

Akceptuję.
Hejma



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Dr hab. n. med. Małgorzata Ławniczak
Katedra Gastroenterologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Szczecin, 15.12.2025

Recenzja

rozprawy doktorskiej

Lek. Magdaleny Grusieckiej-Stańczyk,

w dyscyplinie nauki medyczne

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Zaburzenia poznawcze u pacjentów z chorobą wątroby zależną od alkoholu – ocena przed i po transplantacji wątroby”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja - Wyszomirska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Maciej A. Miarka

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Grusieckiej –Stańczyk została przygotowana w formie monotematycznego cyklu trzech prac o łącznej wartości współczynnika Impact Factor (IF) wynoszącego 7.6 i liczbie punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) równej 140. Doktorantka lek. Magdalena Grusiecka –Stańczyk jest pierwszą autorką dwóch prac oraz współautorką trzeciej pracy o znacznym 50% wkładzie, co zostało potwierdzone w oświadczeniach pozostałych współautorów.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1. Cognitive impairment in patients awaiting kidney and liver transplantation - A clinically relevant problem?

Aleksandra Golenia, Piotr Olejnik, **Magdalena Grusiecka-Stańczyk**, Norbert Żołek, Ewa Wojtaszek, Paweł Żebrowski, Joanna Raszeja-Wyszomirska, Jolanta Małyszko Brain Behav. 2024 Aug;14(8): e3647.doi: 10.1002/brb3.3647.

2. Cognitive Performance in Patients with Alcohol-Associated Liver Disease Undergoing Liver Transplantation.

Magdalena Grusiecka-Stańczyk, Maciej K. Janik, Piotr Olejnik, Aleksandra Golenia, Jolanta Małyszko, Joanna Raszeja-Wyszomirska. Transpl. Int. 38:12869. doi: 10.3389/ti.2025.12869

3. Cognitive impairment in liver transplant candidates: the role of blood ammonia level and three-point evaluation of brain MRI.

Magdalena Grusiecka-Stańczyk, Maciej K. Janik, Piotr Olejnik, Aleksandra Golenia, Jolanta Małyszko, Joanna Raszeja-Wyszomirska Adv Clin Exp Med. 2026;35(2). doi:10.17219/acem/20483

Na realizację badań Doktorantka uzyskała zgodę komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/811/2022 i KB/42/A2025).

Rozprawa doktorska zawiera między innymi: streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, wstęp z uzasadnieniem cyklu publikacji, założenia i cel pracy, podsumowania i wnioski. W załącznikach Doktorantka zamieściła opinię Komisji Bioetycznej, kopię trzech publikacji, narzędzie diagnostyczne wykorzystane w pracach-test Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III), piśmiennictwo oraz oświadczenia wszystkich współautorów.

Ocena merytoryczna pracy doktorskiej

We wstępie Doktorantka przedstawiła problem zaburzeń funkcji poznawczych (cognitive impairment, CI) u pacjentów z marskością wątroby związaną z nadużywaniem alkoholu, które wpływają na jakość życia, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, w tym rokowanie po przeszczepieniu narządu. Doktorantka podkreśliła złożoność deficytów poznawczych i brak spójnych narzędzi do ich diagnozowania oraz fakt, że dotychczasowe badania funkcji poznawczych, przed jak i po przeszczepieniu wątroby, dotyczą niejednorodnych grup pacjentów. We wszystkich przedstawionych pracach narzędziem do oceny deficytów poznawczych został wykorzystany test Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III), który jest uznawanym, dobrze zwalidowanym i poszerzonym narzędziem do przesiewowej oceny funkcji poznawczych, oceniającym: uwagę, orientację, pamięć, fluencję słowną, funkcje językowe i wzrokowo-przestrzenne.

Realizując badania dotyczące przedstawionego obszaru Doktoranta w przemyślany sposób sformowała trzy cele badawcze:

1. Określenie skali i częstości zaburzeń poznawczych (CI) u pacjentów z chorobą wątroby zależną od alkoholu, w stadium schyłkowej niedomogi narządu, w momencie kwalifikacji do leczenia przeszczepowego, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów nefrologicznych oczekujących na przeszczepienie nerki.

2. Ocena dynamiki funkcji poznawczych przed i po transplantacji wątroby, z uwzględnieniem poszczególnych domen neuropsychologicznych.

3. Weryfikacja roli klasycznego markera takich jak hiperamonemia oraz zmian w mózgowiu w obrazowaniu rezonansowym mózgu (MRI), wiązanych z przewlekłą encefalopatią wątrobową, w wyjaśnieniu przyczyn obserwowanych deficytów poznawczych.

W pierwszym z cyklu artykułów oceniono częstość zaburzeń poznawczych, w oparciu o test przesiewowy Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III), w grupie 31 pacjentów z marskością wątroby spowodowaną nadużywaniem alkoholu i 31 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek. W przeprowadzonej analizie porównawczej wykazano, że częstość występowania deficytów poznawczych u pacjentów z marskością wątroby spowodowaną nadużywaniem alkoholu wynosiła 90%, przy czym wszystkie domeny poznawcze były znacznie upośledzone w porównaniu do grupy ze schyłkową niewydolnością nerek. W grupie pacjentów ze schyłkową chorobą nerek zaburzenia poznawcze dotyczyły 26% chorych. Najbardziej istotny statystycznie wzrost częstości zaburzeń poznawczych stwierdzono u pacjentów z niższym wykształceniem w obu grupach a także u starszych pacjentów z marskością wątroby spowodowaną nadużywaniem alkoholu.

Dodatkowo przeanalizowano korelację wybranych parametrów biochemicznych z wynikiem testu ACE-III. U pacjentów z marskością wątroby zaobserwowano tendencję do gorszych wyników testów w zakresie pamięci wraz ze wzrostem poziomu amoniaku w surowicy i nasileniem choroby wątroby mierzonej za pomocą skali Child-Pugh. Poziomy AST i ALT miały najwyższą czułość i swoistość w identyfikacji pacjentów bez zaburzeń poznawczych.

W podsumowaniu, wykazano szczególne narażenie pacjentów z marskością wątroby w przebiegu nadużywania alkoholu na istotne zaburzenia funkcji poznawczych, które nie są zależne od schyłkowej niewydolności narządowej.

Kolejna praca z cyklu stanowi kontynuację pierwszego badania. Doktorantka rozszerzyła analizę funkcji poznawczych u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby (ALD) przed ($n=101$) i po przeszczepieniu narządu (LT), ($n=55$), w poszczególnych domenach neuropsychologicznych. W badaniu prospektywnym 86% pacjentów z marskością alkoholową wątroby, w momencie wpisania na listę do przeszczepienia narządu, wykazywało zaburzenia poznawcze, przy czym aż 52% miało wysokie ryzyko wystąpienia demencji. Wynik testu ACE-III wskazujący na demencję zależał od liczby lat nauki i wyniku w skali Child-Pugh. Poziom amoniaku, hiperamonemia, wiek, płeć nie wpływały na wyniki testu ACE-III sugerującego demencję. Prawdopodobieństwo wystąpienia demencji było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z samą alkoholową chorobą wątroby w porównaniu z pacjentami z chorobą alkoholową i współistniejącym rakiem wątrobowokomórkowym.

W kolejnym etapie pracy, około 7 miesięcy po transplantacji wątroby, ponownie przeprowadzono test ACE-III i obserwowano ogólną poprawę funkcji poznawczych szczególnie w zakresie pamięci i płynności werbalnej. Poprawa dotyczyła części pacjentów, którzy mieli dłuższy czas edukacji i różnica ta osiągnęła istotność statystyczną. Co istotne, 16% pacjentów doświadczyło pogorszenia funkcji poznawczych, a u 8% nie odnotowano zmian. Kluczowa w pracy obserwacja pokazała, że przeszczepienie narządu nie

eliminuje całkowicie zaburzeń poznawczych a pacjenci wymagają dalszego wsparcia i monitorowania neuropsychologicznego.

W trzeciej publikacji Doktorantka w grupie 52 chorych z marskością wątroby związaną z nadużywaniem alkoholu, zakwalifikowanych do przeszczepienia narządu, zbadała wpływ hiperamonemii na funkcje poznawcze oraz rolę rutynowego obrazowania głowy metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w wykrywaniu zaburzeń poznawczych. Równocześnie przeanalizowano korelację między poziomem amoniaku lub skalą MELD (Model of End –Stage Liver Disease) a sprawnością poznawczą. Doktoranta wykazała, że zaburzenia poznawcze występowały u 88% pacjentów. Wyniki radiologiczne charakterystyczne dla encefalopatii w skanach rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu zaobserwowano u 73% pacjentów. U 46% pacjentów stwierdzono hyperamonemię. Po analizie zależności badanych cech i obrazów w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) otrzymane wyniki ujawniły wysoki odsetek zaburzeń poznawczych oraz istotnych nieprawidłowości w obrazach MRI u pacjentów z marskością alkoholową wątroby oczekujących na przeszczepienie narządu. Badanie nie potwierdziło jednoznacznej zależności pomiędzy poziomem amoniaku, obrazem encefalopatii w rezonansie magnetycznym(MRI), a nasileniem deficytów poznawczych w skali ACE -III, co wskazuje, że rutynowo oznaczane biomarkery uznawane za czynnik encefalopatii wątrobowej nie tłumaczą zaburzeń poznawczych i sugeruje ich szczególnie złożoną, wieloczynnikową etiologię.

Elementy badania zasługujące na wyróżnienie

1. Spójność tematyczna skoncentrowana na zdefiniowanej grupie pacjentów w jednym ośrodku klinicznym.
2. Pierwsze badanie polskie oceniające deficyty poznawcze przed i po przeszczepieniu wątroby w grupie chorych z marskością wątroby w przebiegu nadużywania alkoholu.
3. Trafny wybór skali ACEIII, która ma wysoką czułość w wykrywaniu zaburzeń poznawczych a uzyskane wyniki, przy jej użyciu, są bardziej powiązane ze sprawnością funkcjonalną pacjentów, niż wyniki uzyskiwane za pomocą innych narzędzi.
4. Umiejętność i poprawność zastosowania metod badawczych i analiz statystycznych.
5. Przedstawienie przez samą Doktorantkę ograniczeń w każdej z prac mi:

- w pracy dotyczącej zaburzeń poznawczych pacjentów z marskością wątroby w przebiegu spożywania alkoholu i schyłkową chorobą nerek, doktorantka podkreśliła przekrojowy charakter badania, małe ilościowo grupy i brak grupy kontrolnej.

- w pracy analizującej zaburzenia poznawcze u pacjentów przed i po przeszczepieniu wątroby, brak danych dotyczących czasu trwania i ilości spożywanego alkoholu, co w mojej ocenie, byłoby trudne do obiektywnego zweryfikowania. Może wiek rozpoczęcia regularnego spożywania alkoholu byłby możliwy do ustalenia?.

Uwagi, propozycje, pytania

1. Wydaje się, że we wstępie rozprawy doktorskiej, zabrakło krótkiego wprowadzenia dotyczącego kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u pacjentów w przebiegu nadużywania alkoholu. Jest to szczególna grupa chorych z uwagi na wcześniejsze uzależnienie. W jednej z prac wspomniano o rutynowej konsultacji przez lekarza psychiatrę zajmującego się programem przeszczepów. Czy standardowy protokół obejmuje również ocenę funkcji poznawczych z wykorzystaniem skali ACE-III ? Czy skala ta posłużyła jedynie do celów badawczych?
2. Podobnie brak jasno sformułowanej informacji czy badanie z użyciem rezonansu magnetycznego głowy było stosowane na potrzeby badania? Czy jest ono wykonywane rutynowo u każdego pacjenta z uszkodzeniem wątroby w przebiegu nadużywania alkoholu przed przeszczepieniem narządu?
3. W pracy analizującej rolę poziomu amoniaku, ocenę mózgowia metodą rezonansu magnetycznego a zaburzeniami funkcji poznawczych u kandydatów do przeszczepienia wątroby zaznaczono, że kryteria wykluczenia obejmowały przyjmowanie leków nasennych, ciężką jawną encefalopatię oraz choroby psychiczne i neurodegeneracyjne. Czy pod uwagę brano przyjmowanie terapii obniżającej poziom amoniaku, co mogłoby wpłynąć na odsetek pacjentów z hyperamonemią?
4. Według mojej opinii, w dyskusji warto było się odnieść do faktu wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia demencji u pacjentów z samą alkoholową chorobą wątroby w porównaniu z pacjentami z chorobą alkoholową i współistniejącym rakiem wątrobowokomórkowym. Jest to interesujące spostrzeżenie, ale czy pierwsze w literaturze? Kolejnym zastanawiającym wynikiem, co prawda u niewielkiego odsetka pacjentów, jest pogorszenie funkcji poznawczych po zabiegu transplantacji wątroby. Czy były już takie doniesienia?
5. Czy Doktorantka planuje kontynuację badań w obszarze zaburzeń funkcji poznawczych w innych grupach pacjentów, bądź pogłębienie uzyskanych wyników?
6. Zalecam, w kolejnych publikacjach szczególną ostrożność przy przedstawianiu wyników badań w postaci procentowej, szczególnie przy ich zaokrąglaniu. Skutkuje to niezgodnością podanych wartości procentowych.

Podsumowanie

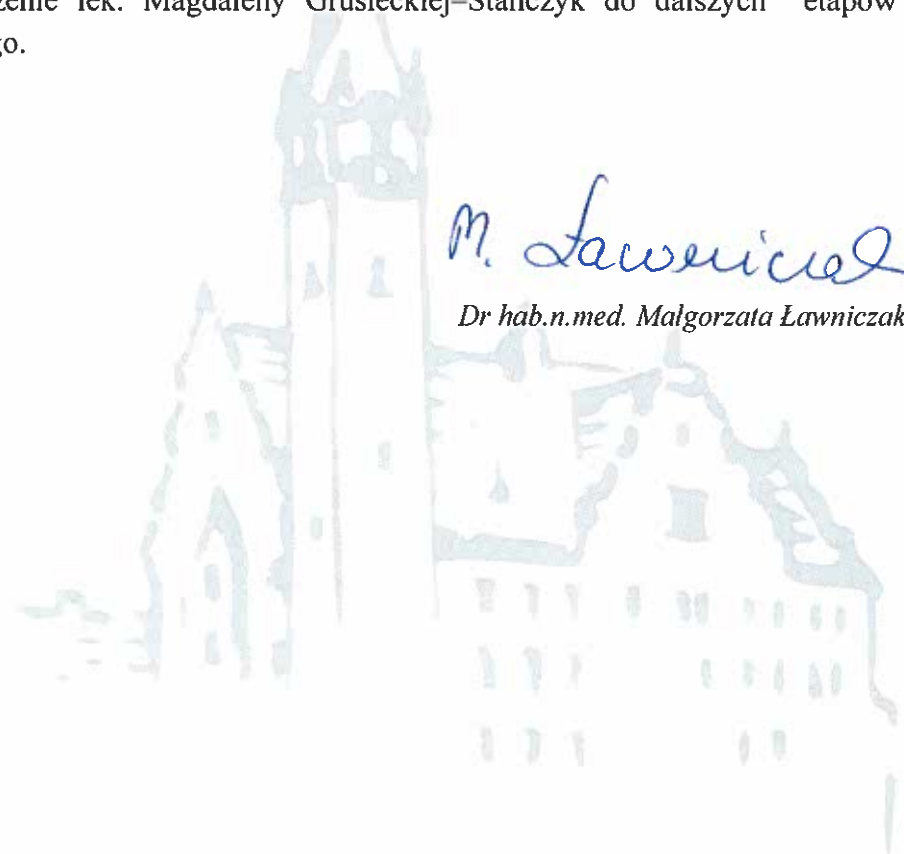
Podsumowując, przedstawioną do recenzji pracę doktorską lekarz Magdaleny Grusieckiej – Stańczyk oceniam bardzo pozytywnie. Zrealizowany przez doktorantkę cykl prac obejmuje kompleksową ocenę zaburzeń poznawczych u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, jak również próbę wyjaśnienia możliwych mechanizmów patofizjologicznych stwierdzonych nieprawidłowości. Otrzymane wyniki wnoszą istotną wiedzę kliniczną i jednoznacznie wskazują na dalsze potrzeby wsparcia pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, w tym

wdrożenia oceny neuropsychologicznej, zarówno w okresie kwalifikacji do zabiegu przeszczepienia narządu, jak i w obserwacji pooperacyjnej.

Recenzowana przeze mnie praca stanowi samodzielny i oryginalny wkład w rozwój nauki i potwierdza umiejętności samodzielnej pracy badawczej.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Magdaleny Grusieckiej –Stańczyk jest oryginalnym i wartościowym dorobkiem naukowym, spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Magdaleny Grusieckiej–Stańczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



M. Ławniczak

Dr hab.n.med. Małgorzata Ławniczak