Warszawa, 05.06.2019

Prof. Iwona Sudoł-Szopińska
Zakład Radiologii
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
Ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa

Ocena
Rozprawy doktorskiej lekarz Kornelii Kliś zatytułowanej:
„Związek krętości tętnic mózgowych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i powstawaniem tętniaków wewnątrzczaszkowych".

Krętość naczyń krwionośnych może dotyczyć wszystkich naczyń w organizmie. Mimo nieznanej w pełni etiopatogenezy, na jej powstanie wpływ mają m.in. patologie naczyń oraz choroby ogólnoustrojowe, w tym np. choroby tkanki łącznej i nagłe wzrosty przepływu krwi przez naczynia.
Zwiększona krętość naczyń była analizowana w tętnicach wieńcowych i siatkówkowych. Dowiedziono, że może współwystępować z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz miażdżycą, występować w przebiegu choroby niedokrwiennej serca, a w przypadku naczyń siatkówki w przebiegu udaru niedokrwiennego, retinopatii i choroby niedokrwiennej serca.
Krętość naczyń była także analizowana w zakresie naczyń mózgowych i dowiedziono jej związek z nadciśnieniem tętniczym, chorobą Moyamoya, miażdżycą i starczym wiekiem. Jednak – jak Autorka wyjaśnia we wprowadzeniu– nie analizowano jej wpływu na parametry hemodynamiczne, mogące się przyczyniać do rozwoju krętości naczyń i w dalszej konsekwencji do zaburzeń hemodynamicznych, zapalnych, wreszcie strukturalnych ścian naczyń, prowadząc do powstawania tętniaków.
Związek zwiększonej krętości i ryzyka powstawania tętniaków udowodniono w przypadku aorty, tętnicy śledzionowej oraz tętnic mózgowych: szyjnej wewnętrznej, podstawnej i kręgowych. W odniesieniu do tętnic mózgowych, dotychczasowa ocena opierała się jedynie na wizualnej analizie geometrii tętnic. Nie prowadzono jak dotąd badań oceniających związek krętości naczyń z ryzykiem wzrostu i pęknięcia tętniaka wewnątrzczaszkowego.

Praca doktorska powstała w ramach projektu MNiSW „Diamentowy Grant 2018 i stanowi monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed, Web of Science oraz w Journal Citation Reports, corocznie publikowanym przez Clarivate Analytics.
Na układ pracy składają się: wprowadzenie, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, kserokopie trzech artykułów, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej UJ, oraz oświadczenia współautorów prac.

We wprowadzeniu Autorka przedstawia trzy publikacje, będące podstawą rozprawy doktorskiej, ich wartości wskaźnika Impact factor (IF) oraz wartość łączną wskaźnika IF dla podanego cyklu wynoszącą 13,928. Są to następujące artykuły:
Artykuł nr 1:
Kliś KM, Krzyżewski RM, Kwinta BM, Stachura K, Moskała M, Tomaszewski KA. Computer-aided analysis of middle cerebral artery tortuosity: association with aneurysm development. Journal of Neurosurgery 2018;1:1-7 (IF 4,318)
Artykuł nr 2:
Kliś KM, Krzyżewski RM, Kwinta BM, Stachura K, Gąsowski J. Tortuosity of the internal carotid artery and its clinical significance in the development of aneurysms. Journal of Clinical Medicine 2019;8 (2):1-10 (IF 5,583)
Artykuł nr 3:
Krzyżewski RM, Kliś KM, Kwinta BM,Gackowska M, Stachura K, Starowicz-Filip A, Thompson A, Gąsowski J. Increased tortuosity of ACA might be associated with increased risk of ACoA aneurysm development and less aneurysm dome size: a computer aided analysis. European Radiology 2019, praca opublikowana, dostępna pod adresem DOI 10.1007/s00330-019-061-3 (IF 4,027).
W dwóch pierwszych publikacjach Autorka jest pierwszym autorem, a w trzeciej jest drugim współautorem.

W podrozdziale Cele Autorka wymienia 4 cele pracy, którymi były:

1. Pomiar krętości tętnic mózgowych przy użyciu technik komputerowych i określenie jej związku z obecnością tętniaka wewnątrzczaszkowego.
2. Ustalenie związku pomiędzy zwiększoną krętością tętnic mózgowych a schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.
3. Określenie innych czynników mogących pływać na wzrost krętości tętnic mózgowych.
4. Ustalenie wpływu zwiększonej krętości tętnic mózgowych na wzrost tętniaka wewnątrzczaszkowego.

W części Materiał i metody Autorka przedstawiła grupę badaną, która stanowiło 648 pacjentów Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii CMUJ, oraz wyniki ich badań subtrakcyjnej angiografii cyfrowej, które poddano retrospektywnej analizie pod kątem krętości tętnicy środkowej mózgu (108 pacjentów), szyjnej wewnętrznej (298) oraz tętnicy przedniej mózgu (242). W grupie tej byli chorzy z tętniakiem analizowanych tętnic oraz chorzy bez tętniaków w tych lokalizacjach, dobrani pod względem czynników ryzyka.
Pomiary tętnic mózgowych przeprowadzono w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ stosując autorskie oprogramowanie stworzone przez Autorkę w celu dokonania złożonych analiz szeregu parametrów analizowanych naczyń i tętniaków.
Materiał i metody dokładnie opisano w załączonych kserokopiach publikacji.

Wyniki Autorska podsumowała w rozdziale 7.

Ze względu na to, że każda z tych prac była recenzowana przez Recenzentów przed publikacją, rola recenzenta jest ułatwiona. Potencjalne niedociągnięcia lub zastrzeżenia Recenzentów (jeśli takie występowały) zostały poprawione przed akceptacją do druku.

Spośród wielu interesujących wyników, zwracam uwagę na nowatorskie elementy przedstawionych do recenzji prac:

1. W Artykule nr 1 po raz pierwszy w literaturze badano krętość tętnicy środkowej mózgu i wykazano istotny związek wszystkich jej analizowanych dyskryptorów z obecnością tętniaka.
2. A artykule nr 2 poświęconym analizie krętości tętnicy szyjnej wewnętrznej po raz pierwszy w literaturze wykazano korelację pomiędzy czasem, jaki upłynął od krwotoku podpajęczynówkowego a Indeksem Trójkątnym i Miarą Punktów Przegięcia tej tętnicy.
3. Artykuł nr 3 jest pierwszą publikacją analizującą czynniki ryzyka zwiększonej krętości oraz związek krętości z rozmiarem tętniaka tętnicy łączącej przedniej; w pracy wykazano negatywną korelację rozmiaru tętniaka tętnicy łączącej przedniej i krętości tętnicy przedniej mózgu.

Ponadto, Autorka wraz z zespołem - badając „Związek krętości tętnic mózgowych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego" - wykazała go tylko w przypadku tętnicy przedniej mózgu. W przypadku wszystkich analizowanych naczyń udowodniono związek między krętością a powstawaniem tętniaków. Udowodniono ponadto, po raz pierwszy w literaturze medycznej, wpływ płci żeńskiej na zwiększoną krętość naczyń, co może mieć przełożenie praktyczne, zważywszy na ryzyko jakie stanowi płeć żeńska w powstawaniu tętniaków wewnątrzczaszkowych. W przypadku tętnicy szyjnej wewnętrznej wykazano korelację pomiędzy czasem jaki upłynął od przebycia krwawienia podpajęczynówkowego a krętością, co z kolei w kontekście zwiększonego ryzyka powstawania tętników u chorych po udarze podpajęczynówkowym może wyjaśniać etap pośredni mechanizmu powstawania tętniaków.

Przedstawione w opublikowanych pracach dyskusje zostały napisane profesjonalnie. Autorka wymienia prace innych Autorów, których wyniki są zbieżne z otrzymanymi w przedstawionej rozprawie, jak i odmienne. Wyjaśnia uzyskane rozbieżności, dyskutuje własne wyniki, nie mając wielokrotnie podparcia w dostępnej literaturze z uwagi na ich nowatorski charakter. Wykazuje się dużą znajomością literatury i zdolnością przedstawiania swojego zdania w oparciu o uzyskane wyniki. Stawia hipotezy i nakreśla kierunki kolejnych badań, które mogą poszerzyć naszą wiedzę dotyczącą krętości naczyń i ryzyk, jakie zjawisko za sobą niesie.

Całość rozprawy oceniam bardzo wysoko. Praca rozszerza naszą wiedzę na temat etiopatogenezy krętości naczyń i jej wpływu na powstawanie tętniaków naczyń mózgowych. Zawiera nowatorskie rezultaty. Wyniki pracy mogą w przyszłości mieć zastosowanie praktyczne, np. w monitorowaniu kobiet, szczególnie zagrożonych rozwojem krętości naczyń, czy chorych po krwotokach podpajeczynówkowych, pod kątem oceny rozwoju krętości naczyń, jako przypuszczalnego czynnika ryzyka/fazy pośredniej w rozwoju tętniaków wewnątrzczaszkowych. Jak pisze Autorka, hipoteza ta wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Praca spełnia wymogi określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U. z 2018 r. poz. 1669). Biorąc pod uwagę powyższe, przedstawiam Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lekarz Kornelii Kliś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Równocześnie, ze względu na opublikowanie wyników prac w czasopismach o zasięgu międzynarodowym wyróżnionych współczynnikiem oddziaływania IF oraz istotne znaczenie poznawcze oraz kliniczne uzyskanych wyników badań, zgłaszam pracę do wyróżnienia.

Warszawa, dn. 05.06.2019r.

Prof. Iwona Sudoł-Szopińska