



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 Żółek, 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 częściej 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. Doktorantka 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 hiperamonemię. 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.

*Dr hab.n.med. Małgorzata Ławniczak*