



UNIwersYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Katedra i Zakład Neuropsychologii Klinicznej
Kierownik: Prof. zw. dr hab. n. med. Alina Borkowska
ul. Skłodowskiej - Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel 585-3702, fax 5853703; e-mail: alab@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 17.04. 2015

Recenzja

Całokształtu dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego „Cykl 5 publikacji poświęcony częstości występowania, czynnikom ryzyka i patogenezie zaburzeń świadomości występujących po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego” dr Jakuba Kaźmierskiego w związku z ubieganiem się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

1. Uwagi ogólne:

Dr Jakub Michał Kaźmierski urodził się 6 kwietnia 1977 roku w Łodzi. W 2002 roku ukończył studia medyczne na Wydziale lekarskim w Łodzi, a od 2009 roku pracuje w Klinice Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W latach 2009-2011 pracował w tej jednostce na stanowisku asystenta, z od 2011 na stanowisku adiunkta. W roku 2009 na podstawie pracy doktorskiej pt „Ocena częstości i czynników ryzyka majaczenia po zabiegach kardiochirurgicznych” napisanej pod kierunkiem promotora – Pani Prof. dr hab. med. Iwony Kłoszewskiej uzyskał stopień doktora nauk medycznych. Za pracę doktorską otrzymał wyróżnienie.

Habilitant posiada skromne doświadczenia w zakresie nadzoru nad pracami naukowymi, nie promował prac licencjackich i magisterskich, był natomiast promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim, gdzie oceniano czynniki funkcjonalnej remisji w pierwszym epizodzie schizofrenii. Pełni też rolę opiekuna naukowego studentów

medycyny i lekarzy rezydentów specjalizujących się w psychiatrii, choć w tym drugim przypadku prawdopodobnie jest to bardziej opieka nad przygotowaniem ich do zawodu psychiatrii.

2. Ocena ogólnych osiągnięć naukowych

Na podstawie przedstawionej dokumentacji można stwierdzić, że zainteresowania naukowe Habilitanta koncentrują się głównie na zaburzeniach świadomości po operacjach kardiochirurgicznych. Temu tematowi poświęcone są prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe w związku z ubieganiem się o tytuł doktora habilitowanego, jak też większość z 12 pozostałych prac, opublikowanych w latach 2006-2013. Habilitant w czterech pracach dotyczących innych zagadnień psychiatrii miał udział istotnie mniejszy, który oszacował na 20-30%. Jedna z prac, opublikowana w piśmie Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, jest sprawozdaniem z konferencji i moim zdaniem nie może być traktowana na równi z artykułem naukowym.

Habilitant posiada dobrą pozycję w nauce polskiej i międzynarodowej. Szkoda jednak, że nie podano informacji o charakterze czynnego udziału w konferencjach, zwłaszcza międzynarodowych. Istotne byłoby, czy prezentował on głównie prace posterowe, czy też był zapraszany wykładowcą. Na uwagę zasługuje fakt, że opublikowane prace naukowe ukazały się w większości w pismach o istotnym znaczeniu naukowym, w tym jedna praca w znakomitym czasopiśmie Critical Care o IF=5,035. Łączny impact factor jest wysoki (31,846 punktów, w tym 19,215 za oryginalne prace pierwszo autorskie), co jak na naukowca ze stosunkowo niedługim stażem, będącym na początku własnej drogi naukowej jest osiągnięciem znaczącym. Prace te są również cytowane, wg różnych źródeł liczba cytowań jest zróżnicowana (Web of Science 131 cytowań, indeks Hirscha 5, wg Scopus 179 cytowań, indeks Hirscha 6). Nie są to może wskaźniki imponujące, ale mogą być predykatorem dalszego dynamicznego rozwoju habilitanta. Wprawdzie Autor nie rozgraniczył publikacji uzyskanych przed i po doktoracie, ale prawdopodobnie cztery prace opublikował przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, gdyż ukazały się one w latach 2006-2008, w roku 2009 nie ukazała się żadna praca, natomiast w latach 2010- 2013 aż 13 prac, w większości w pismach znaczących, co świadczy o istotnym wzroście dynamiki rozwoju naukowego w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Może to stanowić kolejny czynnik predykcyjny progresji rozwoju naukowego Habilitanta w przyszłości.

Jak już wspomniano, jego dorobek naukowy obejmuje 17 publikacji, w tym 9 artykułów naukowych anglojęzycznych opublikowanych w pismach z listy filadelfijskiej, jest

autorem 1 monografii w języku polskim „Pooperacyjne zaburzenia świadomości – praktyczny przewodnik interdyscyplinarny” wydany przez wydawnictwo Continuo, a także współautorem jednego rozdziału w książce na temat hiperhomocysteinemii w leczeniu i profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennej. Ponadto jest autorem 6 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 6 krajowych. Łączna punktacja MNSiW za 2014 rok wynosi 362 punkty, sumaryczny impact factor wg listy JCR 31,846 punktów.

Dr Jakub Kaźmierczak jest laureatem trzech nagród I stopnia Rektora UM w Łodzi, przyznanych mu za cykle prac oryginalnych w roku 2011, 2012 i 2014. Otrzymał też główną nagrodę za doniesienie zjazdowe na kongresie Europejskiego Towarzystwa Psychiatrii Konsultacyjnej w 2010 roku w Innsbrucku w Austrii.

Bardzo cenne jest doświadczenie Habilitanta jako kierownika prestiżowego projektu naukowego Iuventus Plus, którego celem jest wspieranie aktywnych młodych naukowców publikujących w pismach o wysokim znaczeniu międzynarodowym. W ramach tego projektu powstała część prac, zaś projekt tego grantu dotyczył oceny czynników patogenetycznych zaburzeń świadomości po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego.

Obecnie kieruje uczelnianym projektem badawczym „Ocena czynników klinicznych, środowiskowych i genetycznych predysponujących do uzyskania objawowej i funkcjonalnej remisji w pierwszym epizodzie schizofrenii. Prospektywne badanie obserwacyjne”. Bierze też udział w projekcie międzynarodowym „Healthy Aging Research Centre”, w ramach którego zdobywa doświadczenie w pracy w międzynarodowych zespołach badawczych, czego efektem są też staże odbyte przez niego w renomowanych ośrodkach europejskich. Ponadto wskazuje to, że zainteresowania naukowe Habilitanta nie są aż tak selektywne, jakby wynikało to z dotychczasowych publikacji. Wskazuje to na jego otwartość na nowe wyzwania naukowe oraz interdyscyplinarność. Dowodem tego ostatniego są zresztą dotychczas opublikowane prace wymagające bezwzględnie umiejętności współpracy z naukowcami reprezentującymi inne dziedziny medycyny, neuropsychologii i neurobiologii.

Habilitant posiada też bardzo duże doświadczenie w recenzowaniu prac naukowych dla międzynarodowych pism naukowych, między innymi dla British Journal of Anaesthesia (IF=4.353), Critical care (IF=5.035), Journal of Cellular and Molecular Medicine (IF=3.698), European Journal of Anaesthesiology (IF=3.011) i wielu innych. Był też powoływany do funkcji recenzenta wielu prac zgłaszanych do pism krajowych.

Dr Jakub Kaźmierczak odbywał staże w uznanych ośrodkach zagranicznych, na szczególną uwagę zasługuje staż w z zakresu psychofarmakologii w Uniwersytecie Oxfordzkim w Anglii i staż z zakresu neuropsychofarmakologii geriatrycznej w San Servolo w Wenecji we Włoszech.

Myślę, że powyższe obserwacje mogą być dobrym wskaźnikiem jego dynamicznego rozwoju naukowego w najbliższej przyszłości, a podejmowane nowe kierunki naukowo-badawcze, przy jego interdyscyplinarnej orientacji, mogą przynieść publikacje o wysokim impact factor i wskaźniku cytowań.

3. **Ocena osiągnięcia naukowego** „Cykl 5 publikacji poświęcony częstości występowania, czynnikom ryzyka i patogenezie zaburzeń świadomości występujących po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego” dr Jakuba Kaźmierskiego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe składa się z pięciu prac na temat różnych aspektów zaburzeń świadomości po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego:

1. Kaźmierski J., Kowman M., Banach M., Fendler W., Okoński P., Bandys A., Jaszewski R., Rysz J., Mikhailidis D.P., Sobów T., Kłoszewska I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery. Results from IPCADS study. *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 69:79-185. IF: 2.842, MNSiW: 35
2. Kaźmierski J., Bandys A., Latek J., Bourke J., Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as marker of postoperative cohort study. *Critical Care* 2013; 69:R38. Doi:10.1186/cc12548. IF: 5.035, MNSiW: 40.
3. Kaźmierski J., Bandys A., Latek J., Bourke J., Jaszewski R. Raised IL-2 and TNF- α concentration are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *International Psychogeriatrics* 2014; 26: 845-55. IF: 1.892, MNSiW: 30.
4. Kaźmierski J., Bandys A., Latek J., Bourke J., Jaszewski R. Sobów T., Kłoszewska I. Mild cognitive impairment with associated inflammatory and cortisol alterations as independent risk factor for postoperative delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2014; 38:65-78. IF: 2.812, MNSiW: 30.
5. Kaźmierski J., Sieruta M., Bandys A., Jaszewski R., Sobów T., Liberski P., Kłoszewska I. The assessment of T102C polymorphism of the 5HTT α 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; 36:735-736.

Kierunek badań naukowych rozwijanych przez Habilitanta, który zaowocował publikacjami przedstawionymi w osiągnięciu naukowym, będącym podstawą procesu habilitacyjnego jest niezwykle istotny, aczkolwiek – jak stwierdza Autor- nadal niedoceniany w Polsce, zarówno przez kardiochirurgów i kardiologów, jak też psychiatrów. Myślę, że głównym powodem jest nie tylko brak wystarczającej wiedzy w tym zakresie, ale też brak odpowiednich procedur medycznych pozwalających na rozpoznawanie i leczenie pooperacyjnych zaburzeń świadomości, jak również jasnych algorytmów postępowania w tych przypadkach. Problem jest natomiast bardzo ważny, gdyż dotyczy wysokiego odsetka chorych po CABG, zaś operacje te są najczęściej wykonywanymi spośród wszystkich innych operacji chirurgicznych na świecie, również w Polsce. Podobnie niedocenianym problemem są wczesne i późne pooperacyjne zaburzenia poznawcze (POCD), które mogą w istotnym stopniu pogarszać funkcjonowanie chorych po operacjach kardiochirurgicznych i zwiększać ryzyko ich inwalidyzacji, co oczywiście ma ogromne konsekwencje ekonomiczne. Obecnie na świecie i w niektórych ośrodkach krajowych podejmowane są badania nad tym zjawiskiem, między innymi porównuje się znaczenie rodzaju operacji dla funkcjonowania OUN. Wykazano np., że operacje CABG tradycyjne, z manipulacjami na aorcie są obarczone większym ryzykiem pooperacyjnych zaburzeń neuropsychiatrycznych niż operacje „no touch”. Dotyczy to zarówno zaburzeń świadomości, jak i POCD. Przyczyny tych zaburzeń są wieloczynnikowe, wśród czynników etiopatogenetycznych znalazły się wcześniejsze dysfunkcje OUN, zaburzenia psychiczne (np. depresja w wywiadzie), czynniki kliniczne, biochemiczne i genetyczne, a także w niewielkim stopniu poznane i kontrolowane czynniki środowiskowe. Jest to więc ważny kierunek badań naukowych mogący mieć bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną zarówno w kardiochirurgii, jak i psychiatrii konsultacyjnej. Habilitant jest tego w pełni świadomy, dlatego swoje poszukiwania oparł na wielospecjalistycznym zespole naukowców i praktyków, a analizie poddał wiele czynników klinicznych i neurobiologicznych.

W pierwszej pracy “ Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery. Results from IPCADS study opublikowanej w *Journal of Psychosomatic Research* w 2010 przedstawił wyniki badania IPDACS, przeprowadzonego w dużej grupie 563 pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych. Badanie to zostało bardzo dobrze zaplanowane, w oparciu o współczesną wiedzę i metody badań. Oceniono tu 52 zmienne przedoperacyjne, wśród i

pooperacyjne, które mogły zwiększać ryzyko majaczenia po operacji. Bardzo interesującym wynikiem były rezultaty analizy regresji, które pozwoliły na stwierdzenie, że zaburzenia poznawcze i depresja są niezależnymi czynnikami ryzyka pooperacyjnych zaburzeń świadomości i wielokrotnie zwiększają ryzyko majaczenia. Wykazano ponadto, że niedokrwistość, migotanie przedsionków pooperacyjny poziom pO₂ i przedłużony czas intubacji również zwiększają ryzyko majaczenia. Czynnikiem taki okazał się też wiek pacjentów, zauważono bowiem, że w grupie osób po 60 roku życia majaczenie występuje częściej. Obserwacje te mają istotne znaczenie kliniczne i powinny stanowić przyczynek do wprowadzenia odpowiednich algorytmów indywidualnego postępowania z chorym podczas operacji.

W kolejnej pracy "Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as marker of postoperative cohort study" opublikowane w znakomitym piśmie *Critical Care* w 2013 analizowano kolejne wyniki badania IPDACS. Wykazano, że zaburzenia funkcji poznawczych i aktualnie obecne objawy depresji zwiększają w pewnym stopniu ryzyko majaczenia. Nawiązano tu do hipotezy o neurotoksycznym działaniu hormonów stresu, głównie kortyzolu, którego podwyższony poziom często stwierdza się w depresji, a towarzyszy temu podwyższony poziom cytokin. Pragnę tu zwrócić uwagę, że zaburzenia poznawcze nie są jednostką chorobową (jak píše Habilitant w autoreferacie), lecz objawem zaburzonej pracy mózgu i mogą występować w różnych jednostkach chorobowych. W tej pracy przebadano 113 osób zakwalifikowanych do CABG, przed operacją zbadano u nich nasilenie objawów depresji i dysfunkcji poznawczych, zaś po operacji oceniano za pomocą algorytmu CAM ew. zaburzenia świadomości i oznaczono poziom kortyzolu. Wykazano, że zaburzenia świadomości obecne były aż u 36% operowanych chorych, czego konsekwencją była dłuższa hospitalizacja, szczególnie w oddziale intensywnej terapii. Stwierdzono, że pacjenci, u których większe było nasilenie objawów depresji przed operacją i poziom kortyzolu po operacji był wyższy, częściej prezentowali objawy zaburzeń świadomości, co widoczne było w szczególności u pacjentów w starszym wieku, na co Autorzy zwracali uwagę w poprzednim artykule.

W pracy „Raised IL-2 and TNF- α concentration are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery”, która ukazała się w *International Psychogeriatrics* w 2014 roku wykazano znaczenie zwiększenia poziomu interleukiny 2 i czynnika TNF α z wyższym ryzykiem pooperacyjnych zaburzeń świadomości po operacji kardiochirurgicznej. Pomimo, że mechanizm uwalniania cytokin w trakcie operacji nie jest jasny, ale słusznie Habilitant wiąże to zjawisko z reakcją zapalną powstałą w wyniku uszkodzenia tkanek, czasem trwania krążenia pozaustrojowego, a także depresji.

Trudno przyznać natomiast rację, że zwiększony poziom cytokin może być wynikiem zaburzeń poznawczych, które nie są „schorzeniem”, jak to Habilitant ujmuje, ale są następstwem różnych czynników zaburzających pracę mózgu i w pewnym stopniu odzwierciedlają nasilenie dysfunkcji OUN u pacjentów po operacjach serca. Podobnie, jak w poprzednich pracach zwrócono uwagę na większe nasilenie tego problemu u pacjentów starszych, z silniej wyrażonymi dysfunkcjami poznawczymi ocenianymi testem MoCA. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy zwiększonym poziomem cytokin i TNF α czasem trwania operacji i czasem zamknięcia aorty. Niezwykle interesującym wynikiem było natomiast stwierdzenie zależności pomiędzy czasem trwania krążenia pozaustrojowego a wyższym pooperacyjnym stężeniem IL-2 i ryzykiem majaczenia. Jest to wynik korespondujący ze współczesną wiedzą, że operacje kardiochirurgiczne z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego są bardziej niebezpieczne dla OUN niż operacje bez użycia tej metody. Szkoda jednak, że w pracach powstałych w ramach projektu IPDACS nie wykonano porównania częstości występowania zaburzeń świadomości u osób operowanych różnymi metodami, m.in. operacjami klasycznymi i „no touch”. Jest to aktualnie bardzo interesujący problem podejmowany przez badaczy na całym świecie zgłębiających ryzyko różnych metod operacji kardiochirurgicznych dla uszkodzenia OUN, zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym delirium i POCD.

Kolejna praca “Mild cognitive impairment with associated inflammatory and cortisol alterations as independent risk factor for postoperative delirium” opublikowana w *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* w 2014 odnosi się do problemów poruszanych w pracach wcześniejszych, gdzie wykazano, że pooperacyjne delirium częściej występuje u osób starszych i gorzej funkcjonujących poznawczo. Odnoszę więc wrażenie, że ta praca jest w zasadzie powieleniem wyników uzyskanych w badaniu IPDACS, wcześniej w różnej formie już opisanych. Autor pisze m.in., że pacjenci z MCI byli starsi i mieli gorsze funkcje poznawcze, niż pacjenci bez zaburzeń poznawczych. Jest to oczywiste, gdyż istotą MCI są właśnie zaburzenia poznawcze. Interesujące jest jednak, że pacjenci z MCI mieli dłuższy czas hospitalizacji i leczenia w oddziale intensywnej terapii oraz prezentowali wyższe stężenie kortyzolu przed i po operacji serca, a także wyższy poziom IL-2 po operacji. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy poziomem kobalaminy i homocysteiny a ryzykiem wystąpienia zaburzeń świadomości.

Bardzo wartościową pracą jest artykuł “The assessment of T102C polymorphism of the 5HTT_a 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”, która ukazała się w *General Hospital Psychiatry* w 2014 roku. Analizowano tu potencjalne znaczenie polimorfizmu genu receptora serotoniny 5HTT2A, polimorfizmu genu NMDA GRIN 3A i 2B u pacjentów, u których po operacji serca wystąpiło lub nie wystąpiło delirium. Wykazano istotne znaczenie haplotypu AG genu GRIN3A w zwiększonym ryzyku wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń świadomości, a u pacjentów z majaczeniem polimorfizm ten wiązał się z gorszymi funkcjami poznawczymi mierzonymi testem MoCA. Polimorfizm genu 5HT2A i GRIN2B nie miały natomiast takiego znaczenia.

Podsumowanie

Podsumowując uważam, że zarówno osiągnięcie naukowe „Cykl 5 publikacji poświęcony częstości występowania, czynnikom ryzyka i patogenezie zaburzeń świadomości występujących po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego”, jak i dotychczasowy dorobek naukowy Habilitanta, upoważnia go do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie medycyny.

Pomimo stosunkowo niedługiej pracy naukowej posiada on istotne osiągnięcia w tym zakresie, prace te mają wysoką wartość poznawczą i praktyczną, na co wskazują nie tylko wskaźniki impact factor, ale informacje, że prace te są czytane i cytowane przez określone grono odbiorców. Wnoszą też istotny wkład w rozwój psychiatrii konsultacyjnej, ale przede wszystkim w rozwój i promocję holistycznego, interdyscyplinarnego podejścia do chorych operowanych różnymi metodami z powodu chorób serca. Zasygnalizował znaczenie zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak depresja i zaburzenia świadomości, pośrednio też zaburzenia poznawcze u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, nie tylko z punktu widzenia przebiegu choroby, ale też czasu hospitalizacji. Wykazał też zależności pomiędzy czynnikami w okresie przedoperacyjnym, śród i pooperacyjnym, a zaburzeniami świadomości. Podjął też próbę analizy wybranych czynników genetycznych mogących mieć znaczenie w zwiększonym ryzyku majaczenia po operacji serca. Wprawdzie prace nad genetycznymi uwarunkowaniami majaczenia nie uwzględniają interakcji pomiędzy wieloma genami, czy też interakcji z czynnikami środowiskowymi, które mogą w tym procesie mieć znaczenie, jako iż majaczenie jest skomplikowanym zespołem prawdopodobnie wiążącym się z wieloma genami predysponującymi do psychozy, na co wskazują najnowsze doniesienia światowe.

Habilitant posiada pewien dorobek dydaktyczny i organizacyjny, wykazał się doświadczeniem w realizacji i kierowaniu projektem badawczym, a także zdolnością współpracy z zespołem interdyscyplinarnym. Dotychczasowy dorobek naukowy, a także przedstawione jako osiągnięcie naukowe prace mają zasięg międzynarodowy, są opublikowane w pismach znaczących na arenie międzynarodowej. Łączny impact factor publikacji jest wysoki i jest wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Przedkładam zatem Wysokiej Komisji Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu medycznego w Łodzi, powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów Naukowych, wniosek o dopuszczenie dr Jakuba Kaźmierskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. zw. dr hab. med. Alina Borkowska

Kierownik Katedry i Zakładu Neuropsychologii Klinicznej

Uniwersytet im Mikołaja Kopernika w Toruniu

Collegium Medicum w Bydgoszczy