

Warszawa, 10.11.2020.

Dr hab. n. med. Joanna Wierzbowska

Profesor WIM

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Klinika Okulistyki

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

RECENZJA

osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. med. Patrycji Luizy Krzyżanowskiej - Berkowskiej

**w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dyscyplinie medycyna.**

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonej dokumentacji, obejmującej szereg załączników, w tym autoreferat Habilitantki, wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z analizą bibliometryczną, informacje o osiągnięciach dydaktycznych i współpracy naukowej oraz kopie publikacji wskazanych jako osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów.

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska ukończyła studia medyczne w 1997 r. na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Swoją pracę kliniczną i naukową związała z Katedrą i Kliniką Okulistyki Państwowego Szpitala Klinicznego nr 1 (obecnie Uniwersytecki Szpital Kliniczny) we Wrocławiu, gdzie w 2004 r. uzyskała dyplom drugiego stopnia specjalizacji w zakresie okulistyki. Jej kariera naukowa od początku dotyczyła problematyki jaskry i systematycznie rozwijała się w kierowanym przez Panią prof. dr hab. med. Hannę Marię Niżankowską, a następnie Panią prof. dr hab. med. Martę Misiuk – Hojło, wiodącym europejskim ośrodku klinicznym, od lat zajmującym się badaniami w kierunku jaskry, jej wczesnej diagnostyki i wdrażającym najnowsze metody leczenia tej neuropatii. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała z wyróżnieniem w 2004 r. na podstawie rozprawy pt. „Analiza zmian morfologicznych tarczy nerwu wzrokowego po chirurgicznym obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, przeprowadzona metodą skaningowej tomografii laserowej (HRT)”. Habilitantka odbyła liczne staże zagraniczne w

prestizowych amerykańskich i europejskich ośrodkach naukowych zajmujących się badaniami nad jaskrą (Wills Eye Hospital, Filadelfia; Indiana School of Medicine, Indianapolis; Moorfields Eye Hospital, Londyn). Od 2009 r. dr Patrycja Krzyżanowska - Berkowska jest zatrudniona jako adiunkt w Katedrze i Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; od 12 lat pełni także funkcję ordynatora Oddziału Okulistyki Dziecięcej tejże Kliniki.

I. Ocena osiągnięcia naukowego

Dziełem wskazanym przez dr n. med. Patrycję Krzyżanowską - Berkowską jest cykl pięciu spójnych tematycznie oryginalnych artykułów naukowych pod wspólnym tytułem: „Określenie właściwości blaszki sitowej w przebiegu jaskry z wykorzystaniem zaawansowanych metod obrazowania”. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są owocem wieloletnich zainteresowań naukowych Habilitantki problematyką jaskry oraz współpracy interdyscyplinarnej z naukowcami z Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej. Zostały opublikowane w latach 2017-2019 w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (4) i w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowej uwzględnionej w Web of Science Core Collection (1): łączny IF – 11,189 pkt, punktacja MNiSW/KBN: 135 pkt. W trzech publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem, zaś w dwóch – trzecim. Łącznie w pięciu pracach występowało 20 współautorów, w tym dwóch autorów we wszystkich pracach. Autorzy nie określili swojego wkładu procentowego w dzieło; z załączonych dokumentów wynika jednoznacznie, że Habilitantka miała kluczowy udział w sformułowaniu koncepcji całego dzieła oraz jego realizacji.

Wspólnym mianownikiem omawianych publikacji są zmiany *in vivo* w obrębie blaszki sitowej w przebiegu neuropatii jaskrowej z wykorzystaniem zaawansowanych technologii obrazowych. Artykuły stanowiące cykl habilitacyjny zostały podzielone na 4 główne zagadnienia tematyczne: 1/ określenie potencjału diagnostycznego blaszki sitowej jako markera różnicującego pacjentów z podejrzeniem jaskry od zdrowych osób, 2/ zmiana położenia blaszki sitowej w oczach poddanych leczeniu chirurgicznemu, 3/ zależność między zmianą położenia blaszki sitowej a progresją jaskry z uwzględnieniem procesów starzenia i 4/ opracowanie nowatorskiego trójwymiarowego modelu blaszki sitowej. Główną matrycą naukową cyklu publikacji był projekt badawczy, finansowany z grantu NCN w ramach konkursu OPUS 8 (2014/15/B/ST7/05220) i realizowany w ramach konsorcjum Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (UMW) z Politechniką Wrocławską (PW), którego Habilitantka była Kierownikiem i Głównym Wykonawcą z UMW.

Badania dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej - Berkowskiej i współbadaczy doskonale wpisują się w tematykę badań ostatnich dwóch dekad, dotyczących nowej biomechanicznej koncepcji uszkodzenia jaskrowego, w miejsce wcześniejszych hipotez – mechanicznej i naczyniowej. Wybór przez Habilitantkę regionu blaszki sitowej, będącej ogniskiem koncentracji stresu mechanicznego, zaindukowanego przez ciśnienie wewnątrzgałkowe, odzwierciedla najnowsze trendy badawcze, otwierające horyzonty do opracowania nowych markerów diagnostycznych w jaskrze. Na uznanie zasługują istotne z punktu klinicznego pytania badawcze postawione przez Habilitantkę i współbadaczy oraz wyzwania z jakimi przyszło się Im zmierzyć w trakcie realizacji badań, takie jak trudności wizualizacyjne w ocenie blaszki sitowej, jej duża zmienność osobnicza czy konieczność opracowania algorytmów oceny morfologii *lamina cribrosa* w obrazowaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT).

Określenie potencjału diagnostycznego blaszki sitowej jako markera różnicującego pacjentów z podejrzeniem jaskry od zdrowych osób było celem pierwszej (**Lamina cribrosa depth and shape in glaucoma suspects. Comparison to glaucoma patients and healthy controls. Current Eye Research 2019;44:1026-1033**) i piątej pracy cyklu habilitacyjnego (**A fully automated 3D in-vivo delineation and shape parameterization of the human lamina cribrosa in optical coherence tomography. IEEE Trans Biomed Eng. 2019;66:1422-1428**). Na podkreślenie zasługuje wartość poznawcza tych publikacji, będących pionierską na świecie analizą porównawczą kształtu powierzchni blaszki sitowej mierzonej za pomocą spektralnej optycznej koherentnej tomografii (SD-OCT) z funkcją pogłębionego obrazowania (ang. enhanced depth imaging, EDI), przeprowadzoną na licznej (odpowiednio 325 i 255 osób) grupie pacjentów z jaskrą, podejrzanych o jaskrę i u osób zdrowych. W pierwszej z tych prac większość parametrów blaszki sitowej była wyznaczana ręcznie, zaś w drugiej zastosowano nowatorski algorytm w pełni automatyzowany. Głównym efektem badania było stwierdzenie, że u osób z podejrzeniem jaskry zachodzą wczesne zmiany w kształcie centralnej części blaszki sitowej pomimo niskich wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wyniki jakie uzyskała Habilitantka na dużym materiale badawczym wnoszą istotną wartość dodaną do hipotezy patomechanizmu jaskry, uwzględniającej indywidualną charakterystykę biomechaniczną tarczy nerwu wzrokowego jako jednej z głównych determinant osobniczej predyspozycji do rozwoju jaskry w warunkach podwyższonego lub normalnego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wyniki te mogą być także przyczynkiem do dalszych badań prospektywnych nad wartością predykcyjną stwierdzanych odkształceń blaszki sitowej u osób

podejrzanych o jaskrę oraz znaczeniem wczesnej terapii przeciwwjaskrowej zastosowanej w tej subpopulacji pacjentów jeszcze przed wystąpieniem klinicznych objawów neuropatii.

Drugie i trzecie cele badawcze były przedmiotem badań opisanych w drugiej (**Evaluating displacement of lamina cribrosa following glaucoma surgery. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2018;256:791-780**) i trzeciej pracy cyklu publikacji składającego się na osiągnięcie naukowe (**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;13:e0206040**). W drugiej pracy Autorka wraz z zespołem analizowała zmianę położenia blaszki sitowej w dwóch, dobranych pod względem wieku i zaawansowania jaskry, grupach chorych poddanych trabekulektomii lub głębokiej sklerektomii. Średnia głębokość blaszki sitowej była analizowana na podstawie kilkunastu skanów SD-OCT i autorskiego programu Matlab. Autorzy wykazali istotne statystycznie przemieszczenie blaszki sitowej ku przodowi sześć miesięcy po operacji, niezależnie od zastosowanej techniki chirurgicznej. To kolejne wartościowe badanie, wskazujące, że wykonanie mniej inwazyjnej i bezpieczniejszej procedury przeciwwjaskrowej skutkuje porównywalnym zmniejszeniem głębokości blaszki sitowej do tego uzyskanego po trabekulektomii. W trzeciej pracy cyklu Habilitantka wraz z zespołem, na podstawie 2-letniej obserwacji chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta poddanych operacji przeciwwjaskrowej, dowiodła występowanie zależności między zmniejszeniem grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) w czasie a szybkością zmiany położenia blaszki sitowej po chirurgicznym obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wyniki dały podstawę Autorce do postawienia hipotezy, że szybka dynamika zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego i nagła zmiana położenia blaszki sitowej mogą mieć niekorzystny wpływ na biologię przechodzących przezeń aksonów.

Ostatnie zagadnienie badawcze dotyczyło opracowania nowatorskiego, w pełni automatyzowanego trójwymiarowego modelu blaszki sitowej. Cel ten został zrealizowany w czwartej (**Fully automated detection of lamina cribrosa in optical coherence tomography: framework and illustrative examples. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2017;2017:608-611**) i piątej pracy cyklu habilitacyjnego. W obu pracach, współtworzonych z inżynierami z Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej, Habilitantka jest trzecim autorem. Jej rola w tym projekcie naukowym dotyczyła weryfikacji anatomicznych struktur nerwu wzrokowego uzyskanych w obrazach OCT i współpracy w końcowej walidacji modelu.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej – Berkowskiej, będące podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora

habilitowanego oceniam bardzo wysoko. Przedstawiony przez Habilitantkę i współbadaczy cykl nowatorskich i wartościowych merytorycznie prac stanowi spójną całość pod względem tematycznym i dostarcza dowodów naukowych, istotnie rozszerzając stan wiedzy w zakresie morfologii blaszki sitowej i jej znaczenia w patomechanizmie neuropatii jaskrowej. Uzyskane dane mogą być podstawą dalszych badań klinicznych służących opracowaniu nowych markerów strukturalnych w diagnostyce i monitorowaniu jaskry.

II. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych, dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Zgodnie z analizą bibliograficzną sporządzoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (02.01.2020r.) dorobek naukowy dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej - Berkowskiej (po doktoracie i z wyłączeniem osiągnięcia naukowego) obejmuje 39 publikacji o łącznej wartości współczynnika IF = 24,618 pkt oraz punktacji MNiSW = 530 pkt., w tym 16 prac oryginalnych, 4 opisy przypadków; 9 prac poglądowych, 4 listy do redakcji czasopism, ponadto 4 rozdziały w podręcznikach; 2 prace popularnonaukowe; 39 streszczeń zjazdowych międzynarodowych i 21 krajowych. Całkowity dorobek naukowy Kandydatki stanowi 51 publikacji oraz 76 streszczeń ze zjazdów o łącznej wartości współczynnika IF = 35,807 pkt oraz punktacji MNiSW = 691,5 pkt. Liczba cytowań wg bazy Web of Science wynosi – 71 (bez autocytowań); indeks Hirscha – 6 a wg Google Scholar - liczba cytowań - 160; indeks Hirscha – 9.

W dorobku naukowym dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej-Berkowskiej, poza cyklem habilitacyjnym można wyróżnić kilka kierunków zainteresowań. Pierwszy nurt obejmował nowe techniki pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego i badanie czynników wpływających na wartości jego odczytu. We wcześniejszym okresie działalności naukowej problematyka prac była związana z dynamiczną konturową tonometrią Pascala (DCT) i tonometrem bezkontaktowym ICare. W cyklu prac z tego zakresu zwraca uwagę publikacja (PLOS One 2017), zrealizowana we współpracy z inżynierami Politechniki Wrocławskiej, w której wykazano, że mikrostrukturalne właściwości rogówki wpływają na pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego uzyskane za pomocą tonometrii bezkontaktowej.

Drugi nurt zainteresowań badawczych dotyczył poszukiwania innowacyjnych możliwości w diagnostyce jaskry pierwotnej otwartego kąta i był realizowany we współpracy z zespołem Profesora Roberta Iskandera z Politechniki Wrocławskiej. Wynikiem tej współpracy był cykl 3 publikacji opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym zasięgu, dotyczących pomiaru pulsu rogówkowego z zastosowaniem innowacyjnej metody

ultradźwiękowej (2 prace) oraz wieloparametrycznego panelu diagnostycznego obejmującego m.in. ultrasonografię dopplerowską tętnic pozagałkowych, DCT, OCT siatkówki i pomiar tętna (1). W cyklu tym Habilitantka jest drugim (2 prace) lub trzecim współautorem.

Kolejnym kierunkiem badań dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej - Berkowskiej były prace przeprowadzone z udziałem pacjentów pediatrycznych i dotyczące zastosowania *off-label* preparatów blokujących śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF) u dzieci z idiopatyczną neowaskularyzacją podsiatkówkową. Cennych danych dostarczają także prace w dorobku Habilitantki dotyczące zastosowania technik tonometrycznych oraz 24-godzinnego pomiaru zmian wolumetrycznych rąbka rogówki mierzonych za pomocą soczewki Triggerfish w populacji dziecięcej. W cyklu tym dr n. med. Patrycja Krzyżanowska-Berkowska jest pierwszym (4 prace) lub drugim (1 praca) współautorem.

Większość badań naukowych Habilitantka prowadziła w oparciu o granty badawcze NCN (2)), NCBiR (1), Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (1) oraz granty z działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (9). W jednym grantie krajowym i trzech grantach z działalności statutowej Uczelni pełniła funkcję Kierownika projektu, zaś w siedmiu projektach uczestniczyła jako Główny wykonawca.

Dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska posiada kilkunastoletni, bogaty dorobek dydaktyczny, wyrażający się zaangażowaniem w opiece naukowej nad studentami UMW oraz lekarzami w toku specjalizacji z okulistyki i pediatrii. Pod Jej kierunkiem specjalizację z okulistyki ukończyło sześciu lekarzy; obecnie kształci dwóch rezydentów. Jest wykładowcą kursów CMKP dla lekarzy specjalizujących się w okulistyce i prowadzi warsztaty szkoleniowe (wetlaby) z chirurgii zaćmy.

Habilitantka wykazała się również znacznymi osiągnięciami organizacyjnymi jako członek komitetów organizacyjnych i naukowych licznych międzynarodowych i krajowych konferencji okulistycznych. Na uznanie zasługuje umiejętność współpracy Kandydatki w interdyscyplinarnych zespołach badawczych i pozyskiwania środków finansowych niezbędnych do realizacji projektów naukowych. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) i międzynarodowych towarzystw naukowych: International Council of Ophthalmology (ICO) oraz The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej dr n. med. Patrycja Krzyżanowska - Berkowska została wyróżniona przez Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Nagrodą Indywidualną I stopnia (2016r.). Jest laureatką Stypendium European School for

Advanced Studies in Ophthalmology (2012r.), International Council of Ophthalmology (2003r.) i Fundacji E. Niedźwieckiego (2001r.).

III. Podsumowanie i wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej - Berkowskiej jest spójny i wartościowy, czego potwierdzeniem są liczne publikacje w czasopismach z listy filadelfijskiej oraz wysoki sumaryczny współczynnik oddziaływania. Jej dokonania wskazują na umiejętność stawiania sobie wysokich wymagań dotyczących wyboru celów badawczych i potwierdzają dojrzały warsztat naukowy. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania i ich rezultaty, będące podstawą osiągnięcia naukowego mają nowatorski charakter i stanowią oryginalny wkład w rozwój dyscypliny naukowej. Kandydatka posiada ponadto znaczący dorobek dydaktyczny i organizacyjny, wykazała się doświadczeniem w realizacji licznych projektów badawczych i zdolnością współpracy zespołowej.

Biorąc pod uwagę osiągnięcie naukowe oraz pozostały dorobek naukowy, jak również inne elementy działalności Kandydatki stwierdzam, że dr n. med. Patrycja Krzyżanowska-Berkowska spełnia w pełni wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz. 85 z późn.zm) do uzyskania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n. med. Patrycji Krzyżanowskiej-Berkowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



dr hab. med. Joanna Wierzbowska, prof. WIM