

Załącznik 2

**Autoreferat przedstawiający opis dorobku
i osiągnięć naukowych, w szczególności określonych
w art. 16 ust. 2 ustawy
do celów postępowania o nadanie stopnia
naukowego doktora habilitowanego**

dr inż. Aleksandra Danuta Jung

*Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica
Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej*

Kraków, listopad 2017

Spis treści

1. Dane osobowe	2
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	2
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	2
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 stanowiącego dzieło opublikowane w całości oraz omówienie celu i osiągniętych wyników	3
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych	21
5.1. Opis działalności naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora	21
5.2. Opis działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora	22
6. Podsumowanie dorobku naukowego	25
7. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa	26

1. Dane osobowe

Imię i nazwisko: Aleksandra Jung

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

Uzyskany tytuł: **magister inżynier**

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie, Wydział Fizyki i Techniki Jądrowej

Kierunek: Fizyka techniczna, specjalność: Fizyka medyczna i dozymetria, 1996

Temat pracy dyplomowej: *Opracowanie metodyki wykrywania zakażenia *Helicobacter pylori* przy użyciu mocznika znakowanego ^{14}C dla celów diagnostyki medycznej*

Promotor: dr hab. Marta Wasilewska-Radwańska, prof. AGH

Uzyskany tytuł: **doktor nauk fizycznych**

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie, Wydział Fizyki i Techniki Jądrowej

Dyscyplina naukowa: Fizyka, specjalność: Fizyka medyczna, 2001

Temat rozprawy doktorskiej: *Semiempiryczny model kinetyki wydalania mocznika znakowanego ^{14}C z organizmu pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori**

Promotor: dr hab. Marta Wasilewska-Radwańska, prof. AGH

Recenzent wewnętrzny: prof. dr hab. inż. Kazimierz Przewłocki

Recenzent zewnętrzny: prof. dr hab. Piotr Jan Thor, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

Praca wyróżniona uchwałą Rady Wydziału Fizyki i Techniki Jądrowej AGH.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

10.2000 – 10.2001, asystent w Zakładzie Fizyki Medycznej na Wydziale Fizyki i Techniki Jądrowej Akademii Górniczo – Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie

10.2001 – obecnie, adiunkt w Katedrze Fizyki Medycznej i Biofizyki na Wydziale Fizyki i Informatyki Stosowanej Akademii Górniczo – Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie

Stáže zagraniczne

1997 – 6-tygodniowy staż w Karolinska Institute, Sztokholm, Szwecja (tematyka: radioterapia, diagnostyka obrazowa)

1997 – 4-tygodniowy staż na Uniwersytecie Turyńskim, Turyn, Włochy (tematyka: transport substancji przez ludzkie łożysko *in vitro*; program TEMPUS)

2003 – 4-tygodniowy pobyt w Department for Systems Physiology, Medical University Graz, Graz, Austria (tematyka: modelowanie w terapiach pozaustrojowego oczyszczania krwi)

2004 – 6-miesięczny staż w Department for Systems Physiology, Medical University Graz, Graz, Austria (tematyka dotycząca wykorzystania modelowania kompartmentowego w pozaustrojowej terapii wątroby)

2005 – 6-miesięczny staż w Department for Systems Physiology, Medical University Graz, Graz, Austria (tematyka dotycząca modelowania kinetyki bilirubiny podczas pozaustrojowej terapii wątroby).

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 (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311) stanowiącego dzieło opublikowane w całości oraz omówienie celu i osiągniętych wyników

Moim osiągnięciem naukowym, uzyskanym po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiącym znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna określonym w art. 16. ust. 2 pkt 1. Ustawy, będącym dziełem opublikowanym w całości, jest autorska monografia habilitacyjna:

Aleksandra Jung, OCENA WYDAJNOŚCI POZAUSTROJOWEJ TERAPII WĄTROBY Z WYKORZYSTANIEM MODELOWANIA KOMPARTMENTOWEGO, 2017, Wydawnictwo Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica, ISBN 978-83-64506-49-9.

Recenzenci wydawniczy:

Prof. dr hab. inż. Władysław Torbicz, Prof. dr hab. Jacek Waniewski

Istotny wkład pracy habilitacyjnej do nauki w obszarze dyscypliny naukowej „Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna” obejmuje:

- *opracowanie formuły pozwalającej na poprawne obliczanie klirensu substancji związanych z albuminą usuwanych podczas pozaustrojowej terapii wątroby oraz wytypowanie najlepszych markerów oceny efektywności pozaustrojowej terapii wątroby i dawki dostarczonej pacjentowi podczas terapii;*
- *opracowanie i weryfikację trzech modeli matematycznych umożliwiających ilościową ocenę efektów pozaustrojowej terapii wątroby oraz scalenie dwóch z tych modeli, co pozwoliło na potwierdzenie stawianych hipotez dotyczących założeń początkowych i ułatwiło zastosowania kliniczne poprzez zaproponowaną redukcję danych koniecznych do obliczeń;*
- *zbadanie wpływu zmian objętości dystrybucji na wyniki 2-kompartimentowego modelu kinetyki bilirubiny;*
- *wskazanie optymalnego parametru pozwalającego na ocenę dawki dostarczonej podczas pozaustrojowej terapii wątroby na podstawie obliczeń modelowych i ocenę jego przydatności w porównaniu do innych stosowanych wcześniej metod;*
- *opracowanie modeli symulacyjnych umożliwiających przewidywanie efektywności pozaustrojowej terapii wątroby i optymalizację schematu czasowego terapii.*

Szczegółowo wszystkie osiągnięcia są wymienione w Podsumowaniu monografii habilitacyjnej (1).

Wprowadzenie

Ograniczenia z dostępnością organu czy przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu przeszczepu wątroby sprawiają, że w leczeniu pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby ważną rolę odgrywają systemy pozaustrojowej terapii wątroby (PTW) (2). Wielozadaniowość wątroby utrudnia jednak opracowanie systemu w pełni zastępującego wszystkie jej funkcje (3). Stąd rozwój terapii wspomagających obejmuje, z jednej strony, systemy umożliwiające jedynie oczyszczenie krwi z nadmiaru toksyn (PTW), z drugiej, hybrydy mogące zastąpić wszystkie funkcje wątroby („sztuczna wątroba”).

Przełomem w rozwoju technik PTW było opracowanie w latach 90. technik SPAD (ang. *Single Pass Albumin Dialysis*, dializa albuminowa pojedynczego przejścia) oraz MARS (ang. *Molecular Adsorbent Recirculating System*, dializa albuminowa wątroby), często określanych jako dializa albuminowa, ponieważ wymagają stosowania płynu dializacyjnego wzbogaconego o albuminę. Pozwalają one na selektywne usuwanie toksyn, leków i molekuł związanych z albuminą, a także, podobnie jak podczas dializy nerek, na usuwanie substancji rozpuszczalnych w wodzie oraz nadmiarowej wody z organizmu. Nie zastępują jednak wszystkich funkcji wątroby tak jak sztuczna wątroba, ale cechuje je wysoka wydajność i biozgodność (2, 4-6).

Technika SPAD wymaga dodania do płynu dializacyjnego egzogennej albuminy o stężeniu w zakresie od 3,5-4,5%. Konieczna jest jednak wymiana dializatu. W systemie MARS rozwiązano to stosując ciągłą regenerację płynu dializacyjnego przy wykorzystaniu specjalnych adsorberów i rozbudowując system do dwóch obiegów. Najważniejszą składową obiegu pierwotnego jest dializator typu *high-flux* z odcięciem na poziomie 50 kDa. Umożliwia to separację toksyn w krążeniu pozaustrojowym, a większe substancje np. białka pozostają we krwi pacjenta. Obieg wtórny składa się z dializatora niskoprzepływowego typu *low-flux* oraz dwóch różnych adsorberów i wypełniony jest 600 ml dializatu o stężeniu albuminy od 15 do 20%. Różnica stężeń albuminy we krwi pacjenta i w układzie pozaustrojowym pozwala na wychwycenie substancji przez wolną albuminę w obiegu wtórnym. System MARS jest najczęściej stosowanym i prawdopodobnie najlepiej zbadanym do tej pory systemem PTW (4, 5, 7, 8).

Konieczność stosowania egzogennej albuminy, nawet w przypadku gdy możliwa jest jej regeneracja, przyczyniła się do opracowania kolejnej membrany separującej o wyższej przepuszczalności, co pozwoliło na przepływ albuminy własnej pacjenta do obiegu wtórnego i jej bezpośrednie oczyszczenie. Metodę określono jako frakcjonowane oddzielanie osocza i adsorpcja (ang. *The Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis system*, FPAD lub FPSA), a system na niej oparty otrzymał nazwę Prometheus™ (9, 10). Składa się on, podobnie jak system MARS, z dwóch obiegów. Filtr separujący AlbuFlow w obiegu pierwotnym ma wartość progową na poziomie 250 kDa, dzięki temu albumina obecna we krwi pacjenta o masie cząsteczkowej 68 kDa przechodzi przez membranę. Autologiczny roztwór albuminy zostaje oczyszczony z toksyn w obiegu wtórnym dzięki zastosowaniu dwóch adsorberów. Frakcja oczyszczonej albuminy powraca do krwi pacjenta. Dializator FX50 w obiegu pierwotnym umożliwia przede wszystkim usuwanie substancji rozpuszczalnych w wodzie (9, 11, 12).

Zarówno system SPAD, MARS jak i *Prometheus* są rutynowo wykorzystywane w praktyce klinicznej m.in. w leczeniu zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby, ostrej niewydolności wątroby, zaburzeń czynności wątroby albo jej braku po transplantacji, marskości wątroby, czy resekcji wątroby (2, 8, 13, 14). Systemy te są także stosowane w polskich ośrodkach (15, 16). Wykazano wiele korzyści płynących ze stosowania PTW w badaniach nierandomizowanych, takich jak polepszenie parametrów hemodynamicznych i stanu ogólnego pacjentów, w szczególności w zakresie encefalopatii wątrobowej. Liczne opisy przypadków, w których zastosowanie PTW przyniosło wymierne korzyści dla pacjentów oraz wyniki najważniejszych wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem PTW (m. in. RELIEF i HELIOS) w leczeniu przewlekłej zaostrzonej niewydolności wątroby AOCL (ang. *acute-on-chronic liver failure*) i ostrej niewydolności wątroby ALF (ang. *acute liver failure*) opisano szczegółowo w podrozdziale 1.3 monografii (1).

Uzyskane wnioski dotyczące przydatności klinicznej PTW wciąż nie są w pełni jednoznaczne, dlatego badania powinny być kontynuowane. Szczególnie, że na ich ostateczny wynik mogą istotnie wpływać także schematy leczenia z wykorzystaniem PTW i moment rozpoczęcia terapii. Dlatego badania prowadzone w najbliższej przyszłości powinny skupiać się nie tylko na ulepszeniu systemów od strony technicznej, ocenie ich wydajności i właściwej selekcji pacjentów, u których można zastosować systemy PTW, ale także na wyznaczeniu optymalnego momentu rozpoczęcia tej terapii, jej czasu trwania, częstości zabiegów oraz ich intensywności (17), co jest możliwe dzięki symulacjom opartym o zweryfikowane modele matematyczne.

W tym kontekście ilościowy opis efektów terapii jest zatem szczególnie ważny, a pomocnym narzędziem w ocenie wydajności i adekwatności PTW są właśnie modele matematyczne. Należy podkreślić, że dostępne są tylko nieliczne publikacje uwzględniające analizę matematyczną związaną z PTW (18-20).

Uzupełnienie tej luki i zademonstrowanie możliwości aplikacyjnych opracowanych modeli matematycznych, szczególnie w zakresie optymalizacji schematu leczenia, było zasadniczym celem podjętych badań.

Szczegółowe cele pracy obejmowały:

- *dokonanie przeglądu aktualnego stanu wiedzy w badanym zakresie;*
- *analizę statystyczną danych klinicznych obejmującą charakterystykę substancji rozpuszczalnych w wodzie i związanych z albuminą usuwanych podczas PTW, ze szczególnym uwzględnieniem oceny wydajności terapii bazującej na wykorzystaniu opracowanej formuły klirensu;*
- *zaproponowanie optymalnego modelu matematycznego przydatnego w ocenie PTW i jego weryfikację;*
- *ocenę dawki dostarczonej pacjentowi podczas PTW na podstawie wyników opracowanych modeli matematycznych kinetyki bilirubiny, mocznika i kwasów żółciowych;*
- *wskazanie optymalnych parametrów umożliwiających ocenę ilościową terapii na podstawie wyników klinicznych i prowadzonych obliczeń modelowych;*
- *przeprowadzenie symulacji z wykorzystaniem opracowanych modeli, pozwalających na optymalizację terapii opartą o zmiany schematu czasowego terapii;*
- *opracowanie bazy danych przydatnej w ocenie wyników badań klinicznych pozaustrojowej terapii wątroby i umożliwiającej przygotowanie danych do dalszych analiz z wykorzystaniem modeli matematycznych.*

Wybór modeli kompartmentowych jako narzędzia matematycznego wynikał z ich użyteczności w praktyce klinicznej, potwierdzonej licznymi publikacjami, co zostało szczegółowo omówione w podrozdziale 1.4 monografii (1). Dzięki takim modelom dostępna jest informacja, czy dawka dostarczona podczas hemodializy jest adekwatna, tzn. czy wystarczająca ilość substancji została usunięta podczas zabiegu dializy, dzięki czemu nie wzrośnie śmiertelność, ani chorobowość pacjentów oraz czy schemat leczenia jest właściwy.

Dawka dostarczana podczas dializy jest oceniana w tym przypadku na podstawie wielkości mierzalnych, czyli klirensów oraz parametrów szacowanych na podstawie modeli (21-25). Najczęściej stosowane są 1- i 2-kompartментowe modele kinetyki mocznika, omówione w podrozdziale 1.4 monografii (1).

W hemodializie ustalenie odpowiednich standardów i wytycznych zajęto ponad 30 lat. W PTW nie jest możliwe wykorzystanie wprost powyższych doświadczeń. Są one podobne jedynie w przypadku substancji rozpuszczalnych w wodzie, takich jak mocznik, ale odmienne dla pozostałych substancji związanych z albuminą. Oznacza to, że standaryzacja oceny ilościowej podczas PTW jest w początkowej fazie rozwoju, a przedstawione wyniki badań są pionierskie w tej dziedzinie. Ponadto, badania wykorzystujące PTW są zdecydowanie mniej liczne, dlatego analizy dotyczące ilościowej oceny dawki dostarczonej podczas terapii są szczególnie cenne.

Opracowanie i wytypowanie odpowiednich parametrów oceny PTW zostało szczegółowo opisane w podrozdziale 1.5 monografii (1). Wykazano, że bezwzględna redukcja stężenia markera przed i po leczeniu, często stosowana w publikacjach do oceny efektywności terapii lub inaczej dawki dostarczonej pacjentowi podczas pojedynczej sesji terapeutycznej, jest mniej miarodajna niż zastosowanie współczynnika redukcji (ang. *reduction ratio, RR*), czyli odniesienie wyników w stosunku do początkowego stężenia, chociaż parametr ten wciąż nie uwzględnia objętości dystrybucji, ani bieżącej generacji substancji (1). W tym celu konieczne jest zastosowanie modelowania matematycznego.

Wydatność usuwania substancji związanych z albuminą, takich jak bilirubina, czy kwasy żółciowe przez pozaustrojowy system terapii oceniano obliczając klirens systemu (ang. *clearance, K* lub *Cl*) zgodnie ze wzorem:

$$Cl = \left(\frac{c_{in} - c_{out}}{c_{in}} \right) \cdot Q_{pl} + \left(\frac{c_{out}}{c_{in}} \right) \cdot Q_{uf} \quad (1)$$

gdzie c_{in} i c_{out} odpowiadają stężeniu substancji we krwi napływającej i wypływającej z systemu, Q_{pl} oznacza przepływ osocza w obiegu pierwotnym, a Q_{uf} ultrafiltrację. Równanie (1) zostało wykorzystane do obliczeń w pracach (20, 26-28). Szczegółowe uzasadnienie dla takiej formuły, negujące zastosowanie w obliczeniach przepływu albuminy w obiegu wtórnym i wskazujące konieczność uwzględnienia czynnika z ultrafiltracją, korygującego występujący w przypadku bilirubiny, kwasów żółciowych i cytokin efekt hemokoncentracji przedstawiono w (1, 29). Mimo, że druga część równania (1) ma taką samą postać jak znane równanie klirensu mocznika, to wynika jednak z innych zjawisk fizyko-chemicznych, co również objaśniono w (1, 29).

Opis kinetyki substancji związanej z albuminą jest odmienny mimo pozornie zbliżonego opisu matematycznego stosowanego w modelu kinetyki mocznika w hemodializie. Inne jest znaczenie kompartmentów i inne są wartości dla identyfikowanych parametrów. Wprawdzie kinetyka bilirubiny i kwasów żółciowych była opisana w kilku pracach, omówionych w podrozdziale 1.4 monografii (1), w których wykorzystywano modele o różnym stopniu złożenia, nie dotyczyły one jednak opisu zmian stężeń substancji obserwowanych podczas PTW. Modele te z reguły były oparte o substancje znakowane ^{14}C , a częste próbkowanie pozwalało na implementację modeli bardziej złożonych niż modele dedykowane dla PTW. Niemniej jednak były one pomocne w weryfikacji wyników otrzymanych dla modelu kinetyki bilirubiny podczas PTW.

Modele matematyczne pozwalające na ocenę adekwatności PTW są unikatowe, co wykazano w podrozdziale 1.4 monografii (1). Dopiero badania będące przedmiotem opisywanego osiągnięcia pozwoliły na ocenę objętości dystrybucji usuwanych substancji, co pozwoliło na ocenę adekwatności terapii (19, 20).

Wyniki badań klinicznych

W prowadzonych badaniach klinicznych, których wyniki były podstawą opracowania modeli matematycznych, wykorzystano dwa, omówione wcześniej, komercyjne systemy PTW: MARS i Prometheus.

W rozdziale 2 monografii (1), a także w publikacjach (26-28, 30) szczegółowo przedstawiono metodykę badań, scharakteryzowano pacjentów i opisano dwa obszerne protokoły badań klinicznych, zatwierdzone przez lokalny Komitet Etyczny Szpitala Uniwersyteckiego w Grazu zgodnie z Deklaracją Helsińską. W trakcie prowadzonych badań klinicznych brałam udział w dyskusjach multidyscyplinarnego zespołu lekarskiego (fizjolog, nefrolog, hepatolog), dotyczących ostatecznej formy protokołów, co pozwoliło między innymi na odpowiednie dobranie czasów pobierania próbek krwi w celu optymalizacji oceny ilościowej z zastosowaniem modelowania matematycznego.

W pierwszym etapie celem badań było porównanie wydajności i efektów terapii prowadzonej z wykorzystaniem systemu MARS i Prometheus, a w drugim ocena wpływu czasu trwania terapii Prometheus na jej efekty oraz ocena wydajności poszczególnych składowych systemu. Wyniki z obu etapów były wykorzystane w modelach kompartmentowych pozwalających na uzyskanie dodatkowych informacji ilościowych.

Najważniejsze wnioski wynikające z przeprowadzonych badań klinicznych, w których wielokrotnie uczestniczyłam, dbając o dopełnienie wytycznych protokołu, analizę statystyczną uzyskanych danych, szacowanie niepewności i ocenę wpływu procedury analitycznej na uzyskane wyniki, omówiono pokrótce poniżej. Szczegółowo są prezentowane w monografii w rozdziale 2 (1) oraz w pracach (26-28, 30).

Ilościowa ocena porównawcza obu systemów na tym etapie polegała na wykorzystaniu współczynnika redukcji oraz formuły klirensu. Dla substancji rozpuszczalnych w wodzie (mocznik, amoniak) była to stosowana wcześniej w hemodializie formuła klirensu, a dla substancji związanych z albuminą (bilirubina, kwasy żółciowe, cytokiny) była to formuła (1), opracowana przeze mnie.

Substancje rozpuszczalne w wodzie

Klirens mocznika nie zmieniał się istotnie statystycznie w trakcie trwania terapii MARS i Prometheus – podobnie jak w hemodializie pozostawał stały podczas trwania terapii. Klirens amoniaku pozostawał stały w czasie dla terapii Prometheus, natomiast zmniejszał się istotnie w czasie dla terapii MARS. Klirens obu substancji był istotnie statystycznie większy dla systemu Prometheus w porównaniu do systemu MARS podczas trwania całej terapii.

Wartość współczynnika redukcji amoniaku była stosunkowo niska w porównaniu do mocznika w obu terapiach (40% vs 59%), przy porównywalnej wartości klirensu amoniaku do klirensu mocznika (141 vs 147 ml/min). Spowodowane to jest prawdopodobnie wysoką produkcją amoniaku podczas terapii w porównaniu do szybkości usuwania. Oznacza to, że współczynnik redukcji amoniaku jest najprawdopodobniej zaniżony, w związku z tym jego zastosowanie jest ograniczone. Amoniak jest zatem mniej stabilnym markerem niż mocznik. Ten ostatni, podobnie jak ma to miejsce w ocenie adekwatności hemodializy, może być wykorzystany do oceny wydajności systemu i terapii.

Substancje związane z albuminą

Pełna ocena wydajności systemu PTW musi obejmować nie tylko ocenę usuwania substancji rozpuszczalnych w wodzie, ale przede wszystkim substancji związanych z albuminą, co jest procesem złożonym i wydajnym tylko podczas PTW. Jako markery terapii

wybrano bilirubinę, oznaczając we krwi jej trzy frakcje, mające różną charakterystykę biochemiczną: bilirubinę całkowitą, bilirubinę sprzężoną i bilirubinę niesprzężoną oraz kwasy żółciowe. Bilirubina jest wydajnie usuwana podczas PTW i jest stosunkowo łatwa do analizy laboratoryjnej. Spełnia zatem kryteria dla dobrego markera, chociaż nie jest bezpośrednio substancją toksyczną, podobnie jak mocznik, który jest najczęściej stosowany do opisu efektów hemodializy (1, 26). Kryteria te odegrały później znaczącą rolę przy wyborze substancji do opisu kinetyki za pomocą modelu matematycznego.

Współczynnik redukcji różnił się istotnie statystycznie między terapią MARS i Prometheus dla bilirubiny całkowitej ($27,7 \pm 1,5\%$ vs $36,7 \pm 1,8\%$), niesprzężonej ($-4,1 \pm 3,1\%$ vs $15,7 \pm 3,9\%$) oraz sprzężonej ($43,3 \pm 1,7\%$ vs $52,3 \pm 2,9\%$). Klirens wszystkich trzech frakcji bilirubiny był istotnie statystycznie większy podczas terapii Prometheus niż MARS dla większości punktów czasowych. Klirens zmieniał się istotnie statystycznie (malał) w czasie dla wszystkich frakcji bilirubiny zarówno dla systemu MARS jak i Prometheus, z wyjątkiem klirensu bilirubiny niesprzężonej dla systemu MARS (zbliżone, bardzo niskie wartości), co wskazuje na wysycanie adsorberów i zmniejszenie wydajności systemu. Dzięki formule (1) możliwe było poprawne wyznaczenie wartości klirensu.

Ocena usuwania kwasów żółciowych podczas PTW obejmowała analizę pierwotnych kwasów żółciowych: kwasu cholowego (ang. *cholic acid* – CA), kwasu chenodeoksycholowego (ang. *chenodeoxycholic acid* – CDCA) oraz całkowitych kwasów żółciowych. Znajomość usuwania poszczególnych frakcji kwasów żółciowych jest ważna dla właściwej oceny poprawy stanu klinicznego pacjenta (1). Analiza statystyczna wykazała brak istotnych różnic dla współczynnika redukcji kwasu chenodeoksycholowego i całkowitych kwasów żółciowych, była natomiast różnica istotna statystycznie dla współczynnika redukcji kwasu cholowego między terapią MARS i Prometheus. Ponadto podczas terapii Prometheus współczynnik redukcji był istotnie statystycznie wyższy dla kwasu cholowego w porównaniu do kwasu chenodeoksycholowego ($p < 0,005$).

Spadek wartości klirensu podczas trwania obu terapii miał charakter znamieny statystycznie ($p < 0,05$) i był spowodowany najprawdopodobniej saturacją adsorberów. Klirens kwasu cholowego był istotnie statystycznie wyższy od klirensu kwasu chenodeoksycholowego na początku terapii ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między terapią MARS i Prometheus dla klirensu żadnego z badanych kwasów żółciowych.

Usuwanie bilirubiny i kwasów żółciowych ma różną wydajność. Tłumaczy to różna stała wiązania tych substancji do albuminy. Kwasy żółciowe są słabiej związane, zatem większa jest frakcja wolna, a usuwanie łatwiejsze (1, 31, 32).

Cytokiny

Cytokiny prozapalne wywierają wpływ na proces zapalny zachodzący w hepatocytach, apoptozę i nekrozę komórek wątrobowych oraz towarzyszące im procesy patologiczne (33). Ich usuwanie podczas PTW powinno mieć zatem korzystny wpływ na stan pacjenta z ostrym zapaleniem wątroby, chociaż wyniki badań nie są w pełni jednoznaczne. W celu rozwiania tych wątpliwości, jak i w celu dokonania jednolitego, kompletnego porównania usuwania substancji mających istotny wpływ na efekt końcowy terapii przez systemy MARS i Prometheus, oznaczono i porównano usuwanie wybranych pięciu cytokin. Częstotliwość pobierania próbek została ograniczona na rzecz ich różnorodności (interleukiny 6 (IL 6), interleukiny 8 (IL 8), interleukiny 10 (IL 10), czynnik TNF- α (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor-*

alfa), rozpuszczalny w wodzie receptor 1 TNF- α (sTNF- α R1, ang. *soluble TNF- α receptor 1*) (27).

Obydwa systemy, MARS i Prometheus pozwalały na uzyskanie mierzalnych klirensów cytokin, tzn. że związki te były efektywnie usuwane podczas sesji terapeutycznych, a przynajmniej podczas pierwszej godziny trwania terapii, dla której był obliczany klirens, podczas gdy ich stężenie nie zmieniało się istotnie statystycznie w czasie. Może to oznaczać ich wysoką produkcję podczas terapii – tzn. cytokiny były najprawdopodobniej usuwane w ilości odpowiadającej ich bieżącej produkcji. Dla wszystkich cytokin klirens był niższy niż dla kwasów żółciowych, a dla większości niższy niż dla bilirubiny. Usuwanie IL 10 było bardziej wydajne podczas terapii Prometheus niż MARS ($p < 0,05$), dla pozostałych cytokin nie potwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Ocena wydajności poszczególnych elementów systemu Prometheus

W badaniach klinicznych opartych na drugim protokole (dłuższy czas trwania terapii, nawet do 10 godzin, próbki pobierane aż w sześciu miejscach, tylko system Prometheus) oceniono wydajność poszczególnych membran i adsorberów systemu PTW. Szczegółowy opis zamieszczono w podrozdziale 2.3 monografii (1, 30).

Klirens bilirubiny sprzężonej zmniejszał się do około połowy swojej wartości początkowej, bez względu na to czy był rozpatrywany dla układu razem z dializatorem FX50 czy też bez niego. Zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Klirens samego dializatora FX50 był dużo mniejszy – około 15% wartości całkowitego klirensu i nie zmieniał się istotnie statystycznie podczas terapii. Szybki spadek klirensu adsorberów wskazywał na saturację adsorberów w trakcie procesu wychwytywania toksyn. Klirens dla drugiego adsorbera był wyższy niż dla pierwszego, co oznacza że bilirubina sprzężona była wydajniej usuwana przez drugi adsorber.

Istotna dla efektów terapii była informacja, że całkowita szybkość usuwania (iloczyn stężenia na wejściu do systemu i klirensu dla całego systemu) bilirubiny sprzężonej pozostawała znacznie powyżej wartości szybkości jej produkcji w trakcie trwania terapii ($0,33 \pm 0,15$ mg/min na podstawie modelu 2-kompartimentowego (20)), dzięki czemu obserwowano spadek stężenia bilirubiny.

Zarówno klirens, jak i szybkość usuwania bilirubiny sprzężonej i całkowitej obniżały się istotnie statystycznie dla całego systemu, jak i dla adsorberów podczas PTW (30). Oznacza to, że w przypadku wydłużania czasu trwania pojedynczej sesji zmniejsza się wydajność usuwania substancji związanych z albuminą. W takim przypadku należy wziąć pod uwagę wymianę adsorberów lub zmodyfikować istniejące systemy tak, aby zwiększyć ich wydajność.

Podsumowanie

Analiza opisanych wyników badań klinicznych pozwoliła nie tylko na porównanie systemów MARS i Prometheus oraz ocenę wydajności poszczególnych membran systemu Prometheus, ale pozwoliła także na wytypowanie bilirubiny jako najbardziej optymalnego markera do oceny wydajności stosowanych systemów i efektów terapii. Zalety bilirubiny jako markera opisano w rozdziałach 2 i 3 monografii (1).

Opisane badania kliniczne dotyczące porównania wydajności systemów MARS i Prometheus są wyjątkowe. Na podobną skalę, jeśli chodzi o liczbę pacjentów i sposób próbkowania, zajmował się jedynie tego typu analizą porównawczą zespół z Leuven, Belgia. Było to jednak badania retrospektywne. Uzyskane wyniki były podobne lub wyższe, ponieważ klirens był obliczany na podstawie wartości przepływu w obiegu wtórnym zamiast

przepływu osocza (29, 34-36). W innych badaniach klinicznych badano tylko całkowite kwasy żółciowe i nie badano ich frakcji (6, 36, 37).

Szczegółowa dyskusja uzyskanych wyników i obserwowanych zjawisk została przedstawiona w rozdziale 2 monografii (1).

Zaprezentowana analiza statystyczna wyników badań klinicznych i opracowanie formuły klirensu były dopiero wstępem do dalszych badań. Bezpośredni udział w badaniach klinicznych, w szczególności obecność przy łóżku chorego i obserwacja jego stanu klinicznego, pozwolił mi nie tylko na zapoznanie się ze specyfiką prowadzonej terapii, ale także na ocenę stabilności stanu pacjenta, co było potem pomocne podczas oceny poprawności procedury identyfikacji parametrów i ułatwiło interpretację wyników modelu matematycznego.

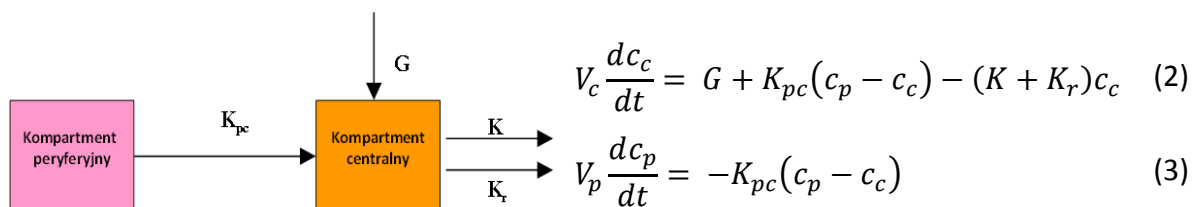
Moim największym osiągnięciem naukowym, stanowiącym pionierski, nowatorski i istotny wkład w zastosowaniu metod modelowania matematycznego w rozwoju pozaustrojowej terapii wątroby i jej badaniach klinicznych (parafrazując jednego z Recenzentów monografii habilitacyjnej) jest opracowanie trzech modeli kompartmentowych opisujących kinetykę usuwania bilirubiny sprzężonej, mocznika i kwasów żółciowych oraz powiązanie modelu bilirubiny sprzężonej i mocznika, opartych o wyniki badań klinicznych.

Opracowanie optymalnego modelu kompartmentowego przydatnego w ocenie ilościowej PTW przebiegało w kilku etapach i ostatecznie pozwoliło na ocenę dawki dostarczonej pacjentowi podczas PTW, a także na symulację wpływu wybranych parametrów na efektywność usuwania substancji podczas PTW oraz analizę wpływu różnych schematów czasowych na wydajność terapii (1).

Opracowanie pierwszego modelu kompartmentowego stanowiło duże wyzwanie ze względu na niestabilność pacjentów, której efektem był rozrzut wyników klinicznych. Z czasem grupa pacjentów powiększała się, umożliwiając zaobserwowanie cech charakterystycznych dla PTW i pewnych analogii do modeli stosowanych w hemodializie. Powiększanie się grupy pacjentów przyczyniło się także do opracowania bazy danych DELSA.

2-kompartментowy model kinetyki bilirubiny sprzężonej podczas PTW

Kinetyka bilirubiny sprzężonej w trakcie PTW została opisana z zastosowaniem modelu 2-kompartментowego, zaprezentowanego wraz z równaniami bilansu na Rys. 1, a szczegółowo opisanego w podrozdziale 3.1 monografii (1).



Rys. 1. Schemat 2-kompartментowego modelu opisującego kinetykę bilirubiny sprzężonej oraz równania bilansu dla obu kompartmentów, V_c – objętość kompartmentu centralnego [l], V_p – objętość kompartmentu peryferyjnego [l], c_c – stężenie w kompartmentcie centralnym [mg/dl], c_p – stężenie w kompartmentcie peryferyjnym [mg/dl], G – generacja [mg/min], K_{pc} – klirens międzykompartmentowy [ml/min], K – klirens pozaustrojowy [ml/min], K_r – klirens resztkowy [ml/min]

Istotne założenia modelu obejmują zdefiniowanie warunków początkowych dla momentu czasowego $t=0$, czyli rozpoczęcia terapii. Stężenie bilirubiny było mierzone w kompartmentie centralnym dla każdej sesji terapeutycznej, a stężenie w kompartmentie peryferyjnym zostało założone jako będące w równowadze ($c_c(0) = c_p(0)$) – bezpośredni pomiar u pacjentów nie był możliwy). Zastosowanie modelu 2-kompartamentowego możliwe było dzięki odpowiedniej liczbie próbek krwi i konieczne ze względu na wysokie wartości współczynnika odbicia obserwowane zaraz po zakończeniu każdej sesji.

Wyniki uzyskane dla całkowitej objętości dystrybucji wyniosły około 10 litrów, przy czym 30% tej objętości stanowił kompartment centralny, która to wartość jest porównywalna z objętością osocza w organizmie ludzkim. Objętość kompartmentu peryferyjnego była jednak niższa niż oczekiwano. Wy tłumaczenie tego faktu stało się możliwe później, dzięki opracowaniu modelu kinetyki mocznika podczas PTW i powiązaniu go z modelem bilirubiny (1, 19).

Uzyskane wyniki dla objętości osocza korespondują dobrze z wynikami uzyskanymi dla modelu 3-kompartamentowego kinetyki bilirubiny opracowanego przez Berka (38). Średnia wartość szybkości produkcji bilirubiny uzyskana w badaniach własnych wyniosła $0,33 \pm 0,15$ mg/min i mieściła się w zakresie wartości uzyskanych dla pacjentów ze zwiększoną hemolizą ($0,31-1,15$ mg/min) (38). W trakcie kolejnych sesji, w przeciwieństwie do hemodializy, zaobserwowano spadek szybkości generacji bilirubiny sprzężonej.

Wykazano, że analiza dawki dostarczonej pacjentowi podczas PTW, oparta o współczynnik usuwania masy FMR (ang. *fractional mass removal*) i obliczenia oparte o model 2-kompartamentowy, zgodnie ze wzorem:

$$FMR = \frac{\int K(t)c_b(t)dt}{c_b(0)V_t} \cdot 100\% \quad (4)$$

gdzie $K(t)$ – pozaustrojowy klirens bilirubiny sprzężonej [ml/min], c_b – stężenie bilirubiny sprzężonej w funkcji czasu, stanowiące najlepsze dopasowanie do dyskretnych wartości wyników klinicznych [mg/dl], $c_b(0)$ – początkowe stężenie bilirubiny sprzężonej [mg/dl], V_t – całkowita objętość dystrybucji bilirubiny sprzężonej uzyskana na podstawie modelu [ml], jest dokładniejsza niż analiza oparta o współczynnik redukcji RR.

Weryfikacja

Weryfikacja modelu ma duże znaczenie praktycznie i potwierdza poprawność jego opracowania. Dlatego 2-kompartamentowy model kinetyki bilirubiny został zweryfikowany na niezależnej grupie pacjentów (15 sesji terapeutycznych). Wyniki parametrów modelu uzyskane dla drugiej grupy klinicznej były zgodne w granicach niepewności z wynikami uzyskanymi dla pierwszej grupy, przy czym wartości średnie były niższe w przypadku objętości dystrybucji i wyższe dla klirensu międzykompartamentowego oraz szybkości produkcji bilirubiny. Wartości średnie współczynnika usuwania masy FMR, masa usuniętej bilirubiny oraz współczynnik redukcji RR były wyższe dla drugiej grupy klinicznej w porównaniu do pierwszej, ale mieszczą się w granicach niepewności. W tym przypadku efekt ten był spodziewany, ponieważ zarówno szybkość generacji bilirubiny, jak i czas trwania terapii w weryfikacyjnej grupie pacjentów miały wyższe wartości.

Uzyskane wyniki potwierdziły użyteczność i poprawność zapostulowanego modelu opisującego kinetykę bilirubiny podczas PTW.

Ocena wpływu zmian objętości dystrybucji na wyniki modelu

Opisywany model 2-kompartментowy był wykorzystywany w praktyce przy założeniu stałej w czasie objętości dystrybucji bilirubiny, biorąc pod uwagę niewielki lub zerowy poziom ultrafiltracji. Dysponując wynikami dotyczącymi wartości ultrafiltracji dla obu opisywanych grup pacjentów sprawdzono poprawność tego założenia porównując wyniki modeli dla stałej i zmiennej objętości. W modelu o zmiennej objętości przyjęto, że całkowita objętość dystrybucji bilirubiny zmienia się w sposób liniowy z czasem (39). Szczegóły opisano w monografii w podrozdziale 3.3 (1).

Względna różnica pomiędzy średnimi wartościami objętości uzyskanymi dla modeli o stałej i zmiennej objętości (5,1% i 6,4% odpowiednio dla I i II grupy klinicznej) była niższa niż rozrzut wyników dla sesji prowadzonych dla tego samego pacjenta (>5%), co oznacza, że zastosowanie modelu o stałej objętości jest wystarczające na tym etapie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy parametrami (klirens bilirubiny sprzężonej między kompartmentami K_{pc} , szybkość produkcji bilirubiny sprzężonej G , średnia objętość całkowita V_t) dla modeli ze stałą i zmienną objętością potwierdzając słuszność wykorzystania modelu ze stałą objętością w ocenie ilościowej PTW, przy założeniu jednak, że ultrafiltracja nie przekracza wartości testowanych w przedstawionych obliczeniach (1, 40).

Ponadto, model ze stałą objętością jest wydajniejszy obliczeniowo.

Model symulacyjny

Opracowanie modelu matematycznego kinetyki bilirubiny i jego weryfikacja w oparciu o dane kliniczne, pozwoliło nie tylko na oszacowanie dawki dostarczonej podczas PTW, ale umożliwiło także przeprowadzenie symulacji dla różnych warunków opisujących działanie systemu (klirens, czas trwania terapii), jak i charakterystycznych dla stanu pacjenta (stężenie początkowe, szybkość generacji, objętość dystrybucji, przekaz między kompartmentami). Dzięki modelowi symulacyjnemu można było zbadać, jaki wpływ mają zmiany parametrów modelu na efekty terapii. W szczególności, w jakich warunkach niedoszacowanie bieżącej generacji ma istotny wpływ na końcową ocenę dawki dostarczonej podczas terapii (1, 41).

Symulacje przeprowadzono dla uśrednionych parametrów modelu 2-kompartментowego tj. objętości kompartmentu centralnego i peryferyjnego, klirensu bilirubiny sprzężonej między kompartmentami oraz uśrednionego klirensu terapeutycznego. Parametrami wejściowymi modelu symulującego wpływ szybkości produkcji bilirubiny sprzężonej na efektywność usuwania podczas terapii były: początkowa wartość stężenia bilirubiny sprzężonej c_0 [mg/dl], szybkość produkcji bilirubiny sprzężonej G [mg/dl] oraz czas trwania terapii t [h].

W najczęściej spotykanych warunkach klinicznych współczynnik redukcji RR zaniża wartość dostarczonej pacjentowi dawki terapeutycznej w stosunku do współczynnika usuwania masy FMR. Im dłuższa terapia i wyższa szybkość produkcji bilirubiny, tym większe zaniżenie wartości dawki terapeutycznej wyrażonej jako RR.

W praktyce klinicznej możliwość wydłużenia terapii ma istotne znaczenie, należy jednak wtedy zwrócić szczególną uwagę na ilościową ocenę wyników, ponieważ RR może stanowić pierwsze przybliżenie oszacowania dawki tylko w określonych przypadkach.

Optymalny schemat czasowy terapii

Kolejnym istotnym zagadnieniem związanym z PTW jest optymalny schemat czasowy poszczególnych sesji terapeutycznych i terapii jako całości, ponieważ od tego zależy efektywność leczenia i dawka dostarczona pacjentowi.

Na ogół pojedyncza sesja trwa około 6 godzin, a kompletna terapia to kilka sesji przeprowadzonych w kolejnych dniach. W badaniach potwierdzono, że im dłuższa terapia (w zakresie 6-10 godzin), tym wyższa dostarczona dawka terapeutyczna.

W warunkach klinicznych stężenie początkowe mierzone przed każdą kolejną sesją maleje na ogół w czasie, są jednak wyjątki. Na podstawie niewielkiej grupy pacjentów trudno jest wysnuć ogólne wnioski, dlatego przeprowadzono symulacje dla zdefiniowanych i realnych klinicznie warunków brzegowych w oparciu o 2-kompartmentowy model kinetyki bilirubiny sprzężonej. Parametrami wejściowymi modelu symulującego wpływ różnych schematów czasowych na efektywność usuwania bilirubiny sprzężonej podczas terapii były: początkowa wartość stężenia bilirubiny sprzężonej c_0 [mg/dl], szybkość produkcji bilirubiny sprzężonej G [mg/min], czas trwania terapii t [h], częstość terapii, ilość sesji oraz nachylenie prostej opisującej spadek klirensu pozaustrojowego w czasie.

W przypadku terapii prowadzonej codziennie, stężenie początkowe dla kolejnych sesji maleje w czasie, potwierdzając obserwacje kliniczne. Jeśli terapia prowadzona jest co drugi dzień, to znacznie trudniej jest uzyskać spadek stężenia substancji, przy czym stabilizacja poziomu stężenia jest szybsza dla dłuższych, 10-godzinnych terapii. Oznacza to, że terapię najlepiej prowadzić codziennie, jeśli jednak nie jest to możliwe powinna zostać ona wydłużona na tyle, na ile pozwala stan kliniczny pacjenta.

Wartość stężenia początkowego w kolejnych sesjach zmienia się w zależności od wartości i charakterystyki klirensu bilirubiny. Klirens zmienny o tej samej wartości początkowej jak klirens stały jest mniej efektywny. Im dłuższa terapia, tym jest to bardziej zauważalne - średnio stężenie dla klirensu stałego malało o dodatkowe 5% w porównaniu do klirensu zmiennego.

Wydłużanie sesji do 10 godzin nie jest jednakowo efektywne. Zależy istotnie od warunków początkowych, stabilności klirensu w czasie oraz jego wartości początkowej.

Duży wpływ na wyniki terapii ma szybkość produkcji bilirubiny sprzężonej – im bardziej G zmniejsza się w czasie podczas kolejnych sesji i im dłużej trwa terapia, tym szybciej stężenie bilirubiny wraca do zakresu wartości początkowych (przed terapią) lub od nich niższych.

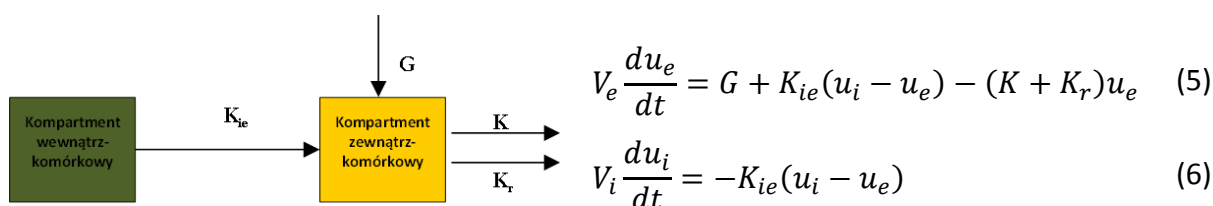
Istotną informacją praktyczną wynikającą z przeprowadzonych symulacji jest to, że wydłużanie terapii jest efektywne tylko w skończonym zakresie. Czas trwania terapii rzędu 10 godzin wydaje się stanowić ten limit. Jeśli początkowa wartość klirensu jest wysoka, powyżej 20 ml/min, wydłużanie terapii jest efektywne. Jeśli jednak wartość początkowa jest niska i klirens maleje w czasie, lepiej przeprowadzić 5 sesji 6 godzinnych niż 4 sesje 10 godzinne. W warunkach klinicznych można ten problem rozwiązać wyznaczając klirens w pierwszym dniu terapii. Jeśli jest on stabilny i ma wysoką wartość początkową, stężenie początkowe jest również wysokie, a pacjent nie ma problemów z krzepliwością, można wydłużyć terapię. Opracowany model pozwala nie tylko na zaobserwowanie wpływu zmienności klirensu, czasu trwania terapii, schematu kolejności sesji czy zmienności G na wartość dawki dostarczonej pacjentowi podczas terapii, ale także może być wykorzystany dla parametrów wejściowych charakterystycznych dla danego pacjenta, pozwalając w ten sposób na optymalizację i indywidualizację warunków prowadzonej terapii.

Szczególne korzyści wynikające z zastosowania modelu 2-kompartimentowego kinetyki bilirubiny:

- nieinwazyjne oszacowanie objętości płynów ustrojowych w przypadku, gdy jest ono niemożliwe w oparciu o obliczenia antropometryczne u pacjentów nieprzytomnych, co z kolei umożliwi ocenę szybkości produkcji bilirubiny;
- dokładna ocena ilościowa terapii z wykorzystaniem FMR;
- potwierdzenie dużego znaczenia bieżącej produkcji bilirubiny w ocenie dawki terapeutycznej i dzięki temu dokładniejsza ocena ilościowa terapii;
- obserwacja zmian generacji substancji między sesjami, co pozwala na dodatkową ocenę czy pacjent jest już w stanie stabilnym (pacjenci poddawani PTW na ogół są w stanie niestabilnym, co oznacza, że generacja zmienia się między sesjami);
- możliwość wykorzystania modelu do symulacji umożliwiających indywidualizację i optymalizację terapii.

2-kompartimentowy model kinetyki mocznika podczas PTW

Dla pełnej oceny wydajności PTW ważna jest także ocena usuwania substancji rozpuszczalnych w wodzie, dla których reprezentatywny jest mocznik. Jest to substancja bardzo dobrze poznana i opisana w procesie hemodializy, co pozwoliło na dodatkową weryfikację uzyskanych wyników. Dlatego kolejnym modelem przeznaczonym do opisu kinetyki substancji podczas PTW był 2-kompartimentowy model kinetyki mocznika, zaprezentowany wraz z równaniami bilansu na Rys. 2, a szczegółowo opisany w rozdziale 5 monografii (1).



Rys. 2. Schemat 2-kompartimentowego modelu opisującego kinetykę mocznika oraz równania bilansu dla obu kompartmentów, V_e – objętość kompartmentu zewnątrzkomórkowego [l], V_i – objętość kompartmentu wewnątrzkomórkowego [l], u_e – stężenie w kompartmentie zewnątrzkomórkowym [mg/dl], u_i – stężenie w kompartmentie wewnątrzkomórkowym [mg/dl], G – szybkość produkcji [mg/min], K_{ie} – klirens międzykompartimentowy [ml/min], K – klirens pozaustrojowy [ml/min], K_r – klirens rezydualny [ml/min]

Uzyskana na podstawie modelu całkowita objętość dystrybucji mocznika (45 l), wyrażona jako frakcja masy ciała pacjenta wyniosła średnio $60 \pm 7\%$. Wartość ta jest dość wysoka w porównaniu do wyników uzyskiwanych dla pacjentów poddawanych hemodializie i będących w zakresie 43–55% (42, 43), co można jednak tłumaczyć rozszerzeniem naczyń krwionośnych.

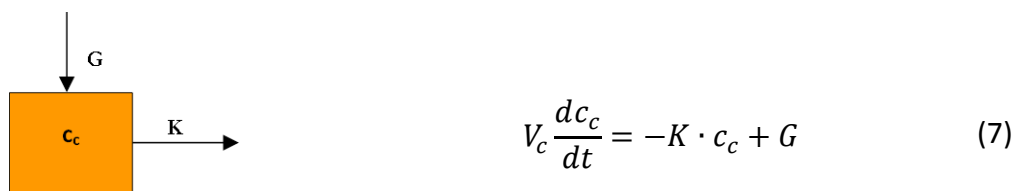
Średni klirens mocznika między kompartmentami wynosił 790 ± 410 ml/min, co jest porównywalne z wartościami typowymi dla pacjentów z niewydolnością nerek, na poziomie 800 ml/min (44). Podobnie jak dla bilirubiny, oceniono średnią generację mocznika podczas PTW (16,8 mg/min), co jest porównywalne z wynikami dla pacjentów poddawanych hemodializie (15 mg/min) (45).

Generacja mocznika podczas PTW jest zmienna, podobnie jak w przypadku bilirubiny, podczas gdy jest to parametr praktycznie stały dla pacjentów hemodializowanych.

Z jednej strony istnieje więc analogia między modelem kinetyki mocznika wykorzystywanym w hemodializie i PTW, dotycząca konstrukcji modelu, stosowanych parametrów i ich znaczenia. Z drugiej zaś strony obserwujemy większą zmienność parametrów wyjściowych modelu, a także w niektórych przypadkach wyższe ich wartości, co wynika głównie z niestabilności i ogólnego ciężkiego stanu klinicznego pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby przebywających z reguły na oddziale intensywnej terapii w porównaniu do większości hemodializowanych pacjentów.

1-kompartментowy model kinetyki pierwotnych kwasów żółciowych podczas PTW

Kinetyka pierwotnych kwasów żółciowych w trakcie PTW została opisana z zastosowaniem modelu 1-kompartmentowego (Rys. 3), w którym eliminacja została wyrażona poprzez klirens osocza a szybkość produkcji jest związana odpowiednio z syntezą kwasu cholowego i chenodeoksycholowego (1). Model ten stanowi duże uproszczenie opisu kinetyki kwasów żółciowych ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych. Optymalne byłoby zastosowanie modelu 3-kompartmentowego (46), co nie było jednak możliwe ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych. Model ten nie opisuje więc metabolizmu kwasów żółciowych w organizmie, ale jest pomocny w ocenie ich usuwania podczas PTW.



Rys. 3. Schemat 1-kompartmentowego modelu opisującego kinetykę kwasów żółciowych oraz równanie bilansu, V_c – objętość kompartmentu [l], K – klirens kwasów żółciowych [ml/min], c_c – stężenie kwasów żółciowych w kompartmentcie [$\mu\text{mol/l}$], G – szybkość produkcji kwasów żółciowych [$\mu\text{mol/min}$]

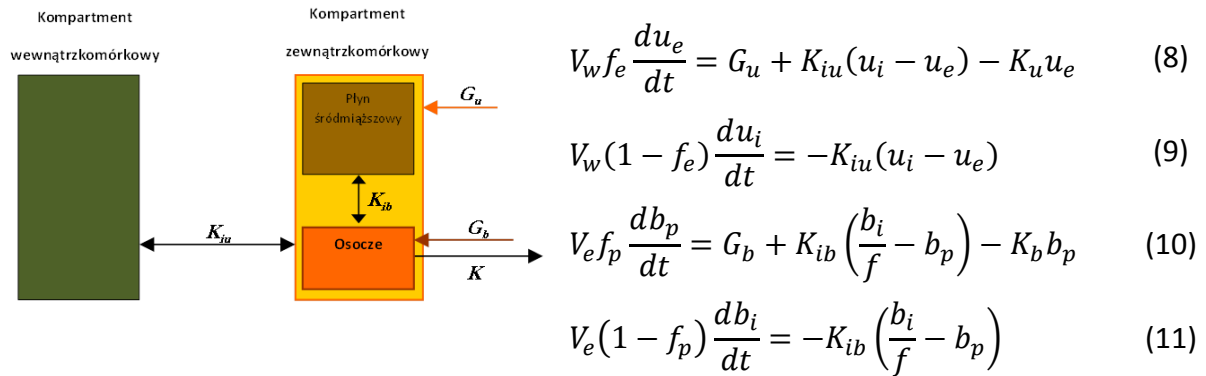
Oszacowana średnia produkcja kwasu chenodeoksycholowego była większa niż średnia produkcja kwasu cholowego, co jest najprawdopodobniej związane z zaburzeniami syntezy obu kwasów. Wyniki modelu potwierdziły zatem wcześniej stawiane hipotezy, że podczas niewydolności wątroby tzw. alternatywna „kwasowa” ścieżka odgrywa dominującą rolę, w rezultacie czego synteza kwasu chenodeoksycholowego jest większa, a z kolei interleukiny $\text{IL1}\beta$ powodują, że obniża się synteza kwasu cholowego (47, 48).

Synteza kwasu chenodeoksycholowego w prowadzonych badaniach pozostawała na podobnym poziomie lub była wyższa w porównaniu do zdrowych osobników (0,26-0,29 $\mu\text{mol/min}$) (49, 50), a synteza kwasu cholowego była w stosunku do nich obniżona (0,42 – 0,55 $\mu\text{mol/min}$) (49-51), co także potwierdza wcześniejsze spostrzeżenia.

Podobnie jak w przypadku bilirubiny, zastosowanie współczynnika redukcji RR do oceny dawki dostarczonej podczas PTW, zaniża ją, ponieważ nie uwzględnia bieżącej produkcji kwasów żółciowych, co potwierdziły obliczenia z wykorzystaniem opisanego modelu i co stanowi kolejny ważny wkład do oceny ilościowej efektów prowadzonej PTW.

Zunifikowany model kinetyki bilirubiny sprzężonej i mocznika podczas PTW

W ostatnim etapie prowadzonych badań podjęto próbę powiązania kinetyki bilirubiny i mocznika w celu znalezienia relacji między nimi, co ułatwiłoby i uprościło ocenę dawki dostarczonej podczas PTW. Powiązanie tych modeli miało także na celu sprawdzenie poprawności założenia o równości stężenia początkowego bilirubiny sprzężonej w kompartmentcie centralnym i peryferyjnym. W rzeczywistości stężenie początkowe bilirubiny w kompartmentcie peryferyjnym oznaczającym płyn śródmiąższowy jest mniejsze od przyjętego we wcześniejszych obliczeniach, co prowadziło do zaniżonej wartości objętości kompartmentu peryferyjnego. Potwierdzenie tej hipotezy poprzez wykonanie bezpośrednich pomiarów stężenia w kompartmentcie peryferyjnym nie było jednak możliwe. Możliwe jest jednak potwierdzenie słuszności zmodyfikowanych założeń dzięki powiązaniu wyników modelu kinetyki bilirubiny sprzężonej i modelu kinetyki mocznika dla tych samych pacjentów leczonych z wykorzystaniem PTW. Oba modele wraz z równaniami bilansu są zaprezentowane na Rys. 4, szczegółowe opisy są przedstawione w rozdziale 6 monografii (1).



Rys. 4. Ujednolicony model kinetyki mocznika i bilirubiny sprzężonej oraz równania bilansu. Całkowita objętość dystrybucji bilirubiny, to jednocześnie kompartment zewnątrzkomórkowy w modelu mocznika. Klirens międzykompartmentowy mocznika i bilirubiny oraz ich generacja i stężenia, zostały oznaczone odpowiednio jako K_{iu} i K_{ib} oraz G_u i G_b , u i b . Indeksy przy stężeniach u_e , u_i , b_i , b_p oznaczają odpowiednio przestrzeń zewnątrzkomórkową, wewnątrzkomórkową, śródmiąższową i osocze. Usuwanie podczas PTW obu substancji, czyli klirens oznaczono jako K (w równaniach odpowiednio K_u i K_b), V_w – całkowita objętość wody, V_e – objętość kompartmentu zewnątrzkomórkowego, f_e , f_p – współczynniki podziału kompartmentów, f – współczynnik stosunku stężeń bilirubiny w obu kompartmentach

Ujednolicenie modelu kinetyki bilirubiny sprzężonej i mocznika w trakcie PTW o stałej objętości polegało na przyjęciu założenia, że V_w – całkowita objętość wody w ustroju [1] jest podzielona na kompartment zewnątrzkomórkowy ($V_e = V_w f_e$) i wewnątrzkomórkowy ($V_i = V_w (1 - f_e)$) z wykorzystaniem współczynnika podziału f_e . Z kolei całkowita objętość dystrybucji bilirubiny, to jednocześnie kompartment zewnątrzkomórkowy w modelu mocznika, podzielona na kompartment centralny (objętość osocza, $V_p = V_e f_p$) i peryferyjny (objętość płynu śródmiąższowego, $V_{is} = V_e (1 - f_p)$) z wykorzystaniem współczynnika podziału f_p . Dodatkowo stosunek stężenia bilirubiny w kompartmentcie peryferyjnym do stężenia w kompartmentcie centralnym zdefiniowano współczynnikiem f . Na podstawie wyników badań klinicznych i literaturowych przyjęto odpowiednie wartości współczynników

a następnie przeprowadzono równolegle identyfikację parametrów 2-kompartimentowego modelu kinetyki mocznika i bilirubiny sprzężonej (19, 20, 44, 52).

Średnia całkowita wartość objętości dystrybucji bilirubiny sprzężonej, wyznaczona w oparciu o 2-kompartimentowy model kinetyki tej substancji uwzględniający założenia korygujące w porównaniu do wcześniej opisanego modelu, wyniosła $14,8 \pm 5,4$ l. Wartość ta nie była istotnie statystycznie różna ($p=0,90$, t-test) od średniej wartości objętości kompartimentu zewnątrzkomórkowego ($15,0 \pm 2,8$ l), wyznaczonej w modelu kinetyki mocznika. Oznacza to poprawność przyjętych założeń i jest zgodne z rzeczywistymi wartościami fizjologicznymi.

Średnia wartość szybkości produkcji bilirubiny była większa i wyniosła $0,45 \pm 0,24$ mg/min – tym samym była bliższa wartościom średnim uzyskanym we wspomnianych już badaniach Berka (38).

Potwierdzenie równości między całkowitą objętością dystrybucji bilirubiny a objętością kompartimentu zewnątrzkomórkowego w modelu kinetyki mocznika ma istotne znaczenie kliniczne. Umożliwia adekwatne szacowanie usuwania substancji rozpuszczalnych w wodzie, jak i związanych z albuminą z wykorzystaniem jednego modelu i przy redukcji pomiarów laboratoryjnych i obliczeń modelowych. Potwierdzeniem tego jest brak różnic istotnych statystycznie między masą bilirubiny usuniętej podczas terapii oszacowanej z wykorzystaniem parametrów modelu kinetyki mocznika, parametrów uśrednionych i informacji specyficznych dla danej sesji ($1,07 \pm 0,48$ g) a masą bilirubiny obliczonej w oparciu o kompletny model kinetyki bilirubiny ($1,02 \pm 0,50$ g).

Jednocześnie, wykorzystanie 2-kompartimentowego modelu kinetyki mocznika uwalnia od problemu związanego z określaniem stężenia bilirubiny w kompartymencie peryferyjnym w momencie rozpoczęcia terapii albo pozwala na jego korektę.

Zaobserwowane i opisane szczegółowo powyżej zależności między kinetyką mocznika i bilirubiny mogą zostać wykorzystane praktycznie. Mianowicie, całkowita objętość dystrybucji bilirubiny może zostać określona w oparciu o analizę kinetyki mocznika. Informacja o objętości jest użyteczna do oszacowania współczynnika usuwania masy bilirubiny sprzężonej i ma istotne znaczenie kliniczne jako miara dostarczonej dawki podczas terapii. Wyniki uzyskane w jednym modelu pozwalają zatem na przewidywanie wartości parametrów wyjściowych uzyskiwanych w innym modelu, redukując w ten sposób procedury obliczeniowe.

Bazy danych do oceny wydajności PTW

Ostatnim, dodatkowym, celem pracy, ale bardzo ważnym z praktycznego punktu widzenia było opracowanie bazy danych przydatnej w wizualizacji graficznej i ocenie wyników badań klinicznych PTW oraz umożliwiającej przygotowanie danych do dalszych analiz z wykorzystaniem modeli matematycznych (53).

Opracowany system bazy danych *DELSA* (ang. *Database for Extracorporeal Liver Support Analysis*, czyli baza danych do analizy pozaustrojowego wspomaganie wątroby) ma za zadanie archiwizowanie danych uzyskanych podczas trwania PTW oraz ich wstępną analizę statystyczną, graficzną, a także umożliwia wyznaczenie podstawowych parametrów ilościowych opisujących wydajność terapii oraz przybliżonej dawki dostarczonej pacjentowi podczas terapii.

System pozwala na katalogowanie danych pacjentów oraz wyników badań klinicznych i laboratoryjnych dla poszczególnych sesji terapeutycznych. Umożliwia wykonanie podstawowych analiz statystycznych oraz wyznaczenie parametrów opisujących dynamikę

usuwania toksyn z organizmu, takich jak klirens (z rozróżnieniem na toksyny związane i nie związane z albuminą oraz ewentualne uwzględnienie ultrafiltracji), współczynnik odbicia oraz współczynnik redukcji dla jednej lub wielu sesji.

DELSA pozwala na ocenę bilansu płynów podczas prowadzonej terapii oraz eksport danych w postaci arkusza kalkulacyjnego lub pliku tekstowego. Możliwe jest także przeliczanie jednostek. System można łatwo rozbudować o dodanie kolejnych parametrów w razie potrzeby.

Podsumowanie i plany na przyszłość związane z PTW

Omówione wyniki badań klinicznych są bardzo cenne i mimo upływu czasu są dalej unikatowe i wykorzystywane są do dalszych analiz, czego dowodem są kolejne doniesienia konferencyjne i publikacje (54, 55), czy publikacja dotycząca modelu kinetyki kwasów żółciowych (manuskrypt w redakcji).

Monografia habilitacyjna zawiera znacznie szerszy materiał niż związane z nią publikacje (19, 20, 26-29), m.in. wyniki symulacji pod kątem analizy optymalnego schematu czasowego terapii, badanie wpływu zmian objętości dystrybucji na wyniki modelu, czy wspomniany model kinetyki kwasów żółciowych. Wyniki te powinny zostać opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym ze względu na ich duże znaczenie praktyczne.

Nowego podejścia i odpowiedniej analizy wymagają wyniki dotyczące bilansu płynów i wpływu zmian stężenia albuminy na efektywność terapii, niepublikowane jeszcze do pory.

Każdy pacjent jest inny i w innym stadium choroby, opracowanie uniwersalnego modelu jest więc trudnym zadaniem, ale za to parametry takiego modelu mogą być pomocne w ocenie stanu pacjenta i podejmowaniu odpowiednich decyzji klinicznych, mimo że stanowią one tylko jeden z wielu czynników opisujących złożoną terapię. Należy pamiętać, że decydujący wpływ na efekt końcowy terapii ma przede wszystkim wiedza, umiejętności i doświadczenie zespołu lekarskiego, ale wiedza techniczna i modele matematyczne mogą mieć znaczący wpływ na efekty leczenia, jeśli tylko współpraca interdyscyplinarna jest owocna.

Kluczowe zagadnienia, którym powinny być w dalszym ciągu poświęcane badania kliniczne to: modyfikacja i modernizacja systemów PTW, właściwa selekcja pacjentów i określenie optymalnego momentu rozpoczęcia terapii oraz wykorzystanie narzędzi matematycznych do dokładnej oceny efektów terapii wspomagającej i właściwego jej zaplanowania, czego podwaliny zostały zaprezentowane w monografii habilitacyjnej (1).

Bez względu, jakie systemy odegrają kluczową rolę w przyszłości, czy systemy niebiologiczne takie jak MARS czy Prometheus, czy systemy biologiczne, to ilościowa ocena wydajności terapii w każdym przypadku jest bardzo istotna, a doświadczenie zdobyte w zakresie szacowania dawki dostarczonej pacjentowi podczas terapii opisane w tej pracy, ma szansę zostać także wykorzystane w przyszłości w ocenie wydajności systemów biologicznych.

Literatura

1. **Jung A.** Ocena wydajności pozaustrojowej terapii wątroby z wykorzystaniem modelowania kompartmentowego. Kraków: Wydawnictwo Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica; 2017.
2. Saliba F, Samuel D. Artificial liver support: a real step forward. *Minerva Med.* 2015;106(1):35-43.
3. Lee SY, Kim HJ, Choi D. Cell sources, liver support systems and liver tissue engineering: alternatives to liver transplantation. *Int J Stem Cells.* 2015;8(1):36-47.
4. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J.* 1993;39(3):M621-5.
5. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology.* 2004;39(5):1408-14.
6. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.* 1999;23(4):319-30.
7. Peszynski P, Klammt S, Peters E, Mitzner S, Stange J, Schmidt R. Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS). *Liver.* 2002;22 Suppl 2:40-2.
8. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hickstein H, Reisinger EC. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J.* 2009;55(5):498-502.
9. Krause A. Prometheus - a new extracorporeal liver support therapy. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J. *Progress in the treatment of liver diseases.* Barcelona: Ars Medica; 2003, 437-43.
10. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs.* 1999;23(1):81-6.
11. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial.* 2006;10(2):132-7.
12. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns MP, et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif.* 2005;23(4):298-302.
13. Gonwa TA. Should MARS and Prometheus be used in patients with liver disease? *Seminars in dialysis.* 2014;27(3):228-31.
14. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology.* 2013;57(3):1153-62.
15. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3079-81.
16. Hydzik P, Gawlikowski T, Ciszowski K, Sullek M. [The clinical experience with MARS and Prometheus procedures]. *Przegl Lek.* 2007;64(4-5):352-4.
17. Rademacher S, Oppert M, Jorres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(5):591-9.
18. Magosso E, Ursino M, Coli L, Baraldi O, Bolondi L, Stefoni S. A modeling study of bilirubin kinetics during Molecular Adsorbent Recirculating System sessions. *Artif Organs.* 2006;30(4):285-300.
19. **Jung A,** Korohoda P, Krisper P, Schneditz D. Relationship between kinetics of albumin-bound bilirubin and water-soluble urea in extracorporeal blood purification. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1200-6.
20. **Jung A,** Krisper P, Haditsch B, Stauber RE, Trauner M, Holzer H, et al. Bilirubin kinetic modeling for quantification of extracorporeal liver support. *Blood Purif.* 2006;24(4):413-22.
21. Di Filippo S, Andrulli S, Manzoni C, Corti M, Locatelli F. On-line assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int.* 1998;54(1):263-7.
22. Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int Suppl.* 1993;40:S28-38.

23. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):285-96.
24. Debowska M, Lindholm B, Waniewski J. Adequacy indices for dialysis in acute renal failure: kinetic modeling. *Artif Organs*. 2010;34(5):412-9.
25. Waniewski J, Debowska M, Lindholm B. Theoretical and numerical analysis of different adequacy indices for hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif*. 2006;24(4):355-66.
26. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, **Jung A**, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol*. 2005;43(3):451-7.
27. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, **Jung A**, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(6):R169.
28. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, Haditsch B, Schneditz D, **Jung A**, et al. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J*. 2007;53(2):187-93.
29. **Jung A**, Krisper P, Schneditz D. Measures of efficiency in extracorporeal liver support systems. *Romanian Journal of Hepatology*. 2006;2(3):55-63.
30. **Jung A**, Krisper P, Zadora M, Haditsch B, Stauber R, Holzer H, et al. Clearance and rate of conjugated bilirubin removal during extracorporeal liver support therapy with FPSA PrometheusTM. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2009; Munich, Germany. IFMBE Proceedings*. 2009; 25: 620–623.
31. Brodersen R. Physical Chemistry of Bilirubin: Binding to Macromolecules and Membranes. In: Heirwegh KPM, Berown SB. *Bilirubin. Chemistry. I*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1982.
32. Roda A, Cappelleri G, Aldini R, Roda E, Barbara L. Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin. *J Lipid Res*. 1982;23(3):490-5.
33. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-76.
34. Evenepoel P, Bammens B, Nevens F, Wilmer A, Vanrenterghem Y. The molecular adsorbent recycling system (MARS) and transmembrane transport of albumin-bound toxins. *Liver Transpl*. 2005;11(7):853-4.
35. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs*. 2006;30(4):276-84.
36. Evenepoel P, Maes B, Wilmer A, Nevens F, Fevery J, Kuypers D, et al. Detoxifying capacity and kinetics of the molecular adsorbent recycling system. Contribution of the different inbuilt filters. *Blood Purif*. 2003;21(3):244-52.
37. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, Schwaighofer H, Stellaard F, Sturm E, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl*. 2004;10(1):107-14.
38. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *J Clin Invest*. 1969;48(11):2176-90.
39. Grandi F, Avanzolini G, Cappello A. Analytic solution of the Variable-Volume Double-Pool urea kinetics model applied to parameter estimation in hemodialysis. *Comput Biol Med*. 1995;25(6):505-18.
40. **Jung A**, Krisper P, Schneditz D. Wrażliwość modelu kinetyki bilirubiny na zmiany objętości dystrybucji. *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna: XIX Krajowa Konferencja Naukowa; 14–16 października 2015; Warszawa*.
41. **Jung A**, Krisper P, Schneditz D. Wpływ wybranych parametrów na ocenę efektów pozaustrojowej terapii wątroby. *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna: XVI Krajowa Konferencja Naukowa; 26–29 kwietnia 2010; Warszawa*.

42. Lindley EJ, Chamney PW, Wuepper A, Ingles H, Tattersall JE, Will EJ. A comparison of methods for determining urea distribution volume for routine use in on-line monitoring of haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):211-6.
43. Wuepper A, Tattersall J, Kraemer M, Wilkie M, Edwards L. Determination of urea distribution volume for Kt/V assessed by conductivity monitoring. *Kidney Int*. 2003;64(6):2262-71.
44. Depner T. *Prescribing hemodialysis: A guide to urea modeling*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers; 1991.
45. Leyboldt JK, Jaber BL, Lysaght MJ, McCarthy JT, Moran J. Kinetics and dosing predictions for daily haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(4):769-76.
46. Klapdor R. Further evidence for the superiority of a 3-compartmental model for distribution analyses of i.v. injected bile acids in men: studies in patients with liver diseases. *Acta Hepatogastroenterol*. 1979;26(1):23-5.
47. Axelson M, Sjoval J. Potential bile acid precursors in plasma-possible indicators of biosynthetic pathways to cholic and chenodeoxycholic acids in man. *J Steroid Biochem*. 1990;36(6):631-40.
48. Jahan A, Chiang JY. Cytokine regulation of human sterol 12 α -hydroxylase (CYP8B1) gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(4):G685-95.
49. Sauer P, Rudolph G, Ende R, Senn M, Theilmann L, Otto G, et al. Kinetics of primary bile acids in patients after orthotopic liver transplantation. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(11):979-82.
50. Stellaard F, Sackmann M, Sauerbruch T, Paumgartner G. Simultaneous determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates in human serum using ¹³C-labeled bile acids. *J Lipid Res*. 1984;25(12):1313-9.
51. Hulzebos CV, Renfurum L, Bandsma RH, Verkade HJ, Boer T, Boverhof R, et al. Measurement of parameters of cholic acid kinetics in plasma using a microscale stable isotope dilution technique: application to rodents and humans. *J Lipid Res*. 2001;42(11):1923-9.
52. Ellmerer M, Schaupp L, Brunner GA, Sendlhofer G, Wutte A, Wach P, et al. Measurement of interstitial albumin in human skeletal muscle and adipose tissue by open-flow microperfusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(2):E352-6.
53. **Jung A**, Zadora M. Application of DELSA system for toxins removal estimation during extracorporeal liver therapy. 14th General Assembly of the Polish Society of Medical Physics; 17–21 September 2008; Kraków, Poland.
54. **Jung A**, Krisper P, Korohoda P, Stadlbauer-Köllner V, Stauber R, Schneditz D. Single compartment model for kinetics of bile acids during extracorporeal liver support therapy. *Int J Artif Organs*. 2016;39(7):358.
55. **Jung A**. Sensitivity Analysis of Two-Compartment Model Parameters for Extracorporeal Liver Therapy Purposes. In: Augustyniak P, Maniewski R, Tadeusiewicz R, editors. *Recent Developments and Achievements in Biocybernetics and Biomedical Engineering: Proceedings of the 20th Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering*, Kraków, Poland, September 20-22, 2017. Cham: Springer International Publishing; 2018, 257-63.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

5.1. Opis działalności naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora

W 1991 roku rozpoczęłam studia wyższe na Wydziale Fizyki i Techniki Jądrowej Akademii Górniczo – Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie, na kierunku Fizyka techniczna. Studia ukończyłam w 1996 roku obroną pracy magisterskiej pt. *Opracowanie metodyki wykrywania zakażenia *Helicobacter pylori* przy użyciu mocznika znakowanego ^{14}C dla celów diagnostyki medycznej*, zrealizowanej pod kierunkiem dr hab. Marty Wasilewskiej-Radwańskiej, prof. AGH. W tym samym roku rozpoczęłam studia doktoranckie na Wydziale Fizyki i Techniki Jądrowej Akademii Górniczo – Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie.

Prowadzone przez mnie badania były kontynuacją tematyki pracy magisterskiej i współpracy z Oddziałem Gastrologii, Oddziałem Chirurgii Ogólnej i Oddziałem Medycyny Nuklearnej V Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie. W dalszym ciągu przeprowadzałam testy oddechowe i moczowe z wykorzystaniem mocznika znakowanego ^{14}C , wykrywające zakażenie *Helicobacter pylori*, ale tym razem moja praca badawcza obejmowała nie tylko badania kliniczne. Kolejnym ważnym celem było opracowanie modelu matematycznego, który pozwoliłby na uzyskanie dodatkowych informacji klinicznych. Zaimplementowanie w praktyce opracowanego przez mnie 4-kompartamentowego modelu umożliwiło nieinwazyjną ocenę stopnia zakażenia. Wyniki modelu wykazały dużą zgodność z wynikami prowadzonych równolegle badań histologicznych i bakteriologicznych. Model został także zweryfikowany z uwzględnieniem wyników badań testów oddechowych prowadzonych przez inne grupy badawcze. Moim opiekunem naukowym podczas prowadzonych badań, a następnie promotorem w przewodzie doktorskim była nadal dr hab. Marta Wasilewska-Radwańska, prof. AGH.

W oparciu o wyniki badań uzyskane w ramach doktoratu powstało 5 prac naukowych, które tematycznie można podzielić na trzy grupy:

- związane z opisem metodyki testu oddechowego (**zał. 4 II E poz. 1, 4**),
- związane z opracowanym przeze mnie testem moczowym (**zał. 4 II E poz. 2**),
- związane z zastosowaniem modelu matematycznego dla uzyskania dodatkowych informacji diagnostycznych na podstawie wyników testów oddechowych i moczowych prowadzonych z wykorzystaniem mocznika znakowanego ^{14}C w celu wykrycia zakażenia *Helicobacter pylori* (**zał. 4 II E poz. 3, 5**).

Wyniki prowadzonych badań zostały przedstawione łącznie na 17 konferencjach i sympozjach naukowych krajowych i zagranicznych (**zał. 4 III B poz. 1-24**). Osobiście wygłosiłam 6 referatów (**zał. 4 II L poz. 1-6**).

Do najważniejszych osiągnięć uzyskanych w okresie przed doktoratem należy zaliczyć:

- opracowanie metodyki testu moczowego z wykorzystaniem mocznika znakowanego ^{14}C , pozwalającego na wykorzystanie nieinwazyjnej diagnostyki zakażeń *Helicobacter pylori* także u pacjentów z problemami układu oddechowego;
- oszacowanie wewnętrznego narażenia radiologicznego pacjentów badanych z wykorzystaniem mocznika znakowanego ^{14}C ;
- opracowanie modelu matematycznego wspomagającego diagnostykę zakażeń *Helicobacter pylori* z zastosowaniem mocznika znakowanego ^{14}C o nieinwazyjną ocenę stopnia zakażenia tą bakterią;
- wykazanie zależności pomiędzy stopniem zakażenia a lokalizacją zakażenia *Helicobacter pylori*.

W dniu 2.02.2001 obroniłam z wyróżnieniem pracę doktorską pt. „*Semiempiryczny model kinetyki wydalania mocznika znakowanego ¹⁴C z organizmu pacjentów zakażonych Helicobacter pylori*”.

5.2. Opis działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk technicznych rozpoczęłam pracę na Wydziale Fizyki i Techniki Jądrowej Akademii Górniczo – Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie. Na początku swojej pracy naukowo-badawczej kontynuowałam tematykę rozpoczętą podczas doktoratu i przygotowałam samodzielnie 2 manuskrypty artykułów opartych o wcześniej prowadzone badania (**zał. 4 II A poz. 6**), (**zał. 4 II E poz. 11-13**). Wyniki prezentowałam także na konferencjach naukowych (**zał. 4 III B poz. 25-28**), gdzie osobiście wygłosiłam 3 referaty (**zał. 4 II L poz. 7-9**).

Jednocześnie zajęłam się nową tematyką badawczą we współpracy z Katedrą Patofizjologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (CM UJ) w zakresie analizy matematycznej sygnałów elektrofizjologicznych u szczurów. Celem tych badań było znalezienie zależności pomiędzy aktywnością elektryczną nerwu błędnego u szczurów a rodzajem stymulacji (pobudzenie mechanoreceptorów, chemoreceptorów). Zapisy zmian aktywności elektrycznej nerwu błędnego były analizowane pod kątem znalezienia charakterystycznych częstotliwości dla pojawiających się potencjałów iglicowych z podziałem na grupę szczurów głodzonych, najedzonych, poddanych mechanicznemu rozciąganiu żołądka czy elektrostymulacji. Analizowano także zmiany fali wolnej w przewodzie pokarmowym. W ocenie uzyskanych wyników wykorzystano analizę fourierowską. Wyniki tych badań zaprezentowano w publikacjach (**zał. 4 II A poz. 7,8**), (**zał. 4 II E poz. 14,15**) i na konferencjach (**zał. 4 III B poz. 29-31, 36, 37, 42**).

Moje zainteresowania badawcze począwszy od przygotowania pracy magisterskiej skupiały się na zagadnieniach mających bezpośredni związek z praktyką kliniczną. Moim celem był udział w badaniach aplikacyjnych i wspomaganie pracy lekarzy. Realizowałam to dążenie nie tylko poprzez wykonywanie analiz statystycznych danych uzyskanych podczas badań klinicznych (*np. analiza wyników testów oddechowych z zastosowaniem mocznika znakowanego ¹⁴C*), czy opracowanie nowych metod diagnostycznych (*opracowanie metodyki testu moczowego z zastosowaniem mocznika znakowanego ¹⁴C*), ale przede wszystkim poprzez wykorzystanie narzędzi matematycznych pozwalających na dodatkowe wspomaganie procesu diagnostycznego (*wykorzystanie modelu kompartmentowego w analizie stopnia zakażenia Helicobacter pylori na podstawie wyników testów oddechowych*). Dlatego pomimo interesujących wyników uzyskanych podczas współpracy z Katedrą Patofizjologii CM UJ w zakresie analizy sygnałów elektrofizjologicznych u szczurów, dalej szukałam nowych, interesujących tematów. Poszukiwania te zakończyły się sukcesem dzięki nawiązaniu współpracy z Prof. Danielem Schneditzem z Wydziału Systemów Fizjologicznych Uniwersytetu Medycznego w Grazu, w Austrii. Pojawiła się możliwość odbycia stażu związanego z nowymi badaniami klinicznymi *in vivo*. Miały one na celu porównanie wydajności dwóch systemów stosowanych w pozaustrojowej terapii wątroby: MARS i Prometheus. Dzięki temu, że trafiłam do interdyscyplinarnego zespołu na początku prowadzonych badań miałam szansę zająć się nie tylko analizą danych uzyskanych podczas prowadzonych terapii, ale także uczestniczyć w sesjach terapeutycznych, gromadzić próbki materiału do analiz laboratoryjnych i co bardzo istotne, miałam okazję uczestniczyć w dyskusjach zespołu dotyczących ustalania protokołu badań. Moje zadania sprowadzały się zatem nie tylko do analiz matematycznych otrzymanych wyników, ale także do czynnego

udziału w badaniach. Mogłam obserwować zmieniający się stan kliniczny pacjentów, co pozwoliło mi potem m.in. lepiej interpretować wyniki uzyskane podczas zastosowania modelu matematycznego do opisu kinetyki bilirubiny, mocznika i kwasów żółciowych podczas pozaustrojowej terapii wątroby (PTW). W badaniach tych miałam wiodącą rolę jako bioinżynier. Szczegółowo zagadnienia związane z PTW zostały opisane w punkcie 4 autoreferatu, a także w publikacjach (**zał. 4 II A poz. 1-5**), (**zał. 4 II E poz. 6-10**) i na konferencjach (**zał. 4 III B poz. 32-35, 38-41**), a monografia habilitacyjna pt.: *Ocena wydajności pozaustrojowej terapii wątroby z wykorzystaniem modelowania kompartmentowego* stanowi moje osiągnięcie naukowe po uzyskaniu tytułu doktora. Temat ten jest dla mnie czymś więcej niż tylko kolejnym wykonywanym zajęciem badawczym, jest moją pasją jako połączenie zagadnień fizjologicznych i modeli matematycznych. Możliwość uzyskania dodatkowych informacji diagnostycznych, czy terapeutycznych dzięki analizom matematycznym i ich wdrożenie praktyczne jest niezmiernie satysfakcjonujące. Dlatego pomimo upływu lat od zakończenia badań klinicznych nadal wracam do analizy uzyskanych wtedy wyników doświadczalnych i wciąż znajduję nowe możliwości wykorzystania narzędzi matematycznych w celu uzyskania dodatkowych informacji użytecznych klinicznie. Dowodem tego jest powiązanie modeli kinetyki bilirubiny i mocznika, opublikowane w 2012 roku (**zał. 4 II A poz. 5**), opis modelu kwasów żółciowych opisany w monografii własnej (**zał. 4 I B**) i manuskrypcie (**zał. 4 II A poz. 14**), czy kolejne liczne wystąpienia konferencyjne (**zał. 4 III B poz. 43-45, 47-50, 56, 59, 62, 63, 67**). Ponowne zainteresowanie tematyką PTW wśród lekarzy wskazuje, że będę kontynuować te badania.

W 2008 roku objęłam funkcję Kierownika Pracowni Dozymetrii Promieniowania Niejonizującego i Jonizującego na Wydziale Fizyki i Informatyki Stosowanej AGH, co zapoczątkowało rozwój prac naukowych związanych z zastosowaniem detektorów termoluminescencyjnych. Pomimo pozornie odległej tematyki, jaką jest dozymetria promieniowania jonizującego, w porównaniu do wcześniej prowadzonych badań, klucz do wyboru tematyki badawczej jest zawsze ten sam. Badania aplikacyjne. Zanim jednak można było przejść do tego etapu konieczna była modernizacja pracowni i dopracowanie metodyki pomiarowej.

Na początku nawiązano współpracę z prof. dr n. med. Alicją Hubalewską-Dydejczyk, Pracownia Medycyny Nuklearnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, co zaowocowało opracowaniem fantomu dozymetrycznego i uzyskaniem patentu (**zał. 4 II C poz. 1**), a badania przeprowadzone z wykorzystaniem fantomu zostały zaprezentowane na konferencjach (**zał. 4 III B poz. 53, 55**). Dalsze praktyczne zastosowania detektorów termoluminescencyjnych obejmowały wykorzystanie ich do pomiarów zmian dawek środowiskowych. Przeprowadzono długoterminowe badania w jaskini Wierchowskiej Górnej (**zał. 4 II A poz. 9**), (**zał. 4 III B poz. 54**) oraz na terenie Krakowa (**zał. 4 III B poz. 60**), (**zał. 4 II A poz. 13**). W ostatnich latach prowadzone są jednocześnie prace mające na celu zminimalizowanie niepewności procedury pomiarowej i ocenę wpływu różnych czynników na wyniki pomiarów z wykorzystaniem detektorów termoluminescencyjnych (**zał. 4 II A poz. 10, 15**), (**zał. 4 III B poz. 58, 61**), co pozwoli na ich praktyczne zastosowanie kliniczne w radioterapii. Wstępne badania były prowadzone we współpracy z Zakładem Radioterapii Dzieci i Dorosłych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie m.in. w ramach badań do pracy magisterskiej. Porównano także własności detektorów typu *MCP-Ns* i *MCP-N* w zastosowaniach do detekcji promieniowania beta (**zał. 4 II A poz. 11**) oraz oceniono rozkład dawki wiązki promieniowania X ogniskowanej polikapilarą z wykorzystaniem detektorów termoluminescencyjnych (**zał. 4 III B poz. 66**).

W ostatnim czasie brałam także udział w badaniach dotyczących opisu dynamiki zmian pierwiastków w wybranych organach po podaniu nanocząstek tlenku żelaza szczurom (**zał. 4 III B poz. 64, 65**), (**zał. 4 II A poz. 12**). Uzyskane wyniki będą w dalszym etapie wykorzystane do analizy kinetyki podawanych nanocząstek w organizmie szczurów z wykorzystaniem modelowania matematycznego.

Wymienione badania z zakresu dozymetrii promieniowania jonizującego mają jeszcze jeden związek z prowadzonymi wcześniej badaniami opisu kinetyki wybranych substancji podczas pozaustrojowej terapii wątroby oprócz tego, że stosowane metody były wykorzystywane w praktyce klinicznej. Modele kompartmentowe mogą być wykorzystywane nie tylko do oceny dawki terapeutycznej, ale także do oceny narażenia radiologicznego, jeśli znana jest kinetyka podanego radiofarmaceutyku i jego aktywność początkowa (**zał. 4 III B poz. 52, 57**). Podobnie, modele matematyczne mogą być wykorzystane do opisu kinetyki nanocząstek. Tak więc pomimo różnorodnej tematyki badawczej podejmowanej przeze mnie do tej pory, począwszy od badań diagnostycznych z zastosowaniem radiofarmaceutyków i nanocząstek, poprzez techniki pozaustrojowego oczyszczania krwi, a skończywszy na wykorzystaniu detektorów termoluminescencyjnych w dozymetrii promieniowania jonizującego, można zauważyć wspólny mianownik, którym jest wykorzystanie modeli kompartmentowych do wspomagania oceny diagnostyki i terapii w praktyce klinicznej.

Pomimo, że niektóre z prowadzonych przez mnie badań mają charakter wysokospecjalistyczny i są przydatne relatywnie małej grupie specjalistów i niewiele ośrodków zajmuje się podobnymi badaniami, co może się przekładać na mniejszą ilość cytowań, a gromadzenie danych dla pacjentów mających spełniać wymogi protokołu klinicznego jest z reguły bardzo czasochłonne, to były one bardzo zajmujące i przyniosły mi wiele satysfakcji, szczególnie dzięki możliwości bezpośredniej implementacji uzyskanych wyników badań w praktyce klinicznej.

6. Podsumowanie dorobku naukowego

Mój opublikowany dorobek obejmuje łącznie 33 prace z czego:

- 12 publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (w tym 12 po doktoracie) (**zał. 4 II A poz. 1-12**)
- 17 monografii/publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych i krajowych innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (w tym 12 po doktoracie) (**zał. 4 II E poz. 1-17**)
- **1 monografia habilitacyjna (zał. 4 I B)**
- 2 opracowania zbiorowe (**zał. 4 II F poz. 1-2**)
- 1 patent krajowy (**zał. 4 II C poz. 1**).

Aktualnie 3 manuskrypty są w trakcie przygotowania i ewaluacji (**zał. 4 II A poz. 13-15**).

Moim osiągnięciem technologicznym było opracowanie metodyki testu moczowego z wykorzystaniem mocznika znakowanego ¹⁴C pozwalającego na wykrycie zakażenia *Helicobacter pylori*, w szczególności określenie sposobu pobierania i analizy ilościowej próbek moczu, kalibracja uzyskanych wyników i ich interpretacja oraz określenie wartości aktywności pozwalającej na odróżnienie pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori*

od zdrowych (**zał. 4 II B poz. 2**). Brałam także udział w dopracowaniu metodyki testu oddechowego z wykorzystaniem mocznika znakowanego ^{14}C pozwalającego na wykrycie zakażenia *Helicobacter pylori*, w zakresie optymalizacji schematu czasowego pobieranych próbek wydychanego powietrza, kalibracji uzyskanych wyników i ich interpretacji oraz zastosowaniu modelu kompartmentowego do oceny stopnia zakażenia bakterią (**zał. 4 II B poz. 1**). Badania te były prowadzone na Wydziale Fizyki i Techniki Jądrowej Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie we współpracy z 5 Wojskowym Szpitalem Klinicznym w Krakowie.

Sumaryczny *impact factor* publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania wynosi: **27,854** (po doktoracie, stan na dzień 28.11.2017) (**zał. 4 II A, zał. 4 II G**).

Dodatkowo, sumaryczny *impact factor* doniesień prezentowanych na krajowych i międzynarodowych zjazdach i sympozjach naukowych, publikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej wynosi: **12,283** (po doktoracie, stan na dzień 28.11.2017) (**zał. 4 III B**).

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS):
203, nie uwzględniająca autocytowań: 197 (All Databases, stan na dzień 28.11.2017),
183, nie uwzględniająca autocytowań: 177 (Core Collection, stan na dzień 28.11.2017) (**zał. 4 II H**).

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 5 (All Databases, stan na dzień 28.11.2017), 4 (Core Collection, stan na dzień 28.11.2017) (**zał. 4 II I**).

Kierowałam 1 projektem badawczym finansowanym przez Komitet Badań Naukowych (**zał. 4 II J poz. 1**). Pozostałe prace badawcze były prowadzone w ramach badań statutowych, staży zagranicznych albo w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi i krajowymi.

Wymieniając najważniejsze nagrody za działalność naukową, należy wspomnieć, że przygotowana przeze mnie rozprawa doktorska została wyróżniona uchwałą Rady Wydziału Fizyki i Techniki Jądrowej AGH (**zał. 4 II K poz. 1**), a opracowany przeze mnie model kinetyki bilirubiny podczas pozaustrojowej terapii wątroby został wyróżniony podczas 42. Kongresu ERA – EDTA (**zał. 4 II K poz. 2**). Praktycznie moja działalność została doceniona poprzez zaproszenie edytora witryny internetowej Hemodialysis.com do udzielenia krótkiego wywiadu (**zał. 4 III Q poz. 5**) dotyczącego publikacji (**zał. 4 II A poz. 5**). Ponadto, za działalność naukową i dydaktyczną otrzymałam trzy Nagrody Rektora Akademii Górniczo-Hutniczej im. S. Staszica (**zał. 4 II K poz. 3-4**), (**zał. 4 III D poz. 2**).

Od początku swojej pracy badawczej brałam czynny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych. W sumie uczestniczyłam w 38 konferencjach (**zał. 4 III B poz. 1-67**), podczas których wygłosiłam 23 referaty (w tym 17 po doktoracie) (**zał. 4 II L poz. 1-23**) i zaprezentowałam 15 plakatów. Jak wspomniano, jeden z tych referatów został wyróżniony podczas Kongresu ERA-EDTA (**zał. 4 II L poz. 11**), a trzy inne referaty zostały wygłoszone na zaproszenie (**zał. 4 II L poz. 13, 17, 22**). Podczas 6th International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease został wyróżniony plakat, którego jestem współautorem (**zał. 4 III B poz. 34**). Wygłosiłam także 6 referatów na zaproszenie różnych instytucji (**zał. 4 II L poz. 24-30**).

Poza konferencjami naukowymi, na których prezentowałam swoje osiągnięcia naukowe, uczestniczyłam także w różnych kursach, szkoleniach i seminariach. Najważniejsze z nich są wymienione w załączeniu (**zał. 4 III B poz. 68-85**). Miały one na celu zarówno poszerzenie warsztatu badawczego, jak i zapoznanie się z aktualnym stanem wiedzy w tematyce związanej z prowadzonymi przeze mnie zajęciami dydaktycznymi. Szczególne znaczenie miały kilkudniowe kursy ESTRO, gdzie byłam jednocześnie uczestnikiem i opiekunem grupy studentów, pomagając zrozumieć nowe treści będące poszerzeniem wiedzy nabytej podczas studiów (**zał. 4 III B poz. 74, 79, 81, 82, 84, 85**).

7. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa

W opisie moich osiągnięć zawodowych nie sposób pominąć pełnienia funkcji Koordynatora ds. Kierunku Fizyka Medyczna w latach 2010-2015 w projekcie „Teraz Fizyka. Nowe formy kształcenia bliżej pracodawcy” w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (**zał. 4 III A poz. 1**). Z projektem byłam związana począwszy od etapu przygotowywania wniosku o dofinansowanie. Był to bardzo rozbudowany projekt, co zostało docenione na etapie ewaluacji (1. miejsce w rankingu 196 wniosków złożonych do oceny w 2010 roku) i miało przełożenie na wysokie finansowanie projektu. Do moich zadań należało organizowanie staży, praktyk, wyjazdów studyjnych krajowych oraz zagranicznych, seminariów z pracodawcami, zajęć wyrównawczych, konferencji szkoleniowych i zajęć przy aparaturze specjalistycznej w placówkach diagnostyki i terapii medycznej, a także zakup książek do biblioteki, czy doposażenie pracowni studenckich w nowoczesną aparaturę pomiarową. W projekcie uczestniczyło w sumie ponad 300 studentów Fizyki medycznej (nieco mniej niż połowa wszystkich uczestników projektu). Większość wskaźników oceny projektu została wykonana z nadwyżką – szczególnie efektywnie w przypadku organizacji staży zawodowych studentów Fizyki medycznej (wskaźnik wykonania względem początkowo zakładanej liczby staży: 163%). Dodatkowo część studentów znalazła potem zatrudnienie w miejscach odbywania stażu. Dzięki pełnieniu funkcji koordynatora w tym projekcie nabrałam doświadczenia w zarządzaniu i organizacji oraz poszerzyłam swoje horyzonty zawodowe dzięki współpracy z licznymi instytucjami badawczo-naukowymi, jak i jednostkami służby zdrowia.

W 2012 roku brałam udział w przygotowaniu kolejnego wniosku o dofinansowanie projektu „Fizyka - Twój Wybór, Twoja Przyszłość” w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, którego aplikacja w konkursie również zakończyła się sukcesem (**zał. 4 III A poz. 2**). Był on niejako kontynuacją poprzedniego projektu i obejmował kolejny rocznik studentów, nieuwzględnionych wcześniej.

Oprócz tego brałam czynny udział w jeszcze jednym projekcie Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki pt. „Przygotowanie i realizacja kierunku inżynieria biomedyczna – studia międzywydziałowe”. W szczególności wygłaszałam wykłady nt. kształcenia i praktyk wakacyjnych studentów kierunku Inżynierii biomedycznej oraz z zakresu dozymetrii, a także prezentowałam laboratorium dozymetrii promieniowania jonizującego podczas wizyt studyjnych studentów Inżynierii biomedycznej (**zał. 4 III A poz. 3**).

Niewątpliwie największą wartością dodaną projektu „Teraz Fizyka. Nowe formy kształcenia bliżej pracodawcy” były staże zawodowe. Dzięki nim kilka osób otrzymało propozycję pracy w zawodzie fizyka medycznego w zakładach radioterapii zaraz po

zakończeniu studiów i skorzystało z niej. Staże ułatwiły znacząco znalezienie pracy zgodnej z uzyskanym wykształceniem, co w zawodzie fizyka medycznego nie jest łatwe.

Nadzór merytoryczny nad wykonaniem takich zadań jak staże, wyjazdy naukowe krajowe i zagraniczne czy organizacja zajęć przy aparaturze specjalistycznej pozwolił mi na podjęcie bliższej współpracy z instytucjami zatrudniającymi fizyków medycznych, możliwość sprawdzenia, jakie umiejętności i wiedza są niezbędne studentom w praktyce, co jest bardzo cenne w trakcie modyfikowania i ulepszania programów studiów. Miałam także okazję zaznajomić się z najnowszymi trendami badań naukowych z zakresu fizyki medycznej i tematyki pokrewnej. W praktyce klinicznej widoczny jest bardzo szybki rozwój metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz wykorzystywanej aparatury. Programy dydaktyczne muszą za nim nadążać i uwzględniać wymagania pracodawców. W optymalnym wykorzystaniu nowoczesnej aparatury medycznej niezbędna jest kontrola jakości oraz zapewnienie odpowiednich procedur i protokołów badawczych. Zapewnienie odpowiedniej kontroli jakości w zakresie procedur radioterapeutycznych i diagnostycznych jest aktualnie jednym z moich celów naukowo-badawczych, a z drugiej strony zapewnienie studentom fizyki medycznej, czy inżynierii biomedycznej takiego programu studiów, który przygotowuje ich do pracy w zawodzie jest moim celem dydaktycznym.

Podczas pełnienia funkcji koordynatora kierunku Fizyka medyczna brałam udział w przygotowaniu 4 seminariów z udziałem potencjalnych pracodawców dla studentów kierunku Fizyka medyczna i techniczna oraz 5 „Mini targów kariery”. Pomagałam także w organizacji konferencji *Medical Physics and Engineering 110 years after the Discovery of Polonium and Radium* w 2008 roku w Krakowie i w tym samym roku w organizacji spotkania *20 lat Fizyki medycznej w AGH*. W 2012 roku byłam członkiem Komitetu Organizacyjnego *3. Ogólnopolskiej Konferencji Edukacyjno-Szkoleniowej Inżynieria Biomedyczna – Edukacja OKIBedu*, która odbyła się w Krakowie. A w 2017 roku byłam członkiem Komitetu Organizacyjnego *XX Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering* (zał. 4 III C poz. 1-4).

Za pełnienie w latach 2010-2015 funkcji koordynatora projektu POKL „Teraz Fizyka. Nowe formy kształcenia bliżej pracodawcy” oraz znaczący, twórczy wkład w przygotowanie wniosku projektowego i merytoryczną sprawozdawczość projektu otrzymałam w 2015 roku Nagrodę Dziekana WFiS AGH (zał. 4 III D poz. 1).

Moja współpraca naukowa czy dydaktyczna z różnymi instytucjami przebiegała w ramach badań statutowych albo była objęta porozumieniem o współpracy instytucjonalnej, nie była jednak sformalizowana w ramach projektu z dodatkowym źródłem finansowania. W sumie współpracowałam z 2 ośrodkami zagranicznymi i 10 ośrodkami krajowymi. Szczegółowy wykaz znajduje się w załączniku (zał. 4 III Q poz. 4). W ramach stażu naukowego na Uniwersytecie w Grazu miałam także okazję współpracować z inżynierami z firmy produkującej aparaturę do pozaustrojowej terapii wątroby. Miałam możliwość omówienia analiz wyników klinicznych, między innymi dla skorygowanej formuły klirensu i wyników modelu pod kątem optymalizacji zarówno terapii jak i aparatury.

Od wielu lat działam na rzecz krajowych organizacji i towarzystw naukowych. Od roku 1997 jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej, od 2006 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych, a od 2010 roku jestem także członkiem Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej (zał. 4 III H poz. 1-6). Staram się czynnie uczestniczyć w krajowych i międzynarodowych zjazdach lub konferencjach organizowanych pod patronatem wspomnianych towarzystw, albo ich międzynarodowych odpowiedników. Szczególnie aktywnie działam w ramach Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej. W latach

2003-2006 byłam członkiem Komisji Rewizyjnej Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej, a w latach 2011 i 2015 delegatem Oddziału Krakowskiego na Zebranie Delegatów PTFM w Warszawie. Od roku 2006 do chwili obecnej jestem Vice-Prezesem Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej i uczestniczę w organizacji seminarium środowiskowego z zakresu fizyki medycznej i dozymetrii (**zał. 4 III I poz. 20**). Spotkania te, w zależności od cyklu tematycznego, skierowane były do młodzieży w celu popularyzatorskim, do środowiska fizyków medycznych pracujących w zawodzie w celu integracji oraz poszerzenia i uaktualnienia wiedzy, a także do studentów fizyki medycznej w celu poszerzenia wiedzy zdobywanej podczas studiów i możliwości zetknięcia się z problemami praktycznymi.

Oprócz badań naukowych, zawsze byłam bardzo zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych i praktyk dla studentów.

W sumie przygotowałam i prowadziłam w różnym zakresie zajęcia z 9 przedmiotów: *Dozymetria promieniowania niejonizującego* (1996-obecnie, ćwiczenia laboratoryjne), *Dozymetria promieniowania jonizującego* (1996-obecnie, ćwiczenia laboratoryjne), *Laboratorium medyczne* (2005-2006, ćwiczenia laboratoryjne), *Fizyka ogólna* (1997 – 2008, ćwiczenia laboratoryjne oraz ćwiczenia rachunkowe), *Fizyka medyczna* (2008-obecnie, wykład, ćwiczenia laboratoryjne i ćwiczenia rachunkowe), *Praca dyplomowa* (2010-obecnie, zajęcia seminaryjne), *Wspomaganie komputerowe diagnostyki i terapii medycznej* (2013-obecnie, wykład, ćwiczenia laboratoryjne i ćwiczenia projektowe), *Współczesne metody diagnostyki medycznej z elementami fizyki ciała ludzkiego* (2013 i 2015, wykład), *Propedeutyka nauk medycznych* (2017-obecnie, wykład i seminarium) (**zał. 4 III I poz. 1-5, 7-12, 14, 15**).

Za szczególnie ważne uważam opracowanie od podstaw treści programowych i sylabusów oraz przygotowanie i prowadzenie zajęć w różnych formach z przedmiotów specjalistycznych: *Fizyki medycznej* dla studentów III roku Inżynierii biomedycznej WEAlIB AGH oraz *Fizyki medycznej* dla studentów II roku Studium Doktoranckiego WEAlIB AGH, *Wspomagania komputerowego diagnostyki i terapii medycznej* dla studentów I roku II stopnia Fizyki medycznej WFiS AGH oraz *Współczesnych metod diagnostyki medycznej z elementami fizyki ciała ludzkiego* dla słuchaczy Studium Podyplomowego Przyroda na WFiS AGH.

Ponadto opracowałam i prowadziłam wykłady z zakresu *Dozymetrii promieniowania jonizującego* podczas kursu dla osób ubiegających się o uzyskanie uprawnień inspektora ochrony radiologicznej w pracowniach rtg do 300 keV (2003 i 2005) oraz dla słuchaczy Studium Podyplomowego *Nowoczesne narzędzia diagnostyki medycznej i terapii* prowadzonego wspólnie przez Akademię Górniczo-Hutniczą, Politechnikę Krakowską i Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie (2012) (**zał. 4 III I poz. 6, 13**). Od tego roku prowadzę wykład i seminarium z *Propedeutyki nauk medycznych* dla studentów III roku Fizyki medycznej WFiS AGH oraz wykład z *Propedeutyki nauk medycznych* dla studentów I roku Inżynierii biomedycznej WEAlIB AGH (**zał. 4 III I poz. 14, 15**).

Reasumując, jestem zaangażowana w prowadzenie specjalistycznych zajęć dydaktycznych zarówno dla studentów Inżynierii biomedycznej jak i Fizyki medycznej, starając się, aby na zajęciach prezentować aktualny stan wiedzy w danej dziedzinie i czerpać jak najwięcej z doświadczenia naukowego.

W latach 2003, 2008, 2009 byłam Pełnomocnikiem Dziekana ds. praktyk studenckich dla studentów kierunku Fizyka medyczna WFiS AGH, a w latach 2007-2011 opiekunem praktyk studenckich dla studentów Międzywydziałowej Szkoły Inżynierii Biomedycznej AGH

i Pełnomocnikiem Dziekana ds. praktyk studenckich dla studentów kierunku Inżynieria biomedyczna w roku 2012 (zał. 4 III J poz. 8, 9). Sprawowanie opieki na praktykami studentów Inżynierii biomedycznej było pierwszym takim doświadczeniem, a ja pierwszym opiekunem tych praktyk, co przełożyło się także na przygotowanie publikacji dotyczących zagadnień związanych z praktykami wakacyjnymi studentów kierunku Inżynierii biomedycznej AGH (zał. 4 II E poz. 16, 17). W latach 2011-2015 organizowałam dodatkowe indywidualne zajęcia przy specjalistycznej aparaturze medycznej dla studentów fizyki medycznej w krakowskich ośrodkach klinicznych, organizowałam i monitorowałam 3-miesięczne staże zawodowe dla najlepszych studentów fizyki medycznej w ośrodkach radioterapii i ośrodkach naukowych oraz organizowałam udział w konferencjach szkoleniowych i sprawowałam podczas nich opiekę naukową nad studentami fizyki medycznej (zał. 4 III J poz. 11, 12, 13).

Sprawowałam także funkcje: członka Wydziałowej Komisji Dydaktycznej w latach 2003-2009 oraz członka zespołu ds. przygotowania akredytacji dla kierunku Fizyka medyczna w latach 2011-2013, a od roku 2010 do chwili obecnej jestem członkiem komisji egzaminacyjnej – obrony projektów inżynierskich z zakresu Inżynierii biomedycznej (zał. 4 III I poz. 16, 18, 19).

Do tej pory byłam promotorem 44 i recenzentem 73 dyplomowych prac inżynierskich i magisterskich, aktualnie jestem opiekunem 2 studentów przygotowujących prace dyplomowe (zał. 4 III J poz. 1-4). Ponadto byłam opiekunem projektu naukowego realizowanego przez studenta Studenckiego Koła Naukowego Fizyków Medycznych KERMA, współpracowałam ze studenckim kołem naukowym EMB (Engineering in Medicine and Biology) Students Club Polska i byłam opiekunem indywidualnego toku studiów drugiego stopnia 8 studentów kierunku Fizyka medyczna (WFiS AGH) (zał. 4 III J poz. 5, 6, 7). Od kilku lat pełnię funkcję koordynatora w zakresie współpracy dydaktycznej z Instytutem Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz PAN (zał. 4 III J poz. 10).

Od roku 2008 do chwili obecnej jestem Kierownikiem Pracowni Dozymetrii Promieniowania Niejonizującego i Jonizującego (zał. 4 III I poz. 17). W ramach pełnienia tej funkcji nie tylko sprawuję bieżącą opiekę techniczną, która polega zarówno na przygotowaniu stanowisk do ćwiczeń dla studentów, jak i na zapewnieniu ciągłości pomiarów w ramach prowadzonych projektów badawczych, ale także zadbałam o modernizację pracowni. Nadzorowałam wymianę starej aparatury i zakup nowej, dzięki czemu możliwe było unowocześnienie starych i przygotowanie nowych stanowisk laboratoryjno-badawczych.

Ponadto, w 2002 roku ukończyłam kurs „Pierwsza pomoc przedlekarska” przygotowujący do prowadzenia szkoleń studentów i pracowników Akademii Górniczo-Hutniczej w zakresie pierwszej pomocy przedmedycznej w stanach bezpośredniego zagrożenia życia, a następnie w latach 2003-2006 prowadziłam takie szkolenia dla pracowników (zał. 4 III Q poz. 1).

W latach 2003-2009 prowadziłam stronę internetową Zakładu Fizyki Medycznej, a w latach 2011-2015 byłam odpowiedzialna za promocję kierunku Fizyka medyczna na WFiS AGH poprzez media społecznościowe (zał. 4 III Q poz. 2, 3).

Do tej pory recenzowałam 22 publikacje naukowe dla 4 czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym i 1 skrypt dla studentów (zał. 4 III P poz. 1-5).

