sitowej napisano program w języku Matlab (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). W celach referencyjnych dla każdej z 325 osób, przednią powierzchnię blaszki sitowej wyznaczano ręcznie w 16 poziomych skanach B, w związku z tym dalszej analizie poddano 5200 skanów. Szczegółowo oszacowano 2 parametry opisujące położenie blaszki sitowej: głębokość blaszki sitowej względem otwarcia błony Brucha (ang. lamina cribrosa depth, LCD), głębokość ugięcia blaszki sitowej (ang. lamina cribrosa deflection depth, LCDD), oraz 2 parametry opisujące kształt: wskaźnik kształtu blaszki sitowej (LCSI) i wskaźnik kształtu blaszki sitowej w kierunku poziomym ($LCSI_H$).

Analizując parametry położenia blaszki stwierdzono, że przednia powierzchnia blaszki sitowej (LCD) jest położona głębiej u pacjentów z jaskrą w porównaniu ze zdrowymi osobami (średnia różnica w LCD = 72 μm, $P < 0,001$) i podejrzanymi o jaskrę (średnia różnica w LCD = 49 μm, $P < 0,001$). Średnia różnica w LCD między pacjentami z podejrzeniem jaskry a osobami zdrowymi wynosiła 23 μm i była nieistotna statystycznie ($P = 0,171$). Podobnie pomiar głębokości ugięcia blaszki sitowej (LCDD) był statystycznie istotnie różny ($P < 0,001$) u pacjentów z jaskrą w porównaniu z podejrzanymi o jaskrę i zdrowymi osobami (250 ± 78 μm w porównaniu z odpowiednio 213 ± 54 μm i 211 ± 58 μm). Nie udało się za pomocą tego parametru rozróżnić zdrowych pacjentów od podejrzanych o jaskrę ($P = 0,620$).

Ponieważ z dostępnych publikacji wynikało, że naczyniówka nie ma znaczenia dla deformacji powierzchni blaszki sitowej, dlatego ocena zmian w morfologii blaszki może być bardziej pomocna w diagnozowaniu wczesnej jaskry. Z tego powodu Autorzy wzięli pod uwagę parametry blaszki sitowej określające jej kształt u osób podejrzanych o jaskrę

poszukując wczesnych zmian w zakresie jej przedniej powierzchni, zanim nastąpią te związane ze zmianą głębokości. Miejscową krzywiznę blaszki oszacowano w każdym pojedynczym punkcie i obliczono średni wskaźnik kształtu blaszki (LCSI) zintegrowany na dostępnym obszarze, obejmujący ręcznie wyznaczone punkty blaszki.

Analizując opisane parametry Autorka stwierdziła, że różnice wartości parametru LCSI są nieistotne statystycznie między wszystkimi grupami (P = 0,957). Jednakże parametr $LCSI_H$ wykazał, że odkształcenie blaszki sitowej u osób z podejrzeniem jaskry jest podobne do tego obserwowanego u pacjentów z jaskrą i występuje głównie w centralnej części przedniej powierzchni (P = 0,905). Kształt ten jest statystycznie znacząco różny od tego u zdrowych osób (P < 0,001 dla obu grup). U zdrowych osób zaobserwowano centralnie spłaszczony kształt blaszki sitowej w płaszczyźnie poziomej. U podejrzanych o jaskrę konfiguracja była stroma w części centralnej. Podobne zniekształcenie zaobserwowano u pacjentów z jaskrą, ale dodatkowo blaszka sitowa przemieszczała się ku tyłowi. Artykuł jest ilustrowany bardzo dobrymi rycinami doskonale tłumaczącymi uzyskane wyniki.

Praca zaczyna zyskiwać cytacje. Obecna punktacja tego renomowanego czasopisma MNiSW wynosi 70 punktów.

Większość pozyskanych obrazów do oceny blaszki sitowej w powyższej pracy było oznaczanych ręcznie. Kandydatka podjęła się bardzo trudnego zadania automatyzacji tego procesu. Było to możliwe dzięki współpracy z naukowcami z Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej pod kierownictwem Prof. D. Roberta Iskandera. Jest to kontynuacja bardzo cennej współpracy naukowej pomiędzy okulistami a inżynierami zapoczątkowanej przez poprzedniego kierownika Katedry Prof. Henryka Kasprzaka. Wyniki sparametryzowanego kształtu blaszki sitowej i określenia, czy jest ona różna u zdrowych osób, pacjentów z jaskrą i podejrzanych o jaskrę zaprezentowano w publikacji: Piotr Syga, Cezary Sielużycki, **Patrycja Krzyżanowska - Berkowska**, D. Robert Iskander.: A fully automated 3D in-vivo delineation and shape parameterization of the human lamina cribrosa in optical coherence tomography. IEEE Trans Biomed Eng. 2019 May;66(5):1422-1428. doi: 10.1109/TBME.2018.2873893. Epub 2018 Oct 4. **IF: 4.491, pkt. MNiSW/KBN: 30.00.** Obecna punktacja MNiSW **140** punktów. W badaniu zakwalifikowano 255 osób podzielonych na 3 grupy: 92 pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta, 77 pacjentów z podejrzeniem jaskry, oraz 86 zdrowych osób. W ocenie blaszki sitowej zastosowano autorski algorytm, w którym wykrywanie blaszki sitowej opiera się na ocenie całej trójwymiarowej struktury obrazowanej tkanki. Algorytm jest wolny od ręcznego wstępnego przetwarzania i charakteryzuje się wysoką skutecznością, uzyskując ponad 95% (243 z 255

pomiarów) udanej trójwymiarowej oceny blaszki sitowej. Stwierdzono statystycznie istotne różnice ($P < 0,001$) we współczynnikach dwuwymiarowego wielomianu, jaki dopasowano do kształtu blaszki sitowej, pomiędzy wynikami osób kontrolnych i pacjentów z jaskrą oraz pomiędzy wynikami osób kontrolnych i pacjentów z podejrzeniem jaskry. Na podstawie uzyskanych danych można stwierdzić, że średnia parametryzacja kształtu blaszki sitowej osób z podejrzeniem jaskry ma podobny wygląd jak u pacjentów z jaskrą, ale różni się w sposób znaczący od parametrów uzyskiwanych w grupie osób zdrowych. Przykładowe wzorce obrazowania blaszki sitowej u zdrowych, chorych i zagrożonych jaskrą zostały przedstawione na rycinach. Wyniki mają wpływ na poziom wiedzy światowej w dziedzinie okulistyki. Blaszka sitowa pod wpływem wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego ulega odkształceniu, które może być wykryte dzięki badaniom zaproponowanym przez Habilitantkę.

Ad. 2. **Analiza zmian położenia blaszki sitowej u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu ze szczególnym uwzględnieniem różnych technik chirurgicznych.**

Jedynym skutecznym leczeniem jaskry, na obecnym poziomie wiedzy naukowej, jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nowe techniki diagnostyczne były inspiracją dla Autorki do poszukiwania do odpowiedzi na pytanie jak blaszka sitowa przemieszcza się po różnego typu operacjach przeciwjaskrowych. Trzeba podkreślić, że w Katedrze i Klinice Okulistyki UM we Wrocławiu kierowanej przez Panią Prof. dr hab. n. med. Martę Misiuk - Hojło są wykonywane wszystkie najnowocześniejsze rodzaje zabiegów przeciwjaskrowych. Dzięki temu mogła powstać praca jako jedna z pierwszych na świecie oceniającą zmianę położenia blaszki sitowej po wykonaniu zabiegu głębokiej niepenetrującej sklerektomii. Wyniki badań porównawczych dotyczących zmian położenia blaszki sitowej po zabiegu NPDS w odniesieniu do trabekulektomii zostały zaprezentowane w publikacji: **Patrycja Krzyżanowska - Berkowska**, Aleksandra Melińska, Iwona Helemejko, D. Robert Iskander.: Evaluating displacement of lamina cribrosa following glaucoma surgery. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Apr;256(4):791-800. doi: 10.1007/s00417-018-3920-1. **IF: 2.250, pkt. MNiSW/KBN: 30.00. Obecnie punktacja MNiSW wynosi 70.**

Badaniami objęto 34 pacjentów. Szesnastu pacjentów po trabekulektomii i 14 pacjentów po NPDS. Badania kontrolne wykonano po 2 tygodniach, 1, 3 i 6 miesiącach od operacji. Analizie poddano położenie blaszki sitowej przed i po zabiegu operacyjnym w odniesieniu do wieku, płci, wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, grubości rogówki oraz długości gałki ocznej. Przednią powierzchnię blaszki sitowej oznaczano ręcznie dla każdego obrazu OCT za pomocą specjalnie zaprojektowanego graficznego interfejsu użytkownika. Z tych informacji, głębokość blaszki sitowej (LCD) była automatycznie obliczana jako

maksymalna odległość prostopadła (odpowiadająca maksymalnie obniżonemu punktowi) pomiędzy punktami przedniej powierzchni blaszki i linią łączącą dwa punkty BMO, dalej nazywaną linią BMO

Średnią głębokość blaszki sitowej określono przez uśrednienie wyników z 12 do 20 pojedynczych centralnych skanów B, gdzie wszystkie rozważane punkty można było bez wątpliwości ręcznie opisać. Analizy dokonano w 5 punktach pomiarowych: przed operacją i w czterech badaniach kontrolnych. Po ręcznym wyznaczaniu blaszki sitowej analizie poddano 2135 skanów. Oprócz skanów obrazujących blaszkę sitową analizie poddano parametry pola widzenia i warstwę włókien nerwowych siatkówki (Retinal Nerve Fiber Layer - RNFL). Pacjenci w obu grupach byli dobrani pod względem wieku, zmian w polu widzenia i parametrów RNFL. Zaobserwowano podobne ugięcie blaszki sitowej przed operacją w obu grupach (468,0 ± 142,4 μm dla trabekulektomii i 465,2 ± 129,6 μm dla NPDS). Badania wykazały, że oczy z niższym ciśnieniem wewnątrzgałkowym wyjściowym, takie jak te z grupy NPDS, mogą mieć statystycznie istotne zmniejszenie głębokości blaszki sitowej po operacji i jest ono porównywalne do tego uzyskanego po trabekulektomii.

Najważniejszym wnioskiem według Autorki z tego badania była obserwacja, że niezależnie od wykonanej procedury, statystycznie istotne przemieszczenie blaszki sitowej ku przodowi zostało odnotowane sześć miesięcy po operacji.

Analizując parametry kliniczne wszystkich operowanych pacjentów nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w średniej grubości włókien nerwowych siatkówki ang. RNFL (P = 0,106) po sześciu miesiącach od operacji. Rozważając jednak ilość włókien nerwowych siatkówki w rozkładzie sektorowym stwierdzono statystycznie znaczące ścieńczenie w sektorze górno – skroniowym (TS) (od 71,50 ± 27,3 μm do 68,40 ± 26,9 μm, P = 0,018) i dolno – skroniowym (TI) (od 72,20 ± 32,1 μm do 67,50 ± 28,3 μm, P = 0,047) po sześciu miesiącach od operacji.

Większość opublikowanych wyników badań przedstawiała zmianę położenia blaszki sitowej po trabekulektomii. Wykonanie zabiegów NPDS mimo mniejszego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego powoduje statystycznie istotne zmniejszenie głębokości blaszki sitowej po operacji i jest ono porównywalne do tego uzyskanego po trabekulektomii. Szczegółowa analiza sektorowa grubości włókien RNFL pozwoliła na wykazanie statystycznie istotnej zależności między zmianą położenia blaszki a redukcją ilości włókien po zabiegu operacyjnym. Są to obserwacje które mają istotny wpływ na poziom światowej wiedzy w dziedzinie okulistyki. Artykuł ma bardzo dobre cytowania

Ad. 3. **Określenie zależności między zmianą położenia blaszki sitowej a progresją choroby z uwzględnieniem procesów starzenia się organizmu.**

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego na drodze farmakologicznej lub chirurgicznej według piśmiennictwa daje przesunięcie blaszki sitowej w głąb gałki ocznej co powinno dawać mniejszą kompresje na przechodzące przez nią włókna nerwu wzorkowego. Kandydatka zaprojektowała i wykonała bardzo interesujące badanie, w którym nie tylko oceniała położenie blaszki sitowej lecz również korelację z grubością włókien nerwowych siatkówki. Wyniki zostały zaprezentowane w artykule opublikowanym w prestiżowym czasopiśmie PLoS One: **Patrycja Krzyżanowska - Berkowska**, Karolina Czajor, Iwona Helemejko, D. Robert Iskander.: Relationship between the rate of change in lamina cribrosa depth and the rate of retinal nerve fiber layer thinning following glaucoma surgery. PLoS One. 2018 Nov 6;13(11): e0206040. doi: 10.1371/journal.pone.0206040. eCollection 2018. **IF: 2.776, pkt. MNiSW/KBN: 35.00 Obecna punktacja 100.**

Badaniem objęto 34 pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta, u których wykonano trabekulektomię lub procedurę małoinwazyjną - NPDS. Zwraca uwagę długi okres obserwacji gdzie w większości był dłuższy od 12 miesięcy. Ciśnienie wewnątrzgałkowe uległo znaczącemu obniżeniu z 24.0 ± 8.9 przed operacją do 8.41 ± 2.8 mmHg po 1 miesiącu (test Wilcoxona, $P < 0.001$), 9.6 ± 3.3 mmHg po 3 miesiącach ($P < 0.001$), 10.9 ± 3.9 mmHg po 6 miesiącach ($P < 0.001$) i 12.7 ± 4.4 mmHg podczas ostatniej kontroli ($P < 0.001$). Głębokość blaszki sitowej (LCD) zmniejszyła się istotnie z 465,3 ± 136,4 μm przed operacją do 402,9 ± 126,4 μm w 1 pv ($P < 0,001$) i utrzymała podobną przednią pozycję w 3pv (399,2 ± 116,9 μm; $P = 0,421$) i 6 pv (394,3 ± 118,4 μm; $P = 0,170$) w odniesieniu do wartości w pierwszym miesiącu po zabiegu. W FUpv stwierdzono dalsze zmniejszenie parametru LCD do 342,8 ± 90,3 μm ($P < 0,001$) w stosunku do wartości w 6pv. Średnia grubość RNFL wynosiła 59,3 ± 15,8 μm przed zabiegiem chirurgicznym i znacznie wzrosła do 64,9 ± 19,8 μm przy 1 pv ($P = 0,005$), a następnie obniżyła się do 58,9 ± 19,0 μm w 3 pv ($P = 0,205$) w stosunku do wartości wyjściowej. W trakcie kontroli w 6pv i FUpv stwierdzono dalsze statystycznie znamienne obniżenie średniej grubości RNFL do 56,4 ± 15,6 μm ($P = 0,023$. Autorzy odnotowali ciągłą zmianę pozycji blaszki sitowej mimo stabilności wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego zarówno po klasycznym zabiegu jak i po małoinwazyjnym zabiegu przeciwjaskrowym. Autorka tłumaczy te zjawiska możliwymi pooperacyjnymi zmianami właściwości mechanicznych tylnego odcinka gałki ocznej i utrzymaniem obniżonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do poziomu przed operacją. Bardzo wartościowe obserwacje dające nowe dane do zrozumienia patogenezy

progresji zmian jaskrowych w polu widzenia. Jeszcze raz podkreślam rangę czasopisma w którym artykuł został opublikowany. Praca ma bardzo dobre cytowania.

Ad.4 **Wyznaczenie trójwymiarowego modelu blaszki sitowej z wykorzystaniem w pełni zautomatyzowanych, zaawansowanych technik obrazowania.**

W publikacji: Piotr Syga, Cezary Sielużycki, **Patrycja Krzyżanowska - Berkowska**, D. Robert Iskander.: Fully automated detection of lamina cribrosa in optical coherence tomography: framework and illustrative examples. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2017 Jul; 2017:608-611. doi: 10.1109/EMBC.2017.8036898. **Pkt. MNiSW/KBN: 15.00** przedstawionej do cyklu habilitacyjnego zaproponowano autorski algorytm przetwarzania obrazu pozyskanych skanów OCT blaszki sitowej pozwalającej na automatycznym oznaczeniu konturu tej struktury anatomicznej. Zaznaczony kształt blaszki sitowej został sparametryzowany za pomocą wielomianu czwartego rzędu dwóch zmiennych, przy użyciu metody najmniejszych kwadratów. Słusznie Kandydatka podkreśla swój wkład w tą publikację w materiałach zjazdowych jako udostępnienie materiału klinicznego, weryfikację praktyczną algorytmu oraz parametryzację metody.

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska podaje następujące wnioski wynikającej ze złożonego cyklu prac.

1. Jaskrowy wygląd blaszki sitowej u pacjentów z podejrzeniem jaskry – stwierdzenie wczesnych zmian w kształcie blaszki sitowej, głównie w jej centralnej części, niezależnych od wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zmiany te mają podobny charakter do tych zaobserwowanych u osób chorujących na jaskrę i zostały potwierdzone za pomocą dwóch metod wyznaczania powierzchni blaszki: ręcznej i automatycznej.
2. Wykazanie zależności między utratą grubości RNFL w czasie, a szybkością zmiany położenia blaszki sitowej po obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Postawienie hipotezy, że nie tylko zmiana pozycji blaszki jest ważna po obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, ale także dynamika tej zmiany w czasie.
3. Stwierdzenie, że wykonanie procedury niepenetrującej głębokiej sklerektomii powoduje statystycznie istotne zmniejszenie głębokości blaszki sitowej po operacji i jest ono porównywalne do tego uzyskanego po trabekulektomii.
4. Opracowanie modelu topograficznego blaszki sitowej. W wyniku zastosowania zaawansowanych algorytmów do przetwarzania obrazów OCT i interdyscyplinarnej współpracy z naukowcami z Politechniki Wrocławskiej udało się stworzyć nowatorski

w pełni zautomatyzowany trójwymiarowy model blaszki sitowej, a następnie zweryfikować jego kliniczną przydatność w wykrywaniu wczesnych zmian jaskrowych.

Podsumowanie

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu publikacji do postępowania habilitacyjnego dotyczą określenia właściwości blaszki sitowej *in vivo* w przebiegu jaskry. Przedstawiony cykl prac jest spójny i w sposób jasny opisuje istotny wkład dr Patrycji Krzyżanowskiej – Berkowskiej w rozwój diagnostyki oraz monitorowania leczenia chorób jaskry. Dorobek cyklu prac habilitacyjnych ma wpływ na światową naukę. Całkowity współczynnik oddziaływania (IF) cyklu prac habilitacyjnych wynosi **IF: 11,189 pkt** i MNiSW/KBN: 135.

Publikacje gdzie Kandydatka jest pierwszym autorem już samo w sobie w liczbie trzech moim zdaniem jest wystraczającym bardzo dobrym dorobkiem habilitacyjnym. Są to publikacje w czasopismach: Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (70 pkt MniSW), Current Eye Research (70 pkt MNiSW), PLoS One (100 pkt). Z wielką satysfakcją można pogratulować takiego sukcesu będącego wynikiem ciężkiej pracy oraz przed wszystkim oryginalnego pomysłu naukowego. Te trzy artykuły mają ogromną szanse na liczne cytowania. Pozostałe dwa artykułu w których dr Patrycja Krzyżanowska - Berkowska jest trzecim autorem w bardzo dobry sposób uzupełniaj poprzednie. Wskazują na umiejętności pracy w zespole interdyscyplinarnym. Daje to możliwość zwiększenia siły oddziaływania uzyskanych wyników na światową naukę. Takie postępowanie jest godne pochwały i naśladowania w środowisku naukowym.

Pozostała twórczość naukowa

Po wyłączeniu pięciu prac z osiągnięcia naukowego punktacja prac pełnotekstowych wynosi: **IF = 17,083** i MNiSW/KBN = **422,5** pkt.

Artykuły zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach krajowych jak i zagranicznych. Pozostałe kierunki prowadzonych przeze Kandydatkę badań naukowych dotyczą jaskry i okulistyki dziecięcej. Zostały zdefiniowane w czterech punktach:

1) **Określenie czynników wpływających na wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego uzyskiwane różnymi metodami pomiaru.**
2) **Poszukiwanie nowych możliwości w diagnostyce jaskry pierwotnej otwartego kąta.**

3) **Systematyzowanie wiedzy o jaskrze.**

4) **Diagnostyka i leczenie dzieci z różnymi problemami okulistycznymi.**

Opis pozostałej twórczości jest przygotowany bardzo staranie i obejmuje omówienie osiągnięć w załączeniu na koniec akapitu są przedstawione prace dotyczące powyższych.

Ad. 1. Nowe urządzenia wprowadzone do badań klinicznych do pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego były inspiracją do oceny klinicznej zgodności i powtarzalności pomiarów ciśnienia wewnątrzgałkowego uzyskanych tonometrem aplanacyjnym Goldmanna oraz dynamicznym tonometrem Pascala. Badano również wpływ właściwości biomechamicznych rogówki na wyniki pomiarów ciśnienia wewnątrzgałkowego. Kolejnym nowoczesnym urządzeniem wprowadzonym do badań klinicznych był tonometr dynamiczny „rebound" szczególnie użyteczny jako się okazało dzięki badaniom Autorki, do badań u dzieci. Współpraca z Inżynierami z Politechniki Wrocławskiej w ramach projektu Opus 8 zaowocowała bardzo wartościowymi publikacjami. Autorzy udowodnili, że mikrostruktura rogówki wpływa na pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonywane za pomocą tonometrii bezkontaktowej. Wyniki mogą być zastosowane do kalibracji urządzeń.

1.1. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Magdalena Asejczyk-Widlicka. Kliniczna ocena nowej metody pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego tonometrem ICare. Klin.Oczna 2010 R.112 nr 7-9; Pkt. MNiSW/KBN: 9.000

1.2. Małgorzata A. Kowalska, Magdalena Asejczyk-Widlicka, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**: Zastosowanie dynamicznej tonometrii konturowej Pascal w grupie pacjentów z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym = Application of Pascal dynamic contour tonometry in group of high IOP subjects. W:Jaskra 2011 : VII Sympozjum Jaskry. Wrocław, 26-28 maja 2011 r. Program i streszczenia; Wrocław : Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2011;

1.3. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Kowalska, Magdalena Asejczyk-Widlicka: Application of Pascal dynamic contour tonometry in group of high IOP subjects. World Ophthalmology Congress, Abu Dhabi 16-20 luty 2012; Program i streszczenia: PO-GLA-51,

1.4. Magdalena Asejczyk-Widlicka, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Małgorzata Kowalska, D. Robert Iskander. Clinical utility of spectral analysis of intraocular pressure pulse wave. BMC Ophthalmol. 2014 Vol.14; art.30I **IF: 1.020** Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

1.5. Danilo A. Jesus, Małgorzata Majewska, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, D. Robert Iskander.: Influence of eye biometrics and corneal micro-structure on noncontact tonometry. PLoS One 2017 Vol.12 no.5; art. e0177180 **IF: 2.766**

Ad. 2. Autorka poszukiwała nowych rozwiązań pomocnych w diagnostyce przedklinicznych objawów jaskry. Wskazuje na wartość współpracy z naukowcami **Politechniki Wrocławskiej**. W konsorcjum projektów VENTURES/2011-7/4 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz projektu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju NR13-0012-10/2010

Kandydatka była głównym wykonawcą i koordynatorem badań ze strony Uniwersytetu Medycznego, a badania zostały wykonane w Katedrze i Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dzięki tym projektom udało się poszerzyć wiedzę na temat procesów zachodzących z wiekiem i rozpocząć poszukiwania nowatorskich rozwiązań w zakresie wczesnej diagnostyki jaskry.

Przeprowadzano badania dotyczące pomiaru pulsowania rogówki oka z zastosowaniem innowacyjnej i nieinwazyjnej metody ultradźwiękowej, oraz sygnałów aktywności sercowo - naczyniowej na grupie pacjentów chorujących na jaskrę, z jej podejrzeniem oraz grupie kontrolnej osób zdrowych pozwoliły na odkrycie podwójnego pulsu rogówkowego u osób starszych i chorujących na jaskrę (powyżej 50 r.ż.), tzw. *ocznego pulsu dykrotycznego*. Pacjenci z podejrzeniem jaskry, nie wykazywali związanego z wiekiem wzrostu częstości występowania ocznego pulsu dykrotycznego. Autorzy to wiążą z utratą elastyczności tkanek wraz z wiekiem. Ciekawe też są obserwacje dotyczące analizy zapisu fali ciągłej w ultrasonografii dopplerowskiej, która może być pomocna w wykryciu jaskry. Prace opublikowane na podstawie przeprowadzonych badań w ramach grantów naukowych bardzo dobrze je rozliczają. Trzy prace mają całkowity IF równy 8. Kolejny przykład na bardzo dobrą interdyscyplinarną współpracę naukową w której Kandydatka wiedzie inspirującą rolę.

2.1. Monika E. Danielewska, D. Robert Iskander, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**. Age-related changes in corneal pulsation: ocular dicrotism. Optom.Vis.Sci. 2014 Vol.91 no.1; s.54-59
IF: 1.603,
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

2.2 Monika E. Danielewska, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, D. Robert Iskander. Glaucomatous and age-related changes in corneal pulsation shape. The ocular dicrotism. PLoS One 2014 Vol.9 no.7; art. e102814 [9 s.]; doi:10.1371/journal. pone.0102814
IF: 3.234
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

2.3. Magdalena Asejczyk-Widlicka, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Beata P. Sander, D. Robert Iskander. Age-related changes in ocular blood velocity in suspects with glaucomatous optic disc appearance. Comparison with healthy subjects and glaucoma patients. PLoS One 2015 Vol.10 no.7; art.e0134357 [12 s.]
IF: 3.057
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Ad.3 Kandydatka jest Autorką i współautorką licznych publikacji przeglądowych i rozdziałów w podręcznikach dotyczących tematyki jaskrowej. Jest to cenna część działalności naukowej ponieważ wskazuje na ustawiczne szkolenie autorki oraz chęć przekazywania swojej wiedzy środowisku okulistów dzięki czemu jest Osobą powszechnie

znaną i szanowaną. Przez wiele lat wrocławskie Wydawnictwo Górnicki było jednym z najlepszych i uznanych forów do publikacji dla okulistów.

1.1. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Dorota Szumny, Marta Misiuk-Hojło, Ewa Chlebda, Adam Szeląg.: Jaskra - patofizjologia i leczenie. Część 1. Patofizjologia jaskry i ogólne zasady stosowania leków. Farm.Pol. 2008 T.64 nr 16; s.711-718
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

1.2. Dorota Szumny, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Marta Misiuk-Hojło, Ewa Chlebda, Marek Szaliński, Adam Szeląg.: Jaskra - patofizjologia i leczenie. Część 2. Leki pierwszego rzutu stosowane w terapii jaskry. Farm.Pol. 2008 T.64 nr 18; s.810-818
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

1.3. Dorota Szumny, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Marta Misiuk-Hojło, Ewa Chlebda, Marek Szaliński, Adam Szeląg.: Jaskra - patofizjologia i leczenie. Część 3. Leki drugiego rzutu stosowane w terapii jaskry. Farm.Pol. 2008 T.64 nr 20; s.900-908
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

1.4. **Patrycja Krzyżanowska**. Zalety i ograniczenia różnych metod badania ciśnienia wewnątrzgałkowego. W:Jaskra. Współczesne zasady rozpoznawania: Ilustrowany przewodnik; pod red. Marii Hanny Niżankowskiej; Wrocław : Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2001; s.33-45
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000

1.5. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**. Klasyfikacja i cel leczenia jaskry. W:Farmakoterapia jaskry; [red. nauk.] Marta Misiuk-Hojło; Wrocław : Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2008; s.1-7 ISBN 978-83-89009-77-7
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000

1.6. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**. Klasyfikacja jaskry. W: Farmakoterapia jaskry; red. nauk. Marta Misiuk-Hojło; Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2019; s.1-8 Wyd. 2 [popr. i uzup.] ISBN 978-83-61257-47-9
Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Ad.4 Dr n .med. Patrycja Krzyżanowska Berkowska od 12 lat kieruje Kliniką Okulistyki Dziecięcej. Zorganizowała od podstaw ten oddział, który ma renomę rozpoznawalną w całej Polsce. Dzięki temu dodatkowym zajęciu klinicznemu było możliwe powstanie kolejnej grupy prac klinicznych. Tematyka związana jest z terapią lekami anty - VEGF, pomiarami ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jedna praca w tej grupie jest z IF jednak jestem przekonany, że ta grupa praca będzie stale rozwijana.

4.1. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Karolina Agopsowicz-Spławska, Anna Barć. Idiopatyczna neowaskularyzacja podsiatkówkowa u dzieci.
Klin.Oczna 2010 R.112 nr 7-9; s.236-239
Pkt. MNiSW/KBN: 9.000

4.2. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Anna Barć, Jolanta Oficjalska. Iniekcje doszklistkowe bevacizumabu u dziecka z podsiatkówkową neowaskularyzacją - opis przypadku.
Klin.Oczna 2011 R.113 nr 1-3; s.60-63
Pkt. MNiSW/KBN: 9.000

4.3. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Magdalena Asejczyk-Widlicka, Barbara Pierscionek. Intraocular pressure in a cohort of healthy eastern European schoolchildren: variations in method and corneal thickness. BMC Ophthalmol. 2012 Vol.12; art.61 [9 s.]; doi:10.1186/1471-2415-12-61
IF: 1.444
Pkt. MNiSW/KBN: 45.000

4.4. **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Marta Misiuk-Hojło, Magdalena Asejczyk-Widlicka. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego tonometrem ICare u dzieci.
Okulistyka 2013 R.16 nr 1; s.66-68
Pkt. MNiSW/KBN: 4.000

4.5. Ziemowit Poznański, **Patrycja Krzyżanowska-Berkowska**, Anna Karasińska, Joanna Przeździecka-Dołyk. Telesensoryczne soczewki kontaktowe - nowe możliwości w diagnostyce ciśnienia wewnątrzgałkowego. Polim.Med. 2014 T.44 nr 2; s.83-88
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

Prezentowanie wyników badań naukowych na konferencjach zjazdowych

Kandydatka jest znana w środowisku okulistów Polsce i za granicą jako bardzo dobry wykładowca prezentując prace naukowe na wykładach, kursach, webinariach i seminariach. Przestawiała łącznie 76 prac w tym na zjazdach międzynarodowych ustnie w języku angielskim przedstawiała 19 referatów natomiast w języku polskim 22. Była członkiem licznych prezydiów i paneli naukowych sesji na zjazdach okulistycznych. Aktywnie uczestniczy w posiedzeniach Naukowo - Szkoleniowych Dolnośląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Okulistycznego.

Kierowanie lub udział w projektach badawczych

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska kierowała lub brała udział w licznych grantach naukowych. **Grant 2018/29/B/ST7/02451 NCN** (konsorcjum: Politechnika Wrocławska), **Grant 2014/15/B/ST7/05220 NCN** OPUS (konsorcjum: Politechnika Wrocławska/Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu), **Grant NR13-0012-10/2010 NCBiR** (konsorcjum: Politechnika Wrocławska), **Grant VENTURES/2011-7/4** (Politechnika Wrocławska). We wszystkich powyższych grantach odgrywała wiodącą rolę ze strony medycznej. Gros właśnie z tych grantów było źródłem do przedstawionej do oceny rozprawy habilitacyjnej. Poza tymi grantami zrealizowała jako kierownik lub główny wykonawca 9 projektów w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Przedstawiony dorobek w tym zakresie przez Kandydatkę w znacznym stopniu przekracza wymagania stawianym dla habilitantów.

Istotna aktywność naukowa realizowana w ramach staży zagranicznych.

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska przebywała na stażach zagranicznych w renomowanych klinikach okulistycznych i instytucjach badawczych łącznie 14 miesięcy. Do najbardziej prestiżowych z odbytych w mojej ocenie należą: Wills Eye Hospital Glaucoma Service/Jefferson Medical College, Filadelfia – 2 miesiące, Moorfields Eye Hospital, Londyn – 1 miesiąc, Augenklinik Universitätsklinikum Tübigen – 3 miesiące, Klinika Okulistyki Universitair Ziekenhuis Antwerpen – 3 miesiące. Pobyty te z pewnością odcisnęły bardzo pozytywne piętno na działalność naukową i kliniczną. Kandydatka miała też możliwość pracować pod opieką najwybitniejszych światowych badaczy jaskry: prof. Hitchings, prof. Spaeth i prof. Harris. Nie byłoby takiej możliwości gdyby nie rozpoczęcie współpracy międzynarodowej w okresie po odejściu naszego kraju od komunizmu przez Panią Prof. Hannę Niżankowską z Akademii Medycznej we Wrocławiu. To właśnie Ona i Prof. Zbigniew Zagórski z Lublina rozpoczęli od roku 1990 zapraszać wybitnych badaczy z Zachodu do przyjazdu z wykładami do naszego Kraju. W konsekwencji służyli oni pomocą naukową dla młodych naukowców z Polski na całym świecie.

Działalność dydaktyczna

Kandydatka jest nauczycielem akademickim od początku swojej działalności naukowej. Prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów wydziałów lekarskich, lekarsko dentystycznych oraz fizyki medycznej. Są to ćwiczenia, seminaria i wykłady. Aktywnie też bierze udział w szkoleniu podyplomowym. Jest opiekunem lekarzy specjalizujących się z okulistyki. Prowadzi staże kierunkowe z zakresu okulistyki pediatrycznej dla okulistów i pediatrów. Prowadzi warsztaty praktycznej nauki mikrochirurgii oka. Prowadzi wykłady na kursie atestacyjnym z okulistyki z zakresu jaskry wrodzonej. Działalność ta jest wzorowa i godna naśladowania.

Działalność popularyzująca naukę

Kandydatka aktywnie uczestniczy w działalności popularyzującej naukę w ramach różnego rodzaju projektów jak również udzielając wywiadów w różnego rodzaju czasopismach.

Nagrody

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska jest laureatką indywidualnej nagrody I stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej. Otrzymała liczne nagrody stypendialne na wyjazdy stażowe za granicę.

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Okulistycznego oraz The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Końcowa ocena

Całość dokumentacji jest złożona bardzo starannie i posiada kompletne zgody wszystkich współautorów artykułów osiągniecia naukowego będącego podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Podsumowując stwierdzam, że bardzo dobry i zrównoważony dorobek naukowy, rozprawa habilitacyjna w postaci spójnych złożonych publikacji, działalność dydaktyczna i organizacyjna dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej Berkowskiej w pełni uzasadniają nadanie Kandydatce stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie Nauki Medyczne i Nauki o Zdrowiu w dyscyplinie Nauki Medyczne.

Mam zaszczyt przedłożenia Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosku o dopuszczenie doktor nauk medycznych Patrycji Krzyżanowskiej - Berkowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała