

Załącznik nr 3.

Autoreferat

1. Irena Ciećko-Michalska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

*24.06.1986r.- dyplom lekarza Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, (dyplom nr 7696/69/86);

Kształcenie podyplomowe/ specjalizacje:

*21.11.1989r.- specjalizacja I-szego stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych (Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej Urząd Miasta Krakowa, dyplom nr 119/1989);

*06.12.1993r.- specjalizacja II-go stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych (CMKP Warszawa, dyplom nr 13890/6/I/1993);

*19.11.1999r.- stopień naukowy **doktora nauk medycznych** na podstawie rozprawy: „*Skuteczność terapii ubikwitynowej w alkoholowej marskości wątroby*” nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (dyplom nr 2059);

*15.12.1998r.- specjalizacja II-go stopnia w dziedzinie gastroenterologii (CMKP Warszawa, dyplom nr 28450/19/II/1998);

*31.01.2000r.- certyfikat uczestnictwa w kursie pt. „*Clinical trials in Poland: GCP for investigators- general aspects and practical advises*” Kurs zorganizowany przez Monipol Polska i Insytywntut Leków w Warszawie (dyplom nr 15/monopol/2000);

*21.03.2001r.- dyplom ukończenia kursu pt. „*Diagnostyka ultrasonograficzna w chorobach wątroby, dróg żółciowych, trzustki, śledziony i węzłów chłonnych jamy brzusznej* „ (Szkoła Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego);

*22.05.2004r.- Dyplom uczestnictwa w kursie „Leczenie żywieniowe integralną częścią opieki nad chorym” (Postępy w Medycynie, Sympozja i kursy szkoleniowe Medycyny Praktycznej, dyplom nr 123/LŻ/04);

*02.06.2004r.- Certyfikat ukończenie kursu podyplomowego EAGE (European Association for Gastroenterology and Endoscopy) pt. *„Novel development in digestive oncology”*, Warszawa, kierownik naukowy Prof. G.N.J. Tytgat, przewodniczący EAGE;

*21.11.2006r.- Dyplom umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie panendoskopii (PTG-E Zarząd Główny, dyplom nr P/073/06);

*21.11.2006r.- Dyplom umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie kolonoskopii (PTG-E zarząd Główny, dyplom nr K/073/06);

*26.11.2010r.- Certyfikat ukończenie kursu pt. *„Clinical Observation Programme University Hospital Leuven”*;

*14.12.2011r. – Certyfikat ukończenia kursu pt. *„Zaawansowane techniki edukacyjne w naukach medycznych. Kurs postawowy”*- edycja V. Kurs prowadzony przez Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w ramach projektu *„Pro bono Collegii Medici Universitatis Jagiellonicae”*.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych /artystycznych

*01.09.1986r.- 05.10.1987r. staż podyplomowy w Klinice Gastroenterologii Państwowego Szpitala Klinicznego Instytutu Medycyny Wewnętrznej Akademii Medycznej w Krakowie.

*01.03.1989r.-31.12.2000r. asystent w Klinice Gastroenterologii Państwowego Szpitala Klinicznego Instytutu Medycyny Wewnętrznej Akademii Medycznej w Krakowie.

*01.11.1999r.- 31.08.2004r. asystent w Katedrze Gastroenterologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

* od 01.09.2004r. adiunkt w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum w Katedrze i Klinice Gastroenterologii

*02.01.2001r.- 31.12.2005r. zastępca Ordynatora Oddziału Klinicznego Kliniki Gastroenterologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

*01.10.2002r.- 30.11.2007r. kierownik Pracowni Gastroenterologii Katedry Gastroenterologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

*13.01.2005r. - 31.05.2005r. pełniłam obowiązki Kierownika Katedry i Kliniki Gastroenterologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

*01.01.2006r.- 8.01.2012r. pełniłam obowiązki Ordynatora Oddziału Klinicznego Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

*01.12.2007r.-30.11.2012r.- Kierownik Pracowni Endoskopii Katedry Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

*od 09.01.2013 starszy asystent Oddziału Klinicznego Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

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:

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Za jedno z istotnych własnych osiągnięć naukowych uznałam jednotematyczny cykl sześciu publikacji pod wspólnym tytułem:

„Wczesne wykrywanie zaburzeń neuropsychologicznych, neurofizjologicznych i zmian metabolizmu mózgu u chorych z marskością wątroby z i bez minimalnej encefalopatii wątrobowej”.

Łączna wartość bibliometryczna monotematycznego cyklu sześciu publikacji wynosi: IF: 6,012, MNiSW: 115.

Badania finansowane z grantu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2008-2011 Nr N N404 153134

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. **Ciećko-Michalska I**, Szczepanek M, Słowik A, Mach T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. Gastroenterol Res Pract. Vol.2012; Article ID642108, 7 pages. Doi:1155/2012/642108.
IF:0.978; MNiSW: 15
2. **Ciećko-Michalska I**, Wójcik J, M. Wyczesany M, Binder M, Szewczyk J, Senderecka M, Dziedzic T, Słowik A, Mach T. Cognitive evoked response potentials in patients with liver cirrhosis without diagnosis of minimal or overt hepatic encephalopathy. A pilot study. J Physiol Pharmacol. 2012; 63, 3: 271-276.
IF: 2.267; MNiSW: 25
3. **Ciećko-Michalska I**, Binder M, Wyczesany M, Szewczyk J, Senderecka M, Wójcik J, Dziedzic T, Słowik A, Mach T. Electrophysiological correlates of attentional processes in patients with liver cirrhosis without minimal or clinically-overt hepatic encephalopathy. J Physiol Pharmacol. 2012; 63, 4: 339-346.
IF: 2.267; MNiSW: 25
4. **Ciećko-Michalska I**, Wójcik J, Senderecka M, Wyczesany M, Binder M, Szewczyk J, Dziedzic T, Słowik A, Mach T. Cognitive function in patients with liver cirrhosis: a tendency to commit more memory errors. Med Sci Monit. 2013; 19: DOI:10.12659/MSM. **MNiSW: 20**
5. **Ciećko-Michalska I**, Dziedzic T, Słowik A, Mach T, Banyś P, Orłowiejska M, Binder M, Wyczesany M. Liver and brain metabolism alterations in patients with minimal hepatic encephalopathy. Prz Gastroenterol. 2013; DOI: 10.5114/pg.2013.33213 **IF: 0.067; MNiSW: 15**
6. **Ciećko-Michalska I**, Dziedzic T, Banyś R, Senderecka M, Binder M, Wyczesany M, Szewczyk J, Wójcik J, Słowik A, Mach T. Does magnetic resonance spectroscopy identify patients with minimal hepatic encephalopathy? Neurol Neurochir Pol. 2012; 46, 5: 436-442. **IF: 0.433 ; MNiSW: 15**

c) Charakterystyka prac

Publikacja nr 1. Pathogenesis of hepatic encephalopathy.

Wyniki badań z udziałem ludzi i zwierząt wskazują, że hiperamonemia jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój encefalopatii wątrobowej. Zaproponowano kilka mechanizmów do wyjaśnienia działania amoniaku na ośrodkowy układ nerwowy takich jak: modyfikacja transportu przez barierę krew-mózg, zaburzenia neurotransmisji, indukcja stresu oksydacyjnego, wzrost stężenia neurosteroidów czy bezpośredni cytotoksyczny wpływ na błony komórkowe neuronów. Także zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu oraz zmiany przepływu mózgowego krwi odgrywają istotną rolę w jej rozwoju. Wywołany hiperamonemią obrzęk atrocytów, aktywacja mikrogleju oraz rozwój astrocytozy typu II Alzheimerera, powodują zmianę właściwości astrogleju i jego dysfunkcję- pierwotną glejopatię, skutkującą encefalopatią. Badania nad rolą neuroinflamacji wykazały, że mediatory stanu zapalnego w istotny sposób modulują wpływ amoniaku na centralny system nerwowy, wywołując lub nasilając obecność zaburzeń neuropsychologicznych. Amoniak modyfikuje transport przez barierę krew-mózg argininy i ornityny- aminokwasów wiążących amoniak oraz wpływa na transport substratów takich jak glukoza i kreatyna, wpływając na metabolizm energetyczny mózgu.

Hiperamonemia może prowadzić do przemijających zmian redystrybucji wody w mózgu z następowym jego obrzękiem w wyniku syntezy glutaminy, a ubytek mioinozytolu uwalnianego przez astrocyty, oraz innych substancji osmotycznie czynnych służy utrzymaniu objętości mózgu.

Obserwowano także gromadzenie w mózgu toksyn, w tym manganu, którego wysokie stężenie miałyby odpowiadać za ogniska hiperintensywne w zwojach podstawy, stwierdzanie w neuroobrazowaniu mózgu. Podkreśla się także rolę kolonizacji bakteryjnej jelita cienkiego w rozwoju minimalnej encefalopatii wątrobowej.

Wnioski: Patogeneza encefalopatii wątrobowej jest złożona. Żadna z dotychczas zaproponowanych hipotez, nie wyjaśnia do końca wszystkich zjawisk jej towarzyszących. Wyniki badań ostatnich kilku lat wskazują na kluczową rolę bariery krew-mózg w rozwoju zaburzeń związanych z encefalopatią wątrobową, ale większość z nich była prowadzona z udziałem zwierząt. Dlatego konieczny jest rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych, które umożliwiłyby badania metabolizmu mózgu u ludzi in vivo.

Publikacja nr 2. Cognitive evoked response potentials in patients with liver cirrhosis without diagnosis of minimal or overt hepatic encephalopathy. A pilot study.

Ocena aktywności mózgu u chorych z marskością wątroby bez minimalnej lub klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej przy użyciu zadań poznawczych i potencjałów skojarzonych ze zdarzeniem (ERP). Ocena przydatności EPR jak narzędzia diagnostycznego u chorych z marskością wątroby.

Pacjenci i metody: W badaniu uczestniczyło 37 chorych i 33 osoby z grupy kontrolnej dobrane po względem wieku i wykształcenia. W celu oceny funkcji poznawczych użyto baterii testów neuropsychologicznych. W trakcie rejestracji ERP osoby badane poproszono o wykonanie zadania n-wstecz z różnymi poziomami trudności. Zadanie to angażuje przechowywanie i manipulowanie informacjami w pamięci roboczej. Analizie poddano zarówno główne efekty zadania jak i ich interakcje z czynnikiem grupy i amplitudą ERP.

Wyniki: Nie wykryto istotnych statystycznie różnic między grupami w poziomie wykrywania testów neuropsychologicznych i zadania n-wstecz. Zaobserwowano efekty wewnątrzgrupowe: spadek jakości wykonania zadania i obniżenie się amplitudy komponentu P3 ERP w związku ze wzrostem trudności zadania n-wstecz. Wykryto interakcje grupa x warunek zadania w obrębie okna czasowego ERP odpowiadającego komponentowi P2. Wynik ten zinterpretowano jako wyraz różnic w zakresie wczesnych etapie przetwarzania informacji w pamięci roboczej.

Wnioski: Badanie potwierdza, że chorzy z marskością wątroby bez minimalnej i klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej, przy prawidłowych wynikach testów neuropsychologicznych, mogą ujawniać subtelne zmiany w funkcjonowaniu mózgu, wykrywane w badaniu encefalograficznym. Potwierdziły także przydatność ERP w diagnostyce zaburzeń poznawczych u chorych z marskością wątroby, jako metody o wyższej czułości niż testy neuropsychologiczne.

Publikacja nr 3. Electrophysiological correlates of attentional processes in patients with liver cirrhosis without minimal or clinically-overt hepatic encephalopathy.

Celem było zbadanie zmian aktywności mózgu za pomocą poznawczych potencjałów EEG podczas zadania angażującego uwagę selektywną.

Pacjenci i metody: W badaniu uczestniczyło 30 chorych z marskością wątroby i 29 osób z grupy kontrolnej. Obie grupy wykonywały zadanie poznawcze na mrugnięcie uwagowe. Polega ono na wykrywaniu dwóch rodzajów bodźców kluczowych w ciągu szybko zmieniających się liter. Podczas sesji eksperymentalnej prowadzono zapis EEG, który później był analizowany pod kątem poznawczych potencjałów wywołanych.

Wyniki: Obie grupy nie różniły się pod kątem zdolności do wykrywania bodźców kluczowych. Jednakże analiza poznawczych potencjałów wywołanych ujawniła istotne różnice amplitud w półsekundowym odcinku po prezentacji pierwszego bodźca kluczowego. Pierwsza różnica została wykryta w oknie czasowym 200-400ms po bodźcu w obrębie prawych obszarów czołowych. Druga różnica została wykryta w oknie czasowym 400-600ms po bodźcu w regionach potyliczno-ciemieniowych.

Wnioski: Jednoczesne wykorzystanie zadania na mrugnięcie uwagowe oraz poznawczych potencjałów wywołanych pozwoliło na wykrycie subtelnych różnic w działaniu kory mózgu u pacjentów bez jawnych deficytów poznawczych. Ten wynik z jednej strony pokazuje, że technika potencjałów wywołanych sprzężona z zadaniem poznawczym może wykryć nieprawidłowości w tej grupie badanych zanim pojawią się objawy encefalopatii. Po drugie wyniki sugerują, że sfera wczesnych procesów uwagowych jest szczególnie podatna na zaburzenia pracy mózgu wywołane marskością wątroby.

Publikacja nr 4. Cognitive function in patients with liver cirrhosis: a tendency to commit more memory errors.

Celem badania było określenie profilu funkcjonowania poznawczego u pacjentów z marskością wątroby. Badania zostały zaprojektowane w sposób zapewniający ocenę szerszego zakresu funkcji poznawczych niż zwykła bateria testów przesiewowych.

Pacjenci i metody: W badaniu uczestniczyło 57 chorych z marskością wątroby i 48 zdrowych ochotników. W celu szczegółowej oceny funkcji poznawczych wykorzystano: test uczenia słuchowego (AVLT; ang. *Auditory Verbal Learning Test*), test fluencji literowej i semantycznej (LF i SF; ang. *Letter and Semantic Fluency Tests*), test łączenia punktów A i B (TMT A i B; ang. *Trail Making Test*), symbole cyfr (DST; ang. *Digit Symbol Test*), wzory z klocków (BDT; ang. *Block Design Test*) i test rotacji mentalnych (MRT; ang. *Mental Rotation Test*).

Wyniki: W zakresie testów neuropsychologicznych istotność statystyczną ujawniono w zakresie tylko jednego wskaźnika wykonania testów neuropsychologicznych- testu pamięci, czyli testu uczenia słuchowego Reya (AVLT; ang. *auditory verbal learning test*), w próbie swobodnego przypominania po odroczeniu. Pacjenci z marskością wątroby popełniali znacznie więcej błędów w zakresie liczby wtrąceń (0.59; SD 0.81) w porównaniu do grupy kontrolnej (0.23; SD 0.59), ($p < 0.01$).

Wnioski: Wyniki przeprowadzonych badań nie pozwoliły na określenie konkretnego profilu zaburzeń poznawczych u chorych z minimalną encefalopatią wątrobową, ale sugerują, że chorzy z marskością wątroby mają tendencję do popełniania większej liczby błędów pamięciowych, prawdopodobnie z powodu subtelnej upośledzenia funkcji wykonawczej.

Publikacja nr 5. Liver and brain metabolism alterations in patients with minimal hepatic encephalopathy.

Badanie korelacji między zaburzeniami funkcji poznawczych mierzonymi za pomocą Skali Inteligencji Wechslera (WAIS-R (PL); polska adaptacji (wersja zrewidowana)), a wybranymi parametrami biochemicznymi krwi, takimi jak czas protrombiny (PT), stężenie amoniaku oraz stężeniem metabolitów mózgu, identyfikowanych za pomocą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (^1H MRS) u chorych z alkoholową marskością wątroby z lub bez minimalnej encefalopatii wątrobowej (MHE) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wyniki: Minimalną encefalopatię wątrobową rozpoznano u 15 z 36 chorych z marskością wątroby (41.7%). Wyniki badań biochemicznych były podobne u chorych z i bez MHE, jednak różniły istotnie w porównaniu do grupy kontrolnej. Tylko u pacjentów z MHE, PT i stężenie amoniaku korelowały z wynikami testów WAIS-R(PL), zarówno werbalnych jak i niewerbalnych. Chorzy z marskością wątroby wykazywali znaczące obniżenie stosunku mioinozytolu do kreatyny (Mi/CR) i mioinozytolu do cholinyl (Mi/Cho) w trzech badanych regionach mózgu w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z MHE "+" mieli znacząco obniżony stosunek N-acetylo asparginianu do kreatyny (NAA / Cr) w porównaniu do grupy MHE "-" w substancji szarej kory mózgu w płacie potylicznym.

Wnioski: Wyniki badań przeprowadzonych u chorych z alkoholową marskością wątroby wskazują na obecność zmian stężeń metabolitów mózgu typowych dla MHE, dlatego protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego może być pomocna w rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej.

Publikacja nr 6. Does magnetic resonance spectroscopy identify patients with minimal hepatic encephalopathy?

Ocena przydatności protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego ($^1\text{HMRS}$) w odróżnianiu pacjentów z marskością wątroby z minimalną encefalopatią wątrobową od chorych bez encefalopatii.

Pacjenci i metody: Protonową spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego ($^1\text{HMRS}$) wykonano u 46 chorych z marskością wątroby o etiologii wirusowej (typu B i C) i autoimmunologicznej oraz u 45 osób z grupy kontrolnej.

Wyniki: W badaniu $^1\text{HMRS}$ u chorych z marskością wątroby stwierdzono obniżenie stosunku mioinozytolu do kreatyny (Ins/Cr) w zakresie płata potylicznego i czołowego (średnie odpowiednio: 0.17 ± 0.05 vs 0.20 ± 0.04 , $p=0.01$ oraz 0.15 ± 0.05 vs 0.19 ± 0.04 , $p<0.01$), obniżenie stosunku choliny do kreatyny (Cho/Cr) w płacie potylicznym (średnie: 0.32 ± 0.07 vs 0.36 ± 0.08 , $p=0.03$) oraz wzrost stosunku N-acetylo asparagianu do kreatyny (NAA/Cr) w gałce bladej (średnie: 1.95 ± 0.32 vs 1.83 ± 0.34 , $p=0.04$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Obecność hiperintensywnych zmian w zwojach podstawy w obrazowaniu T1-zależnym rezonansu magnetycznego stwierdzono u 4 chorych z marskością wątroby. Chorzy ci nie różnili się istotnie w zakresie wykonanych testów neuropsychologicznych w porównaniu do chorych z prawidłowym sygnałem z gałki bladej. Natomiast stwierdzono u nich niższy stosunek Ins/Cr w istocie szarej płata potylicznego i istocie białej płata czołowego oraz obniżony stosunek Cho/Cr w zwojach podstawy, co może sugerować, że hiperintensywne zwoje podstawy są widoczne, jeżeli ubytek Ins osiągnie pewien poziom.

Wnioski: Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego nie pozwoliła na dokładne rozpoznanie minimalnej encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby o etiologii wirusowej i autoimmunologicznej, ponieważ podobny profil zaburzeń metabolitów mózgu obserwowano u chorych z marskością wątroby bez zaburzeń poznawczych.

Podsumowanie cyklu prac 1-6 wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

W badaniach uczestniczyli chorzy z marskością wątroby o różnej etiologii, leczeni w Poradni Oddziału Klinicznego Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. U osób z grupy klinicznej oraz kontrolnej wykonano: badania biochemiczne w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, badania neurologiczne w Klinice Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, badania neuropsychologiczne i neurofizjologiczne w Zakładzie Psychofizjologii Instytutu Psychologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz badanie rezonansu magnetycznego mózgu i protonową spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (¹HMRS) w Ośrodku Diagnostyki, Prewencji i Telemedycyny Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie.

Celem niniejszych badań było ustalenie, czy można rozpoznać encefalopatię wątrobową na bardzo wczesnym etapie, u chorych z marskością wątroby, u których poza nieprawidłowymi wskaźnikami badań laboratoryjnych, nie stwierdza się żadnych innych zmian. W tym celu do udziału w badaniu zakwalifikowano osoby z udokumentowaną marskością wątroby, które w teście MMSE uzyskały prawidłową liczbę punktów i u których nie stwierdzono zmian w badaniu neurologicznym. Osoby uczestniczące w badaniu odpowiednio dobrano pod względem wieku i poziomu wykształcenia.

Zestaw testów neuropsychologicznych dobrano w taki sposób, aby obejmował jak najszerszy zakres funkcji poznawczych. Przyjęto, że rozpoznanie minimalnej encefalopatii wątrobowej zostanie postawione jedynie u tych chorych z marskością wątroby, u których stwierdzi się nieprawidłowe wyniki testów psychometrycznych poniżej dwóch odchyłeń standardowych średniej, w co najmniej 2 z 4 testów (TMTA, TMTB, DST, BDT). Nieprawidłowe wyniki badań stwierdzono tylko u 12,28% chorych z marskością wątroby.

Istotność statystyczną wykazano w zakresie tylko jednego z testów neuropsychologicznych, testu uczenia słuchowego Reya (AVLT), w próbie swobodnego przypominania po odroczeniu. Chorzy z marskością wątroby uzyskali większą liczbę wtrąceń niż grupa kontrolna.

Wyniki przeprowadzonych badań neuropsychologicznych świadczą o tym, że w badanej grupie nie obserwowano zaburzeń funkcji poznawczych, ani w wykrywających subtelne zaburzenia testach psychometrycznych, ani zapewne w życiu codziennym.

Może to sugerować, że zaburzenia funkcji poznawczych, wykrywane testami neuropsychologicznymi, mogą dotyczyć tylko tych chorych, u których hiperamonemia utrzymuje się przez dłuższy okres czasu. Natomiast u chorych z marskością wątroby, u których ten stan nie trwa zbyt długo, takie zaburzenia nie muszą być obecne, w związku z tym nie mogą być wykrywane. Jednak mogą u nich się pojawiać łagodne zaburzenia poznawcze (MCI; ang. *mild cognitive impairment*) pod postacią dyskretnych zaburzeń pamięci, wykrywanych właśnie testem Rey'a.

W opinii wielu autorów, przydatność badań biochemicznych w diagnostyce minimalnej encefalopatii wątrobowej jest ograniczona, natomiast na wyniki testów neuropsychologicznych może wpływać wiek i poziom edukacji pacjentów. W związku z tym zalecane jest wykonywanie badań neurofizjologicznych, w tym potencjałów wywołanych skojarzonych ze zdarzeniem (ERP).

W badaniach zastosowano procedurę n-wstecz i zadanie na mrugnięcie uwagowe u chorych z marskością wątroby bez klinicznie jawnej i minimalnej encefalopatii wątrobowej. Są to procedury eksperymentalne i w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono publikacji naukowych dotyczących ich zastosowania diagnostyce zaburzeń poznawczych u chorych z marskością wątroby.

Procedura n-wstecz pozwala na wykrywanie indywidualnych różnic w zakresie wyższych funkcji poznawczych takich jak np. płynna inteligencja (ang. *fluid intelligence*), zwłaszcza przy wyższych poziomach obciążenia, dlatego stała się standardem do oceny „wykonawczej” pamięci operacyjnej w neurologii poznawczej.

Procedura mrugnięcia uwagowego zastosowana w badaniu pozwoliła wykryć różnice dotyczące wczesnych i późnych etapów przetwarzania uwagowego.

Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu świadczą zatem, że pomimo prawidłowych wyników testów neuropsychologicznych, u chorych z marskością wątroby pojawiają się dyskretne zaburzenia funkcjonowania poznawczego, które można wykryć przy za pomocą badań elektrofizjologicznych. Mózg tych pacjentów na wczesnym etapie przetwarzania informacji nie reaguje w taki sam sposób na pojawienie się oczekiwanego bodźca, jak ma to miejsce w grupie kontrolnej, chociaż dalsze przetwarzanie informacji

przebiega w obu grupach identycznie, zaś zachowanie pacjentów (w tym przypadku mierzone poprawnością wykonywania zadania) także nie wykazuje żadnych różnic.

Nieliczni autorzy podają, że u chorych z marskością wątroby z minimalną encefalopatią wątrobową za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego można stwierdzić typowe zmiany metabolizmu mózgu, które mogą być bardziej czułe niż testy psychometryczne. Obserwacje te potwierdzają także wyniki moich badań przeprowadzonych u chorych z alkoholową marskością wątroby. Natomiast badania stężeń metabolitów mózgu za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego u chorych z marskością wątroby o etiologii wirusowej (typu B i C) i autoimmunologicznej pozwoliły na rozpoznanie minimalnej encefalopatii wątrobowej tylko u 15,2%, co mogło wynikać z wstępnej selekcji chorych do badania oraz zbyt małej grupy badanych pacjentów.

Z danych z piśmiennictwa wynika, że zaburzenia funkcji poznawczych obserwowano już u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których w badaniu biopsyjnym wątroby stwierdzono nasilone włóknienie. W świetle tych argumentów wydaje się celowe poszerzenie diagnostyki u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby o badania neurofizjologiczne, które okazały się najbardziej czułe we wczesnym wykrywaniu zaburzeń poznawczych. W chwili obecnej jest to dość trudne i kosztowne, ponieważ wykonywanie badań neurofizjologicznych jest nie tylko żmudne i czasochłonne, ale także wymaga odpowiedniego sprzętu i oprogramowanie komputerowego, ale przede wszystkim wysokiej klasy specjalistów, którzy potrafią te badania przeprowadzić, zanalizować i wyciągnąć wnioski. Do tego konieczna jest współpraca hepatologa z doświadczonym neuropsychologiem i neurologiem.

REKOMENDACJE

1. Ścisły nadzór hepatologiczny nad chorymi z przewlekłymi chorobami wątroby niezależnie od etiologii. Harmonogram wizyt co najmniej 2 razy w roku
2. Wykonywanie profilaktycznych badań w celu wczesnego wykrycia włóknienia takich jak, np. Fibro-Test, Fibro-Max 1 raz w roku.
3. Badania obrazowe w celu wykrycia włóknienia np. Fibro-scan, elastografia
4. W przypadkach wątpliwych badanie histopatologiczne bioptatu wątroby.

5. W razie stwierdzenia procesu włóknienia, wykonanie badań neurofizjologicznych i ¹HMRS w celu wykrycia wczesnej encefalopatii wątrobowej
6. W przypadkach stwierdzenia zmian typowych dla minimalnej encefalopatii wątrobowej, rozpoczęcie leczenia.
7. Dalszy ścisły nadzór nad chorymi i modyfikacja leczenia zależnie od potrzeb.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).

a. analiza bibliometryczna

Publikacje autor/współautor stan na 28.01.2013

19 publikacji anglojęzycznych, pełno tekstowych (1 przed doktoratem, 18 po doktoracie); 11 publikacji w czasopismach posiadających impact factor;

25 publikacji polskich pełno tekstowych (7 przed doktoratem, 18 po doktoracie)

91 doniesień zjazdowych: 17 przed doktoratem, 74 po doktoracie

32 konferencje zagraniczne; 46 posterów

18 polskich konferencji; 45 posterów

Liczba cytowań według bazy *ISI Web of Science* z dn. 20.01.2013 = 44

Współczynnik Hirscha (h-index) wg bazy *Web of Science* = 3

	IF	KBN/MNiSW	IC
Oryginalne pełno tekstowe prace naukowe	13.354	248	197.93
Opisy przypadków	-	5	-
Prace poglądowe	0.978	35	5.58
Razem	14.332	288	203.51

Dodatkowo: 1 anglojęzyczna, pełnotekstowa publikacja w suplemencie czasopisma- **IF=4.466**

1 publikacja z udziałem autora w badaniach wieloośrodkowych- **IF=12.899**

b. członkostwo w towarzystwach naukowych

Od 2003 r. członek Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Od 2004 r. sekretarz Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Od 2011 r. członek sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

c. nagrody i wyróżnienia

III nagroda w sesji plakatowej podczas XV Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii przyznana przez Zarząd Główny PTG-E, 5.10.2012.

d. udział w projektach i grantach badawczych

1. Kierowanie międzynarodowymi projektami i udział w takich projektach

Od 1999 - 2013r. udział w 27 badaniach klinicznych (35 protokołów); w 15 jak główny badacz, w 12 jak współbadacz

*12 badań u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego- (w 8 jako główny badacz, w 4 współbadacz);

*8 badań u osób z chorobą Crohna- (w 4 jako główny badacz, w 4 jako współbadacz);

*2 badania u osób z chorobami wątroby- (współbadacz);

*2 badania u chorych z zespołu jelita nadwrażliwego- (główny badacz);

*2 badania u osób z chorobą refluksową przełyku- (współbadacz);

*1 badanie w dyspepsji czynnościowej - (główny badacz).

2. Kierowanie krajowymi projektami i udział w takich projektach

*W latach 2002-2005 grant KBN/MNiSW nr 3PO5 B 105 22

pt. *Badania funkcji poznawczych, neurofizjologiczne i spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (H1MRS) w diagnostyce subklinicznej encefalopatii wątrobowej.* Kierownik tematu.

*W latach 2008- 2011 grant KBN/MNiSW nr N N404 153134

pt. *Patomechanizm zaburzeń neurofizjologicznych i zaburzeń metabolicznych mózgu w badaniu protonowej spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (H-MRS) w subklinicznej encefalopatii wątrobowej.* Współbadacz.

*W latach 2004- 2006 program zdrowotny sponsorowany przez Urząd Miasta Krakowa

pt. *Leczenie uzależnienia i współuzależnienia od alkoholu w mieście Krakowie.* Kierownik projektu.

Granty statutowe:

*W latach 1995-1999 grant statutowy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 501/KL/161/L. pt. *Leczenie przewlekłych chorób wątroby- Hepatitis chronica activa et cirrhosis hepatis activa.* Kierownik tematu.

*W latach 2000-2003 grant statutowy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 501/KL/379/L. pt. *Próba ustalenia optymalnej metody leczenia zachowawczego alkoholowej marskości wątroby.* Kierownik tematu.

*W latach 2002-2005 grant statutowy Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr 501/KL/511/L. pt. *Badania nad określeniem czynników rokowniczych w alkoholowej chorobie wątroby.* Kierownik tematu.

*W latach 2006-2008 grant statutowy Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZDS/000394 (501/NKL/190 /L), pt. *Badanie przydatności nieinwazyjnej diagnostyki laboratoryjnej w ocenie aktywności choroby, skuteczności leczenia oraz ryzyka nawrotu nieswoistych chorób zapalnych jelit: wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna*. Kierownik tematu.

*W latach 2009-2010 grant statutowy Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZDS/001028, pt. *Przydatność oznaczania stężeń cytokin prozapalnych w ocenie aktywności choroby, skuteczności leczenia oraz ryzyka nawrotu nieswoistych chorób zapalnych jelit: wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna*. Kierownik tematu.

*W latach 2011-2013 grant statutowy Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZDS/002323, pt. *Pomiar latencji załamka P300 w diagnostyce minimalnej encefalopatii wątrobowej: analiza słuchowych potencjałów wywołanych*. Kierownik tematu.

e. opieka naukowa nad studentami i lekarzami w zakresie popularyzacji nauki i sztuki

* 2001r.- 2011r. kierownik specjalizacji 3 lekarzy dziedzinie chorób wewnętrznych. Jednostka kształcąca Klinika Gastroenterologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Oddział Kliniczny Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

*2004r.- 2012r. kierownik specjalizacji 5 lekarz dziedzinie gastroenterologii. Jednostka kształcąca była Klinika Gastroenterologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Oddział Kliniczny Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

*2001r. wykłady w ramach kursu doskonalącego dla dietetyków dyplomowanych organizowanego przez Komisję Nauki i Kształcenie przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa Dietetyki.

*2012r. wykłady z „*Żywienia w chorobach układu pokarmowego*” dla Medycznego Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach studiów podyplomowych.

*1999r.-2004 r. prowadzenie ćwiczeń i seminariów z zakresu propedeutyki, chorób wewnętrznych i gastroenterologii dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego.

* od 2004 r. prowadzenie ćwiczeń, seminariów i wykładów z zakresu propedeutyki, chorób wewnętrznych i gastroenterologii dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego.

*2004r. i 2010r. współpraca ze Studenckim Towarzystwem Naukowym Collegium Medicum UJ podczas Międzynarodowej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych oraz uczestnictwo w obradach jury.

*2012r. wykłady Artes Liberales Uniwersytetu Jagiellońskiego pt. „Wyzwania współczesnej medycyny. Środowisko a choroby przewodu pokarmowego”.

*2012-2013 r. wykłady i seminaria dla Kierunku Dietetyka Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego (stopień I- licencjat i stopień II-studia magisterskie).

f. osiągnięcia poznawcze i zastosowanie praktyczne

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że procedury neurofizjologiczne umożliwiają wczesne wykrywanie zmian czynności elektrycznej mózgu u chorych z marskością wątroby o różnej etiologii, u których ani testy neuropsychologiczne, ani badania protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego nie pozwoliły na rozpoznanie minimalnej encefalopatii wątrobowej. Dodatkowo na ich wyniki nie mają wpływu: wiek, poziom wykształcenia (mogą być wykonywane u analfabetów) i nie podlegają korekcie pod wpływem uczenia, jak to się dzieje w przypadku testów psychometrycznych.

Pozwolą one na poszerzenie metod diagnostycznych służących wczesnemu rozpoznawaniu encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby oraz na opracowanie nowych algorytmów postępowania diagnostycznego i prowadzenia nadzoru medycznego u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby.

Wprowadzenie badań neurofizjologicznych do standardowych procedur diagnostycznych u chorych z marskością wątroby pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego na profilaktykę rozwoju encefalopatii wątrobowej, a tym samym poprawę jakości życia i rokowanie w tej grupie chorych. Wpłynie na obniżenie wysokich kosztów leczenia chorych z encefalopatią wątrobową. Umożliwi także zmniejszenie ryzyka negatywnych skutków społecznych, gdyż w świetle licznych badań chorzy z encefalopatią wątrobową stanowią zagrożenie dla siebie samych i społeczeństwa, ponieważ następuje obniżenie ich umiejętności i sprawności oraz wzrasta podatność na wypadki z udziałem samochodów i maszyn przemysłowych. Testy sprawności prowadzenia pojazdu wykazały, że 60% chorych z marskością wątroby ogólnie nie powinna prowadzić samochodu, a u kolejnych 25% obserwowano istotne problemy.

Dlatego wczesne wykrywanie i leczenie zaburzeń związanych z encefalopatią wątrobową stanowi duże wyzwanie dla współczesnej hepatologii.

Yvona Ciećko-Michalska