

## **Ocena dorobku i rozprawy habilitacyjnej**

**dr n. med. Jakuba Kaźmierskiego pt. „Cykl 5 publikacji poświęcony  
częstości występowania, czynnikom ryzyka i patogenezie zaburzeń  
świadomości występujących po operacjach  
pomostowania aortalno-wieńcowego.”**

### **Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej**

Dr med. Jakub Kaźmierski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w roku 2002. Z Łodzią jest związana także jego działalność naukowa i zawodowa. Jako lekarz medycyny uzyskał w 2009 roku tytuł specjalisty w dziedzinie psychiatrii.

Działalność naukową rozpoczął w 2004 roku w Klinice Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych w Łodzi, od 2009 pracował tam jako asystent, natomiast w 2011 roku awansował na stanowisko adiunkta, które zajmuje do chwili obecnej.

Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w roku 2008 na Wydziale Pielęgniarstwa i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie pracy doktorskiej: „Ocena częstości i czynników ryzyka majaczenia po zabiegach kardiochirurgicznych”, którą obronił z wyróżnieniem.

### **Ocena istotnej aktywności naukowej (dorobku naukowego)**

Poza pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe opisanymi poniżej (zgodnie z obowiązującymi przepisami) dr n. med. Jakub Kaźmierski opublikował 12 pełnotekstowych prac badawczych o sumarycznym IF 16.153, w połowie z nich jest pierwszym (6), a w połowie drugim współautorem (6).

Należy podkreślić, że zainteresowania naukowe dr n. med. Jakuba Kaźmierskiego od początku wiązały się z pograniczem psychiatrii i kardiochirurgii, konsekwentnie realizował prace dotyczące zespołu zaburzeń świadomości – majaczenia, wielodyscyplinarnego problemu klinicznego. Przy czym przed doktoratem były to 2 prace i dotyczyły już predyktorów delirium. W 2008 ukazały się dwie prace, jedna dotycząca przydatności kryteriów diagnostycznych delirium, druga – związku migotania przedsionków z występowaniem delirium po operacjach kardiologicznych.

Wśród prac świadczących o szerszych zainteresowaniach naukowych dr n. med. Jakuba Kaźmierskiego znajdują się zarówno takie o tematyce klinicznej - analizujące manifestację psychiatryczną u pacjenta z toczniem układowym, jak i - farmakologicznej, m.in. dotyczącej leczenia clozapiną, amantadyną.

Dorobek habilitanta uzupełnia również 1 rozdział w książce medycznej z zakresu neurologii oraz 1 monografia (*Pooperacyjne zaburzenia świadomości – praktyczny przewodnik interdyscyplinarny*).

Ponadto należy odnotować aktywny udział habilitanta w konferencjach naukowych, czego wynikiem są opublikowane streszczenia zjazdowe w suplementach (12, w 10 jako 1. autor), w tym sześciu zagranicznych, tj. European Psychiatry, J Psychosom Res.

**Sumaryczny IF dorobku dr n. med. Jakuba Kaźmierskiego wynosi ponad 31 (punktacja MNiSW 362). Zwraca uwagę duża liczba cytowań prac kandydata (138 według bazy ISI Web of Science Core Collection oraz 179 według bazy Scopus co przekłada się na wysoki indeks Hirscha ( 5 według bazy ISI Web of Science oraz 6 według bazy Scopus).**

### **Ocena osiągnięcia naukowego (rozprawy habilitacyjnej)**

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr med. Jakuba Kaźmierskiego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest jedno

tematycznym cyklem pięciu publikacji oryginalnych zatytułowanym: „**Cykl 5 publikacji poświęcony częstości występowania, czynnikom ryzyka i patogenezie zaburzeń świadomości występujących po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego**”. W każdej z tych publikacji kandydat jest pierwszym autorem o znaczącym udziale procentowym.

Wspomniane publikacje badawcze są poświęcone ocenie częstości występowania, czynnikom ryzyka oraz procesom patofizjologicznym odpowiedzialnym za rozwój zaburzeń świadomości po operacjach kardiochirurgicznych.

**Łączny współczynnik oddziaływania (IF) prac opublikowanych w ramach cyklu wynosi 15.479, liczba punktów MNiSW równa się 170. Wszystkie przedstawione artykuły ukazały się po roku 2008, tj. po otrzymaniu przez habilitanta stopnia doktora. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w dokumentacji znajdują się oświadczenia pozostałych współautorów odnośnie ich udziału w powstawaniu prac.**

Według dostępnych badań, częstość występowania zaburzeń świadomości jest duża (nawet do 50% wśród pacjentów hospitalizowanych w oddziałach ogólnomedycznych i pooperacyjnych), a ich pojawienie się zdecydowanie pogarsza krótkoterminowe, jak i odległe rokowanie po wypisie ze szpitala. Szczególnie często powikłanie to pojawia się u pacjentów, którzy przebyli duży zabieg operacyjny (kardiochirurgiczny bądź ortopedyczny). Tematyka ta jest rzadko poruszana w trakcie konferencji medycznych, czy w literaturze naukowej, stąd często lekarze różnych specjalności mogą mieć trudności we właściwym rozpoznawaniu oraz wdrożeniu profilaktyki i leczenia zaburzeń świadomości. Problem zaburzeń świadomości jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, wymagającym wiedzy i umiejętności z zakresu różnych dyscyplin. Tym bardziej podjęcie powyższej tematyki w badaniach naukowych

jest dużym i trudnym wyzwaniem. Poza tym jest niezwykle potrzebne, biorąc pod uwagę małą liczbę ekspertów i wciąż ograniczoną wiedzę na ten ważny temat.

Osiągnięcie naukowe dr med. Jakuba Kaźmierskiego wnosi ważną, nowatorską, a także przydatną praktycznie wiedzę z zakresu tematyki zaburzeń świadomości. Jego wartość oddaje także **duża liczebność przebadanej populacji pacjentów** po operacjach kardiochirurgicznych – **w sumie 778**.

Pierwsze z badań (badanie *IPDACS*) zostało przeprowadzone w imponującej grupie 563 pacjentów, którzy przebyli operację kardiochirurgiczną. Ocena pacjentów była prowadzona w okresie 4 lat w Klinice Kardiochirurgii UM w Łodzi, zaś samo badanie jest jednym z największych badań prospektywnych na świecie przeprowadzonych wśród pacjentów kardiochirurgicznych. Duża liczba włączonych pacjentów pozwoliła na ocenę 52 zmiennych obecnych na różnych etapach operacji kardiochirurgicznej. Nowym odkryciem powyższej analizy było wykazanie, że epizod depresji oraz zaburzenia poznawcze obecne w okresie przedoperacyjnym są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Ponadto czynnikami niezależnie zwiększającymi ryzyko majaczenia była przedoperacyjna niedokrwistość oraz pooperacyjna hipoksja i przedłużona intubacja.

W kolejnym badaniu (opublikowanym w czasopiśmie *Critical Care*) dr med. Jakub Kaźmierski skupił się na wyjaśnieniu patofizjologicznego podłoża wcześniej wykazanego związku pomiędzy przedoperacyjną depresją a pooperacyjnymi zaburzeniami świadomości. W tym celu we współpracy z innymi autorami ocenił przedoperacyjne i pooperacyjne stężenie kortyzolu w grupie pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Do analiz włączono również zmienną w postaci przedoperacyjnej depresji.

Wykazano, istnienie dwóch grup pacjentów narażonych na ryzyko pooperacyjnego majaczenia – chorych z przedoperacyjnie zwiększonym stężeniem kortyzolu oraz pacjentów z depresją z towarzyszącym pooperacyjnym zwiększeniem poziomu kortyzolu. Należy nadmienić, że dotychczas powyższa zależność nie była badana. Artykuł ma także nowatorski praktyczny aspekt – określa przydatność oznaczenia poziomu kortyzolu jako biomarkera pooperacyjnych zaburzeń świadomości.

Trzeci ze wskazanych przez habilitanta artykułów porusza problem czynników zapalnych i ich związku z pooperacyjnymi zaburzeniami świadomości. Udział procesów zapalnych w rozwoju majaczenia był dotychczas oceniany w badaniach typu *case-control* wśród pacjentów po złamaniach szyjki kości udowej. Pojawiały się także doniesienia prospektywne oceniające pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, jednak w badaniach tych zmienne w postaci markerów zapalenia nie były włączane do analiz wieloczynnikowych. W omawianym badaniu wieloczynnikowa regresja logistyczna wykazała, że prozapalne cytokiny przyczyniają się do rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości. Efekt ten może mieć związek z procesem starzenia się, zaburzeniami poznawczymi oraz przedłużonym czasem trwania krążenia pozaustrojowego. W badaniu tym autorzy określili także optymalne wartości cytokin (IL-2 oraz TNF- $\alpha$ ) określające pojawienie się majaczenia. W przyszłości oznaczenia te mogą służyć jako markery rozwoju pooperacyjnych zaburzeń świadomości.

Czwarty artykuł (opublikowany w *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*) po raz pierwszy porusza problem znaczenia łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) w rozwoju pooperacyjnego majaczenia. MCI zdiagnozowano u 25% pacjentów, obecność tego rozpoznania sześciokrotnie zwiększała ryzyko pooperacyjnych zaburzeń świadomości. W grupie pacjentów z MCI stwierdzono

wyższe poziomy kortyzolu i IL-2 w osoczu w porównaniu do pacjentów bez MCI. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie stężeń homocysteiny i kobalaminy. Wiadomo, iż otępienie jest istotnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia majaczenia. Warto jednak podkreślić, że znaczenie MCI w patogenezie zaburzeń świadomości nie było dotychczas oceniane w żadnym z dostępnych badań. Podniesiony przez dr med. Jakuba Kaźmierskiego temat jest znaczący również z uwagi na wciąż nie do końca wytłumaczone znaczenie MCI w rozwoju otępień, w tym choroby Alzheimera.

Piąte z przedstawionych doniesień ocenia potencjalny związek pomiędzy polimorfizmami podjednostki 3A (GRIN3A) i podjednostki 2B (GRIN2B) genu receptorowego NMDA, a także genu receptorowego 5HT2 a ryzykiem zaburzeń świadomości po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego.

Analiza ta jest kliniczno-kontrolnym badaniem prospektywnym, zagnieżdżonym, do którego włączono 102 pacjentów oczekujących na operację CABG. Autorzy poddali ocenie geny receptorowe NMDA oraz 5HT2A z uwagi na ich powiązania z objawami neuropsychiatrycznymi w otępieniach oraz z uwagi na fakt, iż dotychczas znaczenie tych polimorfizmów w rozwoju majaczenia nie było oceniane. Warunkowa analiza regresji logistycznej wykazała, że obecność haplootypu 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.

Przedstawione osiągnięcie naukowe w całości oceniam wysoko. Charakteryzuje go duża oryginalność, aktualność oraz rygorystyczna metodologia, co zostało

docenione przez międzynarodowych recenzentów i redaktorów i pozwoliło na publikacje w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania.

Wyniki omawianych doniesień, w których dr med. Jakub Kaźmierski jest pierwszym autorem, mogą w przyszłości poprawić praktykę kliniczną i opiekę nad pacjentami, u których okres pooperacyjny jest powikłany wystąpieniem zaburzeń świadomości.

Należy ponadto podkreślić wykorzystanie bogatych źródeł bibliograficznych oraz właściwie dobraną analizę statystyczną.

### **Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej**

Należy zaznaczyć, że obok działalności naukowej dr med. Jakub Kaźmierski prowadzi także działalność dydaktyczną i organizacyjną, wykraczającą poza rutynowe zadania nauczyciela akademickiego. Należy do niej m.in. współuczestnictwo w organizacji naukowych konferencji polskich i międzynarodowych, w tym udział w prestiżowym projekcie międzynarodowym HARC, dotyczącym diagnozowania i leczenia chorób związanych ze starzeniem się.

Habilitant jest aktywnym członkiem komitetu organizacyjnego odbywających się corocznie Łódzkich Warsztatów Psychogeriatrycznych, poza tym opiekunem naukowym 1 doktoratu oraz studentów (jako przewodniczący jury na konferencjach).

Dr med. Jakub Kaźmierski jest ponadto stałym recenzentem 16 zagranicznych czasopism naukowych oraz kierownikiem 2 projektów badawczych.

Działalność dr med. Jakuba Kaźmierskiego została nagrodzona trzykrotnie przez Rektora UM w Łodzi za osiągnięcia naukowe, ponadto jego doniesienie zjazdowe otrzymało główną nagrodę na Kongresie Europejskim.

### **Podsumowanie recenzji**

Dr n. med. Jakub Kaźmierski jest dojrzałym pracownikiem nauki posiadającym bardzo dobre przygotowanie merytoryczne, umiejętność samodzielnego stawiania celów badawczych i konsekwentnego ich rozwiązywania. Niektóre z wykonanych przez habilitanta badań były wykonane jako pierwsze lub jedne z pierwszych na świecie.

**Jego dorobek naukowy oraz rozprawa habilitacyjna stanowią twórczy wkład w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, w tym – w rozpoznawanie, leczenie i profilaktykę majaczenia, będącego następstwem zabiegów kardiochirurgicznych oraz stanowią perspektywę dla dalszych wielośrodkowych badań w psychiatrii i kardiologii .**

**Przedstawiona rozprawa habilitacyjna, całokształt dorobku naukowego oraz działalność dydaktyczno-organizacyjna dr n. med. Jakuba Kaźmierskiego spełniają warunki formalne stawiane kandydatom do tytułu naukowego doktora habilitowanego (zgodnie z art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki) i stanowią podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Tym samym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Jakuba Kaźmierskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.**

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz

p.o. Kierownika I Katedry Psychiatrii UM w Łodzi

p.o. KIEROWNIKA  
I Katedry Psychiatrii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Gmitrowicz

Łódź , 20 04 2015