

KATEDRA i KLINIKA NEUROLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-355 POZNAŃ, ul. Przybyszewskiego 49

kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski tel.: 0-61/ 86 91 614 (bezp.); 86 91 535
 fax: 0-61/ 86 91 697
 e-mail: wkozubski@ump.edu.pl



Poznań, 2024-03-11

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO **ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH U PACJENTÓW**
ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK, LECZONYCH RÓŻNYMI METODAMI TERAPII
NERKOZASTĘPCZEJ ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO I DYDAKTYCZNEGO DR N. MED.

ALEKSANDRY GOLENI, ADIUNKTA W KATEDRZE I KLINICE NEUROLOGII WARSZAWSKIEGO
 UNIwersYTETU MEDYCZNEGO – KANDYDATA DO STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA
 HABILITOWANEGO W DZIEDZINIE NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU, W DISCYPLINIE
 NAUKI MEDYCZNE

Dr n. med. Aleksandra Golenia ukończyła w 2006 r. studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Kandydatka ukończyła również studia podyplomowe w zakresie *Badania kliniczne – metodologia, organizacja i zarządzanie*, uzyskując w 2017 r. stosowny dyplom w Medycznym Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego.

W roku 2010 habilitantka uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych, nadany – z wyróżnieniem – uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, na podstawie rozprawy doktorskiej *Polimorfizmy C2578A, G1154A, G634C genu czynnika wzrostu*

śródbłónka naczyń a ryzyko sporadycznej postaci stwardnienia bocznego zanikowego; promotorem pracy była prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik.

W kolejnych latach (2009 – 2017) dr Golenia pracowała jako asystent w Katedrze i Klinice Neurologii UJ a następnie – od 2018 jako adiunkt w Katedrze i Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W 2014 r. dr Golenia, po złożeniu stosownych egzaminów, została specjalistą neurologiem.

Osiągnięciem naukowym kandydatki, przedstawionym do stopnia naukowego d-ra habilitowanego, jest cykl 4-ech prac (3 oryginalne, jedna praca pogładowa) pod zbiorczym tytułem: **Zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych różnymi metodami terapii nerkozastępczej**; co istotne – w każdej z nich dr Golenia jest pierwszym autorem.

Są to prace:

1. **Golenia A, Małyszko JS, Małyszko J. Cognitive Impairment and Kidney Transplantation: Underestimated, Underrecognized but Clinically Relevant Problem.** *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(7):459-466,
2. **Golenia A, Zolek N, Olejnik P, Wojtaszek E, Glogowski T, Małyszko J. Prevalence of cognitive impairment in peritoneal dialysis patients and associated factors.** *Kidney Blood Press Res.* 2023 Mar 20;48(1):202–8,
3. **Golenia A, Żolek N, Olejnik P, Żebrowski P, Małyszko J. Patterns of Cognitive Impairment in Hemodialysis Patients and Related Factors including Depression and Anxiety.** *J Clin Med.* 2023 Apr 25;12(9):3119,
4. **Golenia A, Olejnik P, Żolek N, Wojtaszek E, Małyszko J. Cognitive impairment and anxiety are prevalent in kidney transplant recipients.** *Kidney Blood Press Res.* 2023 Aug 24;48(1):587-595.

Należy zaznaczyć, że wchodzące w skład cyklu publikacji prace powstały po uzyskaniu przez kandydatkę stopnia doktora nauk medycznych. Zostały one opublikowane w renomowanych i recenzowanych czasopismach naukowych, pozycjonowanych w bazie Journal Citation Reports.

Co również zasługuje na uwagę, wkład habilitantki w powstanie każdej z publikacji obejmuje najistotniejsze etapy powstawania pracy naukowej, jak koncepcja pracy, przygotowanie i napisanie publikacji, przygotowanie dyskusji, ocena kliniczna pacjentów, interpretacja danych, analiza wyników, analiza piśmiennictwa, korekta manuskryptu oraz przygotowanie odpowiedzi recenzentom nadesłanych maszynopisów.

Skumulowany naukometryczny wskaźnik wpływu (Impact Factor, **IF**) przedstawionego cyklu publikacji wyniósł **12,3** pkt. a wartości **punktów MNiSW** (lista A) - **350**.

Zainteresowania i dokonania badawcze kandydatki w zakresie omawianego osiągnięcia naukowego skupione są na zagadnieniach związanych z potencjalnymi zaburzeniami poznawczymi u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN), leczonych różnymi modułami terapii nerkozastępczej a także - u pacjentów leczonych hemodializą i transplantacją nerki. Dr Golenia badała częstość występowania zaburzeń nastroju - lęku i zespołu depresyjnego.

Hipotezą roboczą cyklu prac, było założenie, że zaburzenia poznawcze u pacjentów z przewlekłą, zaawansowaną chorobą nerek występują częściej niż w populacji ogólnej; hipoteza ta była weryfikowana w kolejnych pracach wchodzących w skład osiągnięcia.

W **pierwszej** z publikacji - pracy poglądowej - autorka i wsp. omawiali zagadnienie wpływu przeszczepienia nerki u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek na funkcje poznawcze

pacjentów. Podkreślano fakt, że sama przewlekła choroba nerek jest istotnym czynnikiem powikłań neurologicznych, których ryzyko wystąpienia - wraz z zaburzeniami poznawczymi - zwiększa się istotnie w wyniku przeszczepu.

Drugi z artykułów odnosił się do analizy częstości występowania potencjalnych zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializą otrzewnową. W teście psychometrycznym ACE III oceniano szereg domen poznawczych (uwaga, pamięć, fluencja słowna, funkcje językowe i wzrokowo-przestrzenne); badania miały charakter kontrolowany - wyniki porównywano z uzyskanymi w relewantnie dobranej grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania zaburzeń funkcji poznawczych pomiędzy grupą badaną a kontrolną, niemniej w kolejnej analizie wyników wykazano, że częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych u osób starszych (> 65 r.ż.) z grupy kontrolnej była wyższa niż u osób w młodszym wieku, której to zależności nie znaleziono u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Najbardziej upośledzonymi domenami poznawczymi u pacjentów dializowanych były: fluencja słowna i pamięć. We wnioskach autorzy zaznaczają, że zaburzenia funkcji poznawczych u dializowanych otrzewnowo pacjentów występują często a pojawić się mogą we wcześniejszym wieku niż w populacji ogólnej. Powodowane to może być prawdopodobnie przez obecność szeregu chorób współistniejących i przewlekłym narażeniem na toksyny mocznicowe.

Trzeci z artykułów przedstawiony do recenzji osiągnięcia naukowego omawia wpływ hemodializy, jako terapii nerkozastępczej na częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych, lęku i depresji u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Badanie miało metodologiczny charakter próby cross-sectional, bez wprowadzenia grupy porównawczej.

Zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzono u ok. 60% pacjentów, przy czym u niecałych 30% miały one charakter łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) a u nieco więcej niż 30% wysnuto podejrzenie procesu otępiennego. W grupie pacjentów z otępieniem stwierdzono gorsze wyniki we wszystkich domenach poznawczych w porównaniu do pacjentów z MC; najbardziej osłabiona była w tej grupie fluencja słowna. W grupie starszych (>65 r.ż.) pacjentów - co nie powinno dziwić - otępienie występowało częściej niż MCI. Częstość występowania objawów lęku i depresji, wyniosła odpowiednio nieco ponad 20% i około 30%; objawy mieszane (lęku i obniżenia nastroju) stwierdzono u 15% pacjentów.

W **czwartej** publikacji autorzy dokonali oceny częstości występowania zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek po zabiegu transplantacji. Badano także wpływ terapii immunosupresyjnej, sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, czasu trwania dializy przed zabiegiem oraz wykształcenia i wieku na funkcje poznawcze. Dodatkowo przeprowadzono badania przesiewowe w kierunku występowania zaburzeń afektu: depresji i lęku. Badanie to miało - podobnie jak poprzednia próba - metodologiczny charakter cross-sectional, bez wprowadzenia grupy kontrolnej. Po ponad 13-stu miesiącach od zabiegu przeszczepienia nerki zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzono u 30% pacjentów. Dalsza analiza wyników ujawniła, że początkowo, po transplantacji u pacjentów występował głównie deficyt płynności fonemicznej (bardziej niż semantycznej), w miarę upływu czasu pacjenci osiągnęli jednak gorsze wyniki w zadaniu płynności semantycznej; różnice te nie osiągnęły poziomu znamienności. W badaniach przesiewowych lęk i depresję diagnozowano odpowiednio u niecałych 30-stu i ponad 12% pacjentów. We wnioskach autorzy podkreślają fakt osłabienia tak istotnej domeny poznawczą jaką jest fluencja

słowna u pacjentów z niewydolnością nerek poddanych zabiegowi transplantacji.

Istotne są **wnioski** wpływające z przedstawionego zbioru prac; w opinii recenzenta - najważniejsze to:

- zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów ze SNN leczonych różnymi metodami terapii nerkozastępczej są częste i częściej występują u chorych leczonych hemodializą w porównaniu do chorych leczonych dializą otrzewnową i poddanych transplantacji nerki,
- najbardziej osłabioną domeną poznawczą u pacjentów leczonych wszystkimi metodami terapii nerkozastępczej była fluencja słowna i dodatkowo, pamięć u osób leczonych dializą otrzewnową,
- lęk i depresję obserwowano u ponad 20% pacjentów leczonych hemodializą, natomiast po transplantacji dominowały głównie zaburzenia lękowe; zaburzenia lękowe, u pacjentów leczonych dializą, częściej występowały one u osób młodszych i mniej wykształconych.

W podsumowaniu wyników i konkluzji badań habilitantki zaznaczyć należy, że wczesne wykrycie zaburzeń poznawczych może pozwolić na identyfikację potencjalnie odwracalnych przyczyn otępienia, wprowadzenie odpowiedniego postępowania, w tym farmakologicznego, a przez to wpłynąć na spowolnienie postępu choroby oraz dłuższe utrzymanie samodzielności przez pacjenta.

Uzyskane informacje mogą być przydatne przy określaniu możliwości obecnych i kreowaniu nowych metod terapeutycznych.

Dorobek naukowy kandydatki - **włączając** oceniane osiągnięcie naukowe - obejmuje łącznie **22 publikacje pełnotekstowe** (z tego: **17 prac oryginalnych pełnotekstowych, 3 artykuły**

poglądowe, po jednym - liście do redakcji i opisie przypadku), opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych posiadających **wskaźnik wpływu** (Impact Factor, **IF**) oraz **1-go** rozdziału książkowego. Łączna punktacja **IF** kandydatki z w/w prac (bez *appendixes*) wynosi **50,155 pkt.** a punktacja **MNiSW** - **882 pkt.**

Liczba cytowań prac kandydatki (z bazy *Scopus/Web of science* z dn. 08.09.2023) wynosi (bez autocytowań) - **246/229** a **Index Hirscha** - **8/8**.

Omawiając dorobek naukowy dr Goleni mieszczący się **poza osiągnięciem naukowym** należy zwrócić uwagę na prace poświęcone genetycznym czynnikom ryzyka chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego i chorób naczyniowych mózgu oraz roli stresu oksydacyjnego. Wymienione prace układają się w następujące ciągi tematyczne:

A. *Genetyczne czynniki ryzyka chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego i rola stresu oksydacyjnego* - 6 prac poświęconych głównie chorobie neuronu motorycznego (SLA), w tym - pierwszy w Polsce opis rodzinnej postaci stwardnienia bocznego zanikowego i otępienia czołowo-skroniowego

B. *Genetyczne czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu* - 5 prac

C. *Epidemiologia udar niedokrwienego mózgu* - 1 praca

Zaznaczyć należy, że zaangażowanie habilitantki w realizację w/w projektów nadawczych zaowocowało ciągiem publikacji w renomowanych, wysokoimpaktowanych czasopismach.

Habilitantka była kierownikiem grantu naukowego (2012-2014, nr K/DSC/00073) - był to projekt badawczy w ramach dotacji statutowej MNiSW związany z rozwojem naukowym młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich - Czy

narażenie na pestycydy u osób z genetycznie uwarunkowaną obniżoną aktywnością paraoksonaz ma wpływ na ryzyko zachorowania na stwardnienie boczne zanikowe?.

W zakresie międzynarodowej współpracy naukowej dr Golenia jest członkiem europejskiego interdyscyplinarnego konsorcjum Cognitive decline in Nephro-Neurology: European Cooperative Target (CONNECT) Action, zawiązanego w celu współpracy między ośrodkami europejskimi i koordynacji badań naukowych dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Celem współpracy jest opracowanie i wdrożenie nowych schematów postępowania u pacjentów z chorobami nerek i zaburzeniami funkcji poznawczych, co powinno przyczynić się do poprawy diagnostyki, opieki nad chorymi i wprowadzenia nowych terapii. Działalność ta przyniosła publikację 3 wysokorangowanych prac ze współautorstwem habilitantki.

W zakresie współpracy krajowej dr Golenia prowadzi we współpracy z Instytutem Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, badania dotyczące zaburzeń funkcji poznawczych a także z Kliniką Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych oraz Kliniką Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM. Prowadziła także samodzielnie badania nad aktywnością katalazy u chorych z SLA w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii, Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

W zakresie dydaktyki uniwersyteckiej dr Golenia prowadziła zajęcia z neurologii dla Wydziału Lekarskiego i Lekarsko-Stomatologicznego oraz ratownictwa medycznego (Wydział Nauk o Zdrowiu) w Katedrze Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Obecnie, od 2018 roku, prowadzi

zajęcia z neurologii w języku polskim i angielskim (English Division) dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Była także opiekunem prac studenckich prezentowanych na konferencji naukowej organizowanej przez Studenckie Koło Naukowe Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nagrodzona praca).

Habilitantka była - w zakresie działalności organizacyjnej - współorganizatorem i wykładowcą organizowanego po raz pierwszy w Polsce cyklu szkoleń dotyczących leczenia ostrej fazy udaru mózgu z wykorzystaniem sali wysokiej wierności a także współautorem procedury programu przesiewowego w kierunku zaburzeń połykania oraz procedury postępowania u pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu.

W podsumowaniu oceny dorobku naukowego habilitantki oraz istoty przeprowadzonych badań naukowych, będących podstawą dysertacji habilitacyjnej recenzent stoi na stanowisku, że jakość wszystkich wymienionych punktów, nie budzi wątpliwości zarówno metodologicznych, jak i merytorycznych i spełnia przez Kandydatkę wszelkie wymogi Ustawy - art. 219 - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm. - Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.)- przez co w pełni **może stanowić podstawę do wszczęcia dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.**

Łacząc wyrażę szacunku,

Wojciech Kozubski
