

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Jakub Kaźmierski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

2.1. Dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Łodzi na Wydziale Lekarskim, 2002 r.

2.2. Dyplom specjalisty w dziedzinie psychiatrii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 26.11.2009 r.

2.3. Stopień naukowy doktora nauk medycznych. Praca doktorska obroniona z wyróżnieniem na Wydziale Położnictwa i Pielęgniarstwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 14.11.2008 r.

Temat pracy doktorskiej: „Ocena częstości i czynników ryzyka majaczenia po zabiegach kardiochirurgicznych”. **Promotor:** Prof. dr hab.med. Iwona Kłoszewska.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

3.1. 2009 – 2011 rok:

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych

Stanowisko: Asystent

3.2. 2011 rok – nadal:

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych

Stanowisko: Adiunkt

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl 5 publikacji poświęcony częstości występowania, czynnikom ryzyka i patogenezie zaburzeń świadomości występujących po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego.

b) (autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

1. **Kazmierski J**, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from the IPDACS Study. *Journal of Psychosomatic Research* 2010;69(2):179-185. Epub 2010 Mar 30.

Impact factor 2010: 2.842; MNiSW: 35

2. **Kazmierski J**, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Critical Care* 2013;17(2):R38. doi: 10.1186/cc12548.

Impact factor 2013: 5.035 MNiSW: 40

3. **Kazmierski J**, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Raised IL-2 and TNF- α concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *International Psychogeriatrics* 2014;26(5):845-55. doi: 10.1017/S1041610213002378. Epub 2013 Dec 17.

Impact factor 2013: 1.892; MNiSW: 30

4. **Kazmierski J**, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R, Sobow T, Kloszewska I. Mild cognitive impairment with associated inflammatory and cortisol alterations as independent risk factor for postoperative delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2014;38(1-2):65-78. doi: 10.1159/000357454. Epub 2014 Mar 1.

Impact factor 2013: 2.812; MNiSW: 30

5. **Kazmierski J**, Sieruta M, Banys A, Jaszewski R, Sobow T, Liberski P, Kloszewska I. The assessment of the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene, 3723G/A polymorphism of the NMDA receptor 3A subunit gene (GRIN3A) and 421C/A polymorphism of the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) among cardiac surgery patients with and without delirium. *General Hospital Psychiatry* 2014 Nov-Dec;36(6):753-6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2014.06.002. Epub 2014 Jun 14.

Impact factor 2013: 2.898; MNiSW: 35

Łączny impact factor cyklu: 15.479; Łączna punktacja MNiSW: 170

c) omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp:

Jakościowe zaburzenia świadomości są zespołem objawów neuropsychiatrycznych o nagłym początku i zmiennym nasileniu, charakteryzującym się przede wszystkim zmniejszoną zdolnością do rozpoznawania otoczenia oraz upośledzeniem zdolności do koncentracji, podtrzymywania i przerzutności uwagi. Zespołowi towarzyszą często zaburzenia aktywności psychoruchowej, cyklu sen-czuwanie oraz objawy wytwórcze. Zaburzenia świadomości są zagadnieniem wielodyscyplinarnym, gdyż problem ten pojawia się nie tylko w praktyce klinicznej psychiatrów, ale także równie często w anestezjologii, chirurgii, ortopedii, medycynie wewnętrznej, geriatricznym, kardiologii, czy pediatrii.

Według systematycznych przeglądów piśmiennictwa majaczenie nie związane z używaniem substancji psychoaktywnych można rozpoznać u 10 do 31% pacjentów przyjmowanych do oddziałów ogólnomedycznych. Częstość zaburzeń świadomości wśród pacjentów oddziałów pooperacyjnych i medycznych oddziałów intensywnej terapii (OIT) jest jeszcze wyższa i zamyka się w przedziale 20-80%.

Szczególnie dużym ryzykiem powikłań neuropsychiatrycznych obarczone są operacje kardiochirurgiczne, w tym pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary-artery bypass graft surgery, CABG) (do 50% pacjentów). W Polsce rocznie wykonuje się u osób dorosłych około 27 tysięcy operacji kardiochirurgicznych. Niestety, mimo udanego zabiegu, u nawet połowy z tych chorych rozwijają się zaburzenia świadomości znacznie pogarszające pooperacyjne rokowanie. W związku z wystąpieniem majaczenia wzrasta śmiertelność, ryzyko zakażeń, w tym posocznicy, niestabilności mostka, krwawień i konieczności powtórnej operacji. Udowodniono także, że pooperacyjne majaczenie kilkukrotnie zwiększa ryzyko rozwoju otępienia po wypisie ze szpitala, a co za tym idzie zwiększa się ryzyko instytucjonalizacji.

Według statystyk ze Stanów Zjednoczonych, łączny czas trwania wszystkich hospitalizacji powikłanych majaczeniem w tym kraju wynosi w ciągu roku 1.5 miliona dni, natomiast koszt tych hospitalizacji kształtuje się na poziomie 7 bilionów dolarów rocznie. Jak widać z pokrótce przytoczonych danych, pooperacyjne zaburzenia świadomości są problemem niezwykle istotnym, natomiast w Polsce, wciąż jeszcze słabo poznanym i niedocenianym.

Wyniki światowych badań poświęconych czynnikom ryzyka pooperacyjnego majaczenia są często niespójne. Między innymi wynika to z faktu, iż zaburzenia świadomości są zespołem wieloprzyczynowym. Niewiele wiadomo też na temat patogenezy pooperacyjnych zaburzeń świadomości, a możliwe jest że u podstaw licznych czynników ryzyka majaczenia leży jeden wspólny patomechanizm.

Moja praca naukowa oraz przedstawiany cykl prac poświęcony jest ocenie częstości, przedoperacyjnych i okołoperacyjnych czynników ryzyka oraz patogenezy pooperacyjnych zaburzeń świadomości.

Cele, metody i wyniki:

Ad 1.

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from the IPDACS Study. Journal of Psychosomatic Research 2010;69(2):179-185. Epub 2010 Mar 30.

W powyższym artykule przedstawiono wyniki badania IPDACS (ang., *Incidence and Predictors of Delirium After Cardiac Surgery*) przeprowadzonego wśród 563 pacjentów, którzy przebyli operację kardiochirurgiczną. Przed rozpoczęciem naszego projektu, w literaturze światowej istniało niewiele poprawnych metodologicznie raportów dotyczących pooperacyjnego majaczenia, przeprowadzonych w dużych populacjach i oceniających różne zmienne obecne na wszystkich etapach procedur chirurgicznych i anestetycznych. W związku z powyższym do naszych analiz włączyliśmy dużą grupę chorych oraz dokonaliśmy oceny 52 zmiennych przedoperacyjnych, śródoperacyjnych i pooperacyjnych. Szczególną uwagę zwrócono na znaczenie przedoperacyjnych funkcji psychicznych i depresji, gdyż w dotychczasowych badaniach te zmienne nie były oceniane. U wszystkich pacjentów wykonany został *Mini-Mental State Examination* (MMSE) w celu zdiagnozowania ewentualnych zaburzeń poznawczych (wynik MMSE <25). Występowanie depresji i innych zaburzeń psychicznych oceniono za pomocą ustrukturyzowanego badania psychiatrycznego z wykorzystaniem kwestionariusza MINI (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview*). Obecność majaczenia była oceniana codziennie od pierwszej do piątej doby po operacji przy użyciu kryteriów DSM-IV majaczenia oraz skal klinicznych MDAS (ang., *Memorial Delirium Assessment Scale*) oraz DI (ang., *Delirium Index*). W całej grupie badanej częstość występowania pooperacyjnego majaczenia wyniosła 16.3% [95% confidence interval (95% CI): 3.5–19.6%], dla pacjentów ≤ 60 r.ż. 4.3% (95 % CI: 2.42–8.44), dla pacjentów ≥ 60 r.ż. 24.7% (95% CI: 20.4–29.6%). Majaczenie rozpoznawano najczęściej w czwartej dobie po zabiegu (IQR: 3-5). Pacjenci z zaburzeniami świadomości przebywali dłużej w oddziale intensywnej terapii niż pacjenci bez majaczenia (odpowiednio 5 i 2 dni, p<0.001) oraz mieli dłuższy czas całkowitej hospitalizacji (odpowiednio 18 i 12 dni, p<0.001). Do analiz jednoczynnikowych włączono 52 zmienne, końcowa wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że zaburzenia poznawcze oraz epizod dużej depresji są niezależnymi czynnikami ryzyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości i zwiększają ryzyko majaczenia odpowiednio sześć- i pięciokrotnie. Innymi czynnikami niezależnie zwiększającymi ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości okazały się przedoperacyjna niedokrwistość, migotanie

przedSIONKÓW, pooperacyjny poziom $pO_2 < 60\text{mmHg}$ oraz przedłużony czas intubacji. Badanie to po raz pierwszy na świecie wykazało, że zaburzenia depresyjne są niezależnym czynnikiem ryzyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Postulowanym patomechanizmem leżącym u podstaw powyższego związku jest nadaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ppn) obecna w przebiegu depresji z wtórnie zwiększonym stężeniem osoczonego kortyzolu, co może przyczyniać się do rozwoju pooperacyjnego majaczenia. Zgodnie z teorią zapalną majaczenia, także zwiększone poziomy cytokin u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi i depresją mogą wpływać stymulująco na rozwój pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Z uwagi na ograniczoną wiedzę w tym zakresie, w moich kolejnych badaniach skupiłem się na patogenezie związku pomiędzy depresją i zaburzeniami poznawczymi a pooperacyjnym majaczeniem.

Powyższe badanie ma także istotne implikacje kliniczne dla lekarzy psychiatrów oraz zajmujących się pacjentami ze schorzeniami kardiologicznymi (lekarze medycyny rodzinnej, anestezjolodzy, kardiologów, kardiochirurdzy). Ponieważ zarówno epizod depresji, przedoperacyjna niedokrwistość, obniżone ciśnienie parcjalne tlenu, jak i czas intubacji są modyfikowalnymi czynnikami ryzyka majaczenia, ich redukcja lub eliminacja może zmniejszyć ryzyko wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń świadomości.

Ad 2.

Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Critical Care* 2013;17(2):R38. doi: 10.1186/cc12548.

W badaniu IPDACS wykazaliśmy, że czynniki związane ze stanem psychicznym takie jak obecnie trwający epizod depresji oraz zaburzenia funkcji poznawczych znacząco zwiększają ryzyko rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Podłoże patofizjologiczne związku pomiędzy depresją, zaburzeniami mi poznawczymi a majaczeniem jest jednak niejasne.

Sugeruje się, że czynnikami odpowiedzialnymi za zwiększone ryzyko majaczenia w tych zaburzeniach mogą być zwiększony poziom osoczowego kortyzolu, cytokin oraz nieprawidłowości w obrębie stężeń tak zwanych dużych aminokwasów.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki teoretyczne i wyniki dotychczasowych badań zaprojektowaliśmy badanie oceniające znaczenie kortyzolu w patogenezie pooperacyjnego majaczenia.

Wyniki dwóch z dostępnych w literaturze światowej badań wskazują na związek pomiędzy zaburzeniami świadomości a zwiększeniem pooperacyjnych stężeń osoczowego kortyzolu. Autorzy tych raportów sugerują, że zwiększenie stężenia kortyzolu jest wynikiem reakcji organizmu na okołoperacyjny stres. Wiadomo natomiast, że zwiększone stężenie kortyzolu i cytokin obserwujemy w takich jednostkach chorobowych jak depresja i zaburzenia poznawcze. Niestety w opisywanych badaniach nie przeprowadzono oceny występowania tych zaburzeń u pacjentów włączonych do analiz. Z tego powodu wciąż niejasne jest, czy zwiększony poziom pooperacyjnego kortyzolu jest związany jedynie z okołoperacyjnym stresem, czy także dodatkowo z współwystępującymi obciążeniami neuropsychiatrycznymi. Brak oceny występowania takich zaburzeń jak depresja, zaburzenia poznawcze, zaburzenia funkcji wykonawczych może stanowić istotną przeszkodę we właściwej interpretacji wyników dotychczasowych badań. Z tego powodu pierwszorzędowym celem naszego badania była ocena związku pomiędzy przedoperacyjnym i pooperacyjnym stężeniem kortyzolu a rozwojem majaczenia. Celem drugorzędowym była ocena, czy potencjalna korelacja pomiędzy stężeniem kortyzolu a zaburzeniami świadomości jest związana z okołoperacyjnym stresem, czy z obecnością zaburzeń depresyjnych i poznawczych. W naszych hipotezach założyliśmy, że (1) istnieje niezależny związek pomiędzy przedoperacyjnym zwiększeniem stężenia kortyzolu a zaburzeniami świadomości pojawiającymi się po operacji CABG; (2) zwiększenie stężenia kortyzolu przed operacją

może mieć związek ze współwystępowaniem takich czynników jak depresja, upośledzenie funkcji poznawczych oraz podeszły wiek; (3) zwiększona reaktywność osi ppn charakterystyczna dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi wywołuje większy pooperacyjny wyrzut kortyzolu w porównaniu do pacjentów bez depresji; (4) w konsekwencji tego mechanizmu, pacjenci z depresją znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości.

Do badania włączono 113 pacjentów, zakwalifikowanych do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG). Przed operacją u pacjentów przeprowadzono badanie w kierunku depresji oraz zaburzeń poznawczych (otępienie, łagodne zaburzenia poznawcze, zaburzenia funkcji wykonawczych), pobrano krew celem oznaczenia stężeń kortyzolu. Po zabiegu pacjenci byli przez pięć dni oceniani przy użyciu algorytmu CAM (ang., *Confusion Assessment Method*) w kierunku występowania zaburzeń świadomości, pobrano także krew celem oznaczenia pooperacyjnych stężeń osoczowego kortyzolu.

Po operacji zaburzenia świadomości zdiagnozowano u 36% pacjentów (41 spośród 113 chorych). Pacjenci, u których wystąpiło majaczenie przebywali dłużej w oddziale intensywnej terapii (6 vs 2 dni), dłuższy był także całkowity czas ich hospitalizacji (19 vs 11 dni). Analiza statystyczna wykazała, że pacjenci ze zwiększonym stężeniem kortyzolu przed operacją a także z depresją mają istotnie większe ryzyko zaburzeń świadomości po zabiegu. Ryzyko to było istotne statystycznie także po skorygowaniu analizy o obecność potencjalnych zmiennych zakłócających (wieku, płci, zaburzeń poznawczych, chorób towarzyszących oraz czynników związanych z procedurami chirurgicznymi i anestetycznymi). Wykazano także istotną korelację pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem kortyzolu a podeszłym wiekiem, obecnością zaburzeń poznawczych i depresją.

Pooperacyjnie zwiększony poziom kortyzolu także zwiększał ryzyko majaczenia ale tracił istotność po włączeniu do analizy depresji. Jednocześnie pacjenci z depresją mieli istotnie statystycznie wyższy poziom pooperacyjnego kortyzolu w porównaniu do pacjentów bez depresji. Sugeruje to, że osoby z depresją są w grupie ryzyka wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń świadomości, a zwiększona reaktywność osi ppn jest czynnikiem mediującym tę zależność. Współczynnik korelacji Spearman'a pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem kortyzolu a wynikiem MoCA oraz pooperacyjnym stężeniem kortyzolu a wynikiem MoCA wyniósł odpowiednio -0.21, $P=0.025$ i -0.14, $P=0.130$. Współczynnik korelacji Spearman'a pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem kortyzolu a wiekiem oraz pooperacyjnym stężeniem kortyzolu a wiekiem wyniósł odpowiednio 0.18, $P=0.049$, i 0.25, $P=0.007$. Oznacza to, że

mechanizmem przyczyniającym się do pooperacyjnego majaczenia u osób w wieku podeszłym oraz ze stwierdzonymi zaburzeniami poznawczymi może być zwiększona w tych grupach aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza z wtórnie zwiększonym stężeniem kortyzolu.

Ad 3.

Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Raised IL-2 and TNF- α concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *International Psychogeriatrics* 2014;26(5):845-55. doi: 10.1017/S1041610213002378. Epub 2013 Dec 17.

Celem powyższej pracy była ocena zależności pomiędzy zwiększonym stężeniem prozapalnych cytokin a ryzykiem rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Według wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, u pacjentów u których stwierdzono wyższe stężenie interleukiny-2 (IL-2) oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (ang., *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α)) częściej dochodziło do wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Związek pomiędzy poziomami cytokin a majaczeniem był niezależny od wieku, płci, funkcji poznawczych, współistniejących schorzeń psychiatrycznych i somatycznych, czasu trwania operacji, krążenia pozaustrojowego, oraz dawki midazolamu stosowanego okołooperacyjnie.

Według dostępnych badań, po operacjach kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego dochodzi do nagłego wzrostu stężeń markerów zapalenia. Sugeruje się, że powyższa reakcja immunologiczna jest wynikiem mechanicznego uszkodzenia tkanek, stosowania krążenia pozaustrojowego, odpowiedzią endokrynologiczną organizmu na stres lub wynika ze stosowania znieczulenia ogólnego. Ostatnie doniesienia wskazują, że zastosowanie krążenia pozaustrojowego skutkuje uszkodzeniem bariery krew-mózg, co prowadzi do uszkodzenia komórek gleju i reakcji zapalnej w obrębie OUN.

IL-2 oraz TNF- α są cytokinami prozapalnymi, pozbawionymi aktywności przeciwzapalnej. IL-2 jest produkowana przez komórki T, natomiast TNF- α jest uwalniany przez neutrofile i makrofagi podczas reakcji zapalnej. TNF- α może stymulować czynność osi ppn, co prowadzi do zwiększenia stężenia kortyzolu w surowicy. Na tej drodze TNF- α może pełnić funkcję mediatora reakcji na stres oraz pomagać w utrzymaniu okołooperacyjnej homeostazy organizmu.

Niestety, procesy zapalne mogą także stanowić podłoże patofizjologiczne w rozwoju majaczenia. W zgodzie z powyższym założeniem pozostaje jedno z badań, w którym wykazano, iż obecność IL-6 oraz IL-8 w płynie mózgowo-rdzeniowym prowadzi do syntezy metaloproteinaz w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej mózgu. Enzymy te gromadzą się w postaci wysepek w mięszu mózgu, co z kolei wyzwała neuronalne i astrocytarne procesy degeneracyjne i wywołuje uszkodzenia mózgu widoczne w badaniu MRI.

Nasze badania są pierwszymi, które wykazały, iż zwiększone poziomy IL-2 oraz TNF- α niezależnie korelują z pooperacyjnym majaczeniem. W dalszym ciągu nie znamy jednak mechanizmu odpowiedzialnego za zwiększone uwalnianie cytokin podczas operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Zwiększony wyrzut cytokin może być tu skutkiem urazu tkanek, przedłużającej się operacji i trwania krążenia pozaustrojowego, a także obecności schorzeń współistniejących takich jak depresja i zaburzenia poznawcze. Wiadomo bowiem, że zwiększone poziomy cytokin są częstym zjawiskiem w przebiegu depresji i zaburzeń funkcjonowania poznawczego. Także w naszej analizie pacjenci w podeszłym wieku oraz osiągający niższe wyniki w teście MoCA oraz z upośledzeniem funkcji wykonawczych charakteryzowali się zwiększonym stężeniem IL-2 i TNF- α oznaczanych w okresie pooperacyjnym. Nie wykazano jednak różnic w poziomach interleukin pomiędzy pacjentami z depresją i bez depresji.

Według dostępnych badań zwiększony poziom cytokin może prowokować wystąpienie zaburzeń świadomości tylko w sytuacji istniejącej wcześniej swoistej podatności OUN. W badaniach na modelach zwierzęcych przemijający stan zapalny nałożony na procesy neurozwyrodnieniowe w sposób gwałtowny pogarszał funkcje poznawcze i motoryczne oraz przyspieszał postęp choroby. Z tego powodu kusząca jest spekulacja, że w obecnym badaniu wyrzut cytokin w odpowiedzi na interwencję chirurgiczną prowokował wystąpienie majaczenia u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono stan zwiększonej wrażliwości mózgu (pacjenci w podeszłym wieku oraz z zaburzeniami poznawczymi). Nie wykazano natomiast związku pomiędzy wyższymi poziomami markerów zapalenia a czasem trwania operacji, czy czasem zakleszczenia aorty. Obserwowano natomiast istotną statystycznie korelację pomiędzy czasem trwania krążenia pozaustrojowego a wyższymi pooperacyjnymi stężeniami IL-2, a także zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń świadomości. Obserwacja ta jest zgodna z niedawnymi doniesieniami przedstawiającymi wybitne zwiększenie stężenia cytokin oraz niehistonowego białka chromosomalnego (ang., *mobility group box 1* (HMGB1)) aktywowanego przez komórki układu odpornościowego, wtórnie do zastosowanego krążenia pozaustrojowego. Wyniki naszej analizy sugerują natomiast, że patogeneza uszkodzenia mózgu i rozwoju majaczenia po operacji CABG może być związana ze zwiększeniem poziomu cytokin zależnym od czasu trwania CPB.

Ad 4.

Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R, Sobow T, Kloszewska I. Mild cognitive impairment with associated inflammatory and cortisol alterations as independent risk factor for postoperative delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2014;38(1-2):65-78. doi: 10.1159/000357454. Epub 2014 Mar 1.

Rozpowszechnienie zaburzeń poznawczych wśród pacjentów oczekujących na operację kardiochirurgiczną jest duże (pomiędzy 17-45% w zależności od użytego narzędzia diagnostycznego). Jest to związane z ogólnie bardziej zaawansowanym wiekiem pacjentów oraz bardziej nasilonymi zmianami naczyniowymi w OUN w porównaniu do starszych pacjentów populacji ogólnej. Przedoperacyjne zaburzenia poznawcze, szczególnie otępienie, są dobrze udokumentowanymi predyktorami majaczenia po dużych interwencjach chirurgicznych (zabiegi ortopedyczne, naczyniowe w obrębie jamy brzusznej, gastroenterologiczne). Przez długi czas nie dowiedziono jednak wpływu zaburzeń poznawczych na rozwój majaczenia obserwowanego po operacjach serca, między innymi z powodu zbyt małej liczby pacjentów z upośledzonym funkcjonowaniem poznawczym, którzy mogli być włączeni do analiz. Opublikowane w 2010 roku badanie IPDACS mojego autorstwa potwierdziło, iż zaburzenia poznawcze definiowane jako wynik MMSE < 25 punktów sześciokrotnie zwiększają ryzyko zaburzeń świadomości w ciągu 5 dni po operacji. Dotychczas nie określono jednak wpływu łagodnych zaburzeń poznawczych (ang., *mild cognitive impairment*; MCI) na ryzyko wystąpienia majaczenia. MCI jest jednostką heterogenną pod względem etiologii, obrazu klinicznego i rokowania. Ostatnio badana była intensywnie koncepcja MCI jako stanu pośredniego pomiędzy prawidłowym starzeniem się a chorobą Alzheimera (ang., *Alzheimer's Disease*; AD). Według poprzednich badań konwersja do AD następuje w ciągu roku u 12% pacjentów z MCI w porównaniu do 1% - 2% zdrowych pacjentów w populacji ogólnej. Rokowanie zależy jednak od rodzaju zdiagnozowanego MCI. Najczęstszą postacią, szczególnie w klinikach zaburzeń pamięci jest amnestyczne MCI (aMCI), które niesie ze sobą największe ryzyko konwersji do AD. U starszych, obciążonych somatycznie pacjentów (nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia) często rozpoznawane jest nieamnestyczne MCI (non-MCI). Co ciekawe, u 6 do 53% pacjentów z MCI raportowana jest samoistna poprawa lub remisja objawów. Zatem wciąż istnieją kontrowersje, czy MCI jest stanem poprzedzającym AD, czy raczej osobną jednostką chorobową. W naszym opracowaniu wykazano, że w analizach jednoczynnikowych obecność MCI przed operacją zwiększa ryzyko pooperacyjnych zaburzeń świadomości siedmiokrotnie

(OR=7.6, $p<0.0001$). Pacjenci z MCI pozostawali w grupie zwiększonego ryzyka także w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej, kiedy obecność MCI była kontrolowana o zmienne istotne w analizach jednoczynnikowych (OR=6.33, $p=0.002$). W badaniu tym wykazano również, że pacjenci z MCI byli istotnie statystycznie starsi, uzyskiwali gorsze wyniki w testach poznawczych, mieli dłuższy czas całkowitej hospitalizacji oraz pobytu w oddziale intensywnej terapii w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń poznawczych. Ponadto u pacjentów z MCI obserwowano istotne nieprawidłowości w obrębie biomarkerów zapalnych oraz kortyzolu: zwiększone stężenie przedoperacyjnego i pooperacyjnego kortyzolu oraz stężeń IL-2 w okresie pooperacyjnym. Nie zaobserwowano związku pomiędzy stężeniem kobalaminy i homocysteiny a ryzykiem rozwoju majaczenia.

Ad 5.

Kazmierski J, Sieruta M, Banys A, Jaszewski R, Sobow T, Liberski P, Kloszewska I. The assessment of the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene, 3723G/A polymorphism of the NMDA receptor 3A subunit gene (GRIN3A) and 421C/A polymorphism of the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) among cardiac surgery patients with and without delirium. General Hospital Psychiatry 2014 Nov-Dec;36(6):753-6. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.06.002. Epub 2014 Jun 14.

W patogenezie chorób neurozwyrodnieniowych może mieć znaczenie nieprawidłowa czynność receptora NMDA (ang., *N-methyl-d-aspartate receptor*), wzrost poziomu kwasu glutaminowego i następnie uszkodzenie komórek nerwowych. Z kolei antagonistą receptorów NMDA (memantyna) poprawia funkcje poznawcze pacjentów z rozpoznaniem AD. Receptor NMDA bierze także udział w synaptycznych mechanizmach uczenia się, pamięci, przetwarzania informacji, rozwoju i plastyczności neuronów, a także pośredniczy w zewnątrzkomórkowych procesach toksycznego uszkodzenia neuronów. Ponadto, według ostatnich badań, istnieje związek pomiędzy genetycznymi wariantami podjednostek NR3A i NR2B receptora NMDA a sporadyczną postacią choroby Alzheimera. Wyniki innych badań wskazują, że posiadanie określonych wariantów genu receptora serotoninowego 2A (5-HT2A) zwiększa ryzyko rozwoju objawów neuropsychiatrycznych w AD i zaburzeń psychotycznych oraz warunkuje skuteczność leczenia przeciwpsychotycznego. Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, zbadaliśmy potencjalny związek pomiędzy polimorfizmami podjednostki 3A (GRIN3A) i podjednostki 2B (GRIN2B) genu receptorowego NMDA, a także genu receptorowego 5HT2a a ryzykiem zaburzeń świadomości po operacjach CABG.

Do badania włączyliśmy 102 pacjentów zakwalifikowanych do operacji CABG. U każdego pacjenta pobrano krew żylną dzień przed operacją celem oznaczenia polimorfizmów genetycznych. Do oznaczenia polimorfizmów GRIN3A (rs3739722) i 5-HT2a (rs6313) użyto metody PCR-RFLP. Do analizy polimorfizmu genu GRIN2B (rs3764028) użyto metody sekwencjonowania DNA.

Pacjenci, u których rozwinęło się majaczenie po operacji zostali dopasowani do pacjentów bez majaczenia pod względem płci, wieku (+/- 5 lat) i wyników testów poznawczych (wynik MoCA +/- 3 punkty). Przy użyciu warunkowej wieloczynnikowej analizy statystycznej wykazaliśmy, że obecność haplotypu AG genu GRIN3A jest niezależnym czynnikiem ryzyka pooperacyjnego majaczenia, natomiast polimorfizmy GRIN2B i 5HT2A nie wpływają

na ryzyko zaburzeń świadomości. Co ciekawe pacjenci z majaczeniem posiadający haplotyp AG uzyskiwali istotnie statystycznie niższe wyniki w teście MoCA w porównaniu do pacjentów z majaczeniem, którzy posiadali haplotyp GG (24 punkty MoCA dla heterozygot vs 25 punktów dla homozygot, $P < 0.039$). Ponadto majaczenie wśród pacjentów AG trwało dłużej niż majaczenie wśród pacjentów z haplotypem GG (4 dni dla heterozygot vs 3 dni dla homozygot, $P < 0.029$). Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem nasilenia majaczenia pomiędzy pacjentami AG i GG (19 punktów w MDAS dla heterozygot vs. 14 punktów dla homozygot, $P < 0.23$).

Podsumowanie:

1. Obecny cykl prac wykazał, że zaburzenia świadomości są częstym powikłaniem operacji kardiochirurgicznych, a ich wystąpienie wydłuża czas pobytu w oddziale intensywnej terapii oraz całkowity czas hospitalizacji.
2. Analiza regresji logistycznej wykazała, że pacjenci kardiochirurgiczni, u których stwierdzono zwiększone przedoperacyjnie stężenie kortyzolu są w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości.
3. Zwiększone przedoperacyjnie stężenie kortyzolu może być związane z epizodem depresji, zaburzeniami poznawczymi lub podeszłym wiekiem pacjentów.
4. Przedoperacyjne zaburzenia depresyjne są niezależnym czynnikiem ryzyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości.
5. Pacjenci z rozpoznaną przedoperacyjnie depresją mają wyższe stężenie kortyzolu po operacji w porównaniu do pacjentów bez depresji, co może przyczyniać się do rozwoju pooperacyjnego majaczenia.
6. U pacjentów z zaburzeniami poznawczymi oraz w podeszłym wieku stwierdzono pooperacyjnie wyższe stężenie prozapalnych cytokin (IL-2, TNF- α). Dodatkowo zwiększone stężenie IL-2 i TNF- α niezależnie korelowało z pooperacyjnym majaczeniem.
7. Ponadto, pacjenci z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych byli w grupie ryzyka rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości. U chorych tych wykazano wyższe stężenia cytokin i kortyzolu, natomiast nie różnili się oni od zdrowych pacjentów pod względem poziomu homocysteiny i kobalaminy.

8. Dodatkowo wykazano, że polimorfizm 3723GA genu receptorowego GRIN3A jest istotnie statystycznie częstszy u pacjentów, u których rozwinął się zespół zaburzeń świadomości w porównaniu do pacjentów bez majaczenia.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Autorstwo lub współautorstwo monografii, publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż wyszczególnione w cyklu prac stanowiącym „osiągnięcie naukowe”:

Autor lub współautor 13 prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach recenzowanych, autor rozdziałów w książkach poświęconych tematyce medycznej.

Autor monografii: „*Pooperacyjne zaburzenia świadomości – praktyczny przewodnik interdyscyplinarny*”. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2014 ISBN 978-83-62182-44-2.

Przewodnik jest zbiorem najważniejszych informacji dotyczących właściwego rozpoznawania, patofizjologii, profilaktyki i leczenia zaburzeń świadomości. Przedstawione są tu algorytmy diagnostyczne oraz międzynarodowe zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w zaburzeniach świadomości. Książka jest także podsumowaniem mojej dotychczasowej pracy badawczej, a przede wszystkim próbą popularyzowania wiedzy na temat zaburzeń świadomości wśród lekarzy różnych specjalności. Mam nadzieję, że przełoży się to na dalszą poprawę opieki i rokowania wśród pacjentów oddziałów chirurgicznych i ogólnomedycznych.

Dodatkowo ważnym wkładem w rozwój wiedzy dotyczącej diagnozowania pooperacyjnego majaczenia jest praca cytowana poniżej:

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Sobow T, Kloszewska I. The use of DSM-IV and ICD-10 criteria and diagnostic scales for delirium among cardiac surgery patients: results from the IPDACS Study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2010;22(4):426-32.

Impact factor 2010: 1.981; MNiSW: 30

Artykuł powstał w oparciu o wyniki badania IPDACS, jednak skupia się na czułości i swoistości kryteriów diagnostycznych w rozpoznawaniu jakościowych zaburzeń świadomości oraz poszukuje optymalnych punktów odcięcia w skalach MDAS i DI jeśli chodzi o diagnostykę przesiewową majaczenia. W pracy tej współczynnik zgodności kappa pomiędzy systemami diagnostycznymi DSM-IV i ICD-10 wyniósł 0.91 [95%CI: 0,862 - 0,959], (przy błędzie standardowym 0.025), co przyjmuje się za bardzo dobrą zgodność diagnostyczną. Mimo to, stwierdzono różnice w czułości i swoistości kryteriów DSM-IV i ICD-10 w diagnozowaniu pooperacyjnego majaczenia. Kryteria DSM-IV okazały się bardziej czułe niż

ICD-10 i diagnozowały majaczenie z największą częstością, natomiast kryteria ICD-10 były bardziej swoiste niż DSM-IV lecz mniej czułe. Niniejsze opracowanie jest pierwszym, opisującym kliniczną przydatność i użycie kryteriów DSM-IV i ICD-10 w diagnozowaniu majaczenia w tej trudnej grupie pacjentów. Z uzyskanych przez mnie danych wynika, że w praktyce klinicznej użycie kryteriów DSM-IV może zmniejszać częstość wyników fałszywie ujemnych, ale z drugiej strony diagnozować jako majaczących pacjentów z niejasnymi i niespecyficznymi objawami. Z kolei zastosowanie kryteriów ICD-10 może zwiększać częstość rozpoznań fałszywie ujemnych, ale ograniczać nieprawidłowe rozpoznania delirium. Kolejnym celem badania była ocena klinicznej przydatności narzędzi diagnostycznych MDAS oraz DI. Optymalny punkt odcięcia MDAS w diagnozowaniu majaczenia po zabiegach kardiochirurgicznych oszacowano na ≥ 10 przy czułości 97.8% i swoistości 97.0%. Natomiast punkt odcięcia DI w diagnozowaniu pooperacyjnego majaczenia oszacowano na ≥ 7 przy czułości 94.6% i swoistości 94.9%. W niniejszej pracy po raz pierwszy określono optymalne punkty odcięcia DI w diagnozowaniu majaczenia. Było to także pierwsze badanie oceniające punkt odcięcia MDAS w diagnozowaniu majaczenia u pacjentów kardiochirurgicznych. Dzięki temu obie skale mogą być wykorzystane w przyszłych pracach badawczych i praktyce klinicznej do prostej i szybkiej oceny częstości i nasilenia majaczenia w tej grupie pacjentów.

5.2. Analiza bibliometryczna sporządzona w Bibliotece Głównej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

a) sumaryczny *impact factor* publikacji naukowych według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **31.846**;

suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi **362**, w tym **238** pkt przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne;

b) liczba cytowań publikacji według bazy ISI Web of Science Core Collection: **138**

liczba cytowań według bazy Scopus: **179**

c) indeks Hirscha opublikowanych publikacji według bazy ISI Web of Science: **5**

indeks Hirscha według bazy Scopus: **6**

d) kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach:

Kierownik Krajowego Projektu Badawczego „Ocena czynników patogenetycznych zaburzeń świadomości po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego”. **Grant nr 0174/P01/2010/70 w ramach programu „Iuventus Plus”.**

Kierownik Projektu Badawczego „Ocena czynników klinicznych, środowiskowych i genetycznych predysponujących do uzyskania objawowej i funkcjonalnej remisji w pierwszym epizodzie schizofrenii. Prospektywne badanie obserwacyjne.” finansowanego ze środków Uniwersytetu Medycznego służących rozwojowi młodych naukowców.

e) międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność naukową:

1. **Wyróżnienie za pracę doktorską** „Ocena częstości i czynników ryzyka majaczenia po zabiegach kardiochirurgicznych” – **2008 rok.**
2. **Główna nagroda za doniesienie zjazdowe** „Incidence and Predictors of Delirium after Cardiac Surgery: Results from the IPDACS Study”. Kongres Europejskiego Towarzystwa Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Psychosomatycznych – **2010 rok, Innsbruck, Austria.** Na konferencji przedstawionych zostało ponad 300 badań z zagranicznych ośrodków badawczych.
3. **Nagroda Rektora I Stopnia** za cykl prac oryginalnych – **2011 rok.**
4. **Nagroda Rektora I Stopnia** za cykl prac oryginalnych – **2012 rok.**
5. **Nagroda Rektora I Stopnia** za cykl prac oryginalnych – **2014 rok.**

f) wygłoszenie referatów na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych:

1. Wykłady i prezentacje tematyczne na konferencjach krajowych i międzynarodowych: **Łódzkie Warsztaty Psychogeriatryczne, Łódź (2009; 2010; 2011; 2012; 2013; 2014); Konferencja Kolegium Lekarzy Specjalistów Geriatrii, Kraków (2014); Kongres Europejskiego Towarzystwa Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Psychosomatycznych; Innsbruck, Austria (2010); Konferencja Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Nicea, Francja (2013).**

5.3. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa

a) uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych:

Obecnie biorę czynny udział w projekcie międzynarodowym HARC (ang. *Healthy Aging Research Centre*). Celem projektu jest stworzenie międzynarodowego centrum naukowo-badawczego o uznanej randze, zajmującego się diagnozowaniem i leczeniem chorób związanych ze starzeniem się. W ramach realizacji zadań projektu uczestniczę w badaniach naukowych, warsztatach, konferencjach, stażach zagranicznych.

b) udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych lub udział w komitetach organizacyjnych tych konferencji:

1. Czynny udział w licznych konferencjach krajowych i zagranicznych.
2. Członek komitetu organizacyjnego odbywających się corocznie **Łódzkich Warsztatów Psychogeriatrycznych**.
3. Przewodniczący jury **międzynarodowej konferencji studentów i młodych lekarzy „Juvenes Pro Medicina”**, sesja *Psychiatria i Psychologia* – 2014 rok.

c) członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych;

1. Członek **Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego**.
2. Członek **Europejskiego Towarzystwa Neuropsychofarmakologii**.

d) opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji:

1. **Opiekun naukowy lekarzy rezydentów w toku specjalizacji z psychiatrii**.
2. **Opiekun naukowy indywidualnego toku studiów studentów medycyny**.

e) opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego:

z podaniem tytułów rozpraw doktorskich:

Opiekun naukowy doktorantki , rozprawa doktorska zatytułowana: „Ocena czynników klinicznych, środowiskowych i genetycznych predysponujących do uzyskania objawowej i funkcjonalnej remisji w pierwszym epizodzie schizofrenii. Prospektywne badanie obserwacyjne.”

f) staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich:

1. Czerwiec – Sierpień 2014, Uniwersytet Arystotelesa, Thessaloniki, Grecja. Staż w ramach projektu *Healthy Aging Research Centre*.

2. Kwiecień - Maj 2013, San Servolo, Venice, Italy. Staż z zakresu neuropsychofarmakologii geriatrycznej.

3. Lipiec 2011, University of Oxford, Oxford, United Kingdom. Staż z zakresu neuropsychofarmakologii ogólnej.

4. 2007 rok, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa. Kierownik: Prof. dr hab. Med. Maria Barcikowska. Szkolenie w zakresie diagnostyki i leczenia choroby Alzheimera.

g) udział w zespołach eksperckich i konkursowych:

Członek Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Łodzi – od 2012 roku.

h) recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych oraz publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych:

Recenzent w międzynarodowych czasopismach naukowych:

American Journal of Critical Care, IF: 1.600;

Archives of Gerontology and Geriatrics, IF: 1.525;

British Journal of Anaesthesia, IF: 4.354;

British Journal of Medicine and Medical Research;

Canadian Journal of Psychiatry, IF: 2.480;

Circulation, IF: 14.948;

Critical Care, IF: 5.035;

Current Medicinal Chemistry, IF: 3.715;

European Journal of Anaesthesiology, IF: 3.011;

European Journal of Psychiatry, IF: 0.460;

Frontiers in Endocrinology, section Endocrinology of Aging;

General Hospital Psychiatry, IF: 2.898;

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, IF: 1.313;

Journal of Cellular and Molecular Medicine, IF: 3.698;

Journal of Clinical Anesthesia, IF: 1.210;

Journal of Psychosomatic Research, IF: 2.839;

Łódź, 22.12.2014
Marek Kedziński