



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

lek. Justyna Janocha-Litwin

**ZMIANY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM
U PACJENTÓW ŻYJĄCYCH Z HIV-
ANALIZA RETROSPEKTYWNA MATERIAŁU
WSS IM. GROMKOWSKIEGO WE WROCLAWIU**

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon

Promotor pomocniczy: dr. n.med. Sylwia Serafińska

Wrocław 2022

Wyrazy wdzięczności pragnę skierować do mojego promotora
prof. dr hab. n.med. Krzysztofa Simona.

Za cierpliwość, cenne rady, wsparcie, wyrozumiałość, życzliwość oraz wiarę we mnie...

„Wiedzę możemy zdobywać od innych, ale mądrości musimy nauczyć się sami”

- Adam Mickiewicz

Dziękuję moim Rodzicom, za poświęcenia i wyrzeczenia na początku mojej edukacji.

„Rodzice mogą tylko udzielić dobrych rad lub skierować na właściwe ścieżki, ale ostateczne ukształtowanie charakteru danej osoby leży w jej własnych rękach” - Anna Frank

Dziękuję również mojemu mężowi Piotrkowi za zrozumienie.

„Twoja praca wypełnia większość Twojego życia, jedynym sposobem, aby osiągnąć satysfakcję jest wiara w to, że wykonujesz dobrą pracę. Jediną drogą do wykonania dobrej pracy jest kochanie tego co się robi. Jeśli tego jeszcze nie znalazłeś- szukaj, nie rezygnuj.

Kiedy poczujesz to w sercu będziesz wiedział, że to znalazłeś” - Steve Jobs

Rozprawę doktorską dedykuję Moim dzieciom: Leonowi i Liwii

„Nie wystarczy dużo wiedzieć, ażeby być mądrym” - Heraklit z Efezu

I. SPIS TREŚCI

I.	Spis treści	3
II.	Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej	4
1.	Justyna Janocha-Litwin, Katarzyna Mariańska, Sylwia Serafińska, Krzysztof Simon. Manganese encephalopathy among ephedron abusers- case report. <i>J. Neuroimaging</i> 2015 Vol. 25 no.5 s. 832-835.....	6
2.	Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk, Sylwia Serafińska, Anna Szymanek- Pasternak, Krzysztof Simon. Analysis of deaths among HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. <i>Medicina</i> 2022 Vol. 58 no.2 art. 270.....	10
3.	Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. Neurological disorders of patients living with HIV hospitalized in Infectious Departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in Poland. <i>Healthcare</i> 2022 Vol.10 no.8 art.1481.....	20
III.	Streszczenie po polsku	31
IV.	Streszczenie po angielsku	34
V.	Wprowadzenie	36
VI.	Material i metody badań	40
VII.	Cel i założenia projektu badawczego	42
VIII.	Wyniki	43
IX.	Wnioski	45
X.	Piśmiennictwo	47
XI.	Załączniki	50
	1. Nota biograficzna.....	50
	2. Dorobek naukowy.....	51
	3. Oświadczenia współautorów prac.....	61

II. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

1. **Justyna Janocha-Litwin**, Katarzyna Mariańska, Sylwia Serafińska, Krzysztof Simon.
Manganese encephalopathy among ephedron abusers- case report.
J. Neuroimaging 2015 Vol. 25 no.5 s. 832-835.
DOI: 10.1111/jon.12173.
IF: 1,625
Pkt. MNiSW/KBN: 20
2. **Justyna Janocha-Litwin**, Aleksander Zińczuk, Sylwia Serafińska, Anna Szymanek- Pasternak, Krzysztof Simon.
Analysis of deaths among HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system.
Medicina 2022 Vol. 58 no.2 art. 270.
DOI:10.3390/medicina58020270.
IF: 2,948
Pkt. MNiSW/KBN: 40
3. **Justyna Janocha-Litwin**, Krzysztof Simon.
Neurological disorders of patients living with HIV hospitalized in Infectious Departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in Poland.
Healthcare 2022 Vol.10 no.8 art.1481.
DOI: 10.3390/healthcare10081481.
IF: 3,160
Pkt. MNiSW/KBN: 40

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl 3 artykułów (jeden jako praca kazuistyczna a dwa jako prace oryginalne) opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed, Journal Citation Reports oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW).

Łączna wartość współczynnika oddziaływania według **Impact Factor List (IF)** dla opisywanego cyklu wynosi **7,733** oraz **100 punktów MNiSW/KBN** według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (na podstawie Komunikatu Ministerstwa Edukacji i Nauki MEiN z dnia 21 grudnia 2021 roku w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji).

Wszystkie artykuły zostały zamieszczone w rozprawie w wersji opublikowanej przez czasopisma.

Manganese Encephalopathy Among Ephedrone Abusers

Justyna Janocha-Litwin, MD, Katarzyna Marianska, PhD, Sylwia Serafinska, PhD, Krzysztof Simon, MD, PhD

From the First Department of Infectious Disease, J. Gromkowski Specialist Regional Hospital in Wrocław, Wrocław, Poland (JJ-L, SS, KS); Department of Neurology, J. Gromkowski Specialist Regional Hospital in Wrocław, Wrocław, Poland (KM); and Faculty of Medicine and Dentistry of the Wrocław Medical University, Department of Infectious Diseases and Hepatology, Wrocław, Poland (SS, KS).

ABSTRACT

Ephedrone encephalopathy is referred to as a group of symptoms of manganese deposition within the central nervous system (CNS), resulting from the abuse of ephedrone (methcathinone), obtained in reaction using the excess amount of manganese-containing oxidants. The diagnosis is based on the contrast-enhanced head MRI findings characteristic for this syndrome, clinical manifestation and history of ephedrone use. The syndrome has been reported in recent years in young people from Eastern Europe and Russia with a history of ephedrone overuse. However, no report has ever been published on ephedrone encephalopathy in Polish patients.

Keywords: Manganese-induced Parkinsonism, HIV infection, Poland.

Acceptance: Received April 8, 2014, and in revised form June 15, 2014. Accepted for publication July 13, 2014.

Correspondence: Address correspondence to Justyna Janocha-Litwin, First Department of Infectious Disease, J. Gromkowski Specialist Regional Hospital in Wrocław, Koszarowa 5, Wrocław 51-149, Poland. E-mail: justynajanocha@o2.pl.

Conflict of Interest: None.

Disclosure: The authors report no conflict of interest.

J Neuroimaging 2015;25:832-835.

DOI: 10.1111/jon.12173

Introduction

The term “ephedrone encephalopathy” was coined by Janusz Sanocki from Lviv and introduced in 2006 at the Meeting of Extrapyramidal Disorder Section of Polish Society of Neurology in Jurata (Poland), where he presented cases of Parkinson’s disease induced by the chronic use of ephedrone. Ephedrone encephalopathy is referred to as a group of symptoms of manganese deposition within the central nervous system (CNS), resulting from the abuse of ephedrone (methcathinone), obtained in a home-made reaction of ephedrine with the excess amount of oxidant–potassium permanganate.

The damage to the nervous system may occur after 6 months of using the manganese-contaminated ephedrone.¹ However, it was shown that the symptoms do not develop in each individual using the home-made ephedrone. This may suggest the combination of environmental and genetic factors (including different polymorphisms) to determine the development of locomotor dysfunction. One of the explanatory hypotheses is based on the studies of protective effect of some variations of ATP13A2 (PARK9) gene.²

The typical symptoms of ephedrone encephalopathy include:

- extrapyramidal disorder:
 - (a) severe Parkinson’s syndrome with the predominant hypokinesia, symmetrical rigidity and loss of balance
 - (b) hypotonic–hyperkinetic syndrome with locomotor coordination disorder
- speech disorder and hypophonia
- gait and postural stability disorder
- muscle hypotonia
- dementia

- tremor
- dystonia
- emotional and behavioural disorders
- no response to L-dopamine/levodopa

The diagnosis is based on typical head MRI findings shown in chronic ephedrone users presenting the abovementioned symptoms. The abnormalities observed in MRI typically include the extensive hyperintense areas in T1-weighted images and hypointense areas in T2-weighted or FLAIR images, situated within the basal ganglia (mainly paleostriatum, substantia nigra, putamen, and caudate nucleus) as well as cerebral peduncle, as a result of manganese accumulation. Clinical symptoms do not resolve after ephedrone withdrawal despite significantly lower lesion severity seen in MRI.

The syndrome was reported in 1990’s in young drug users from Ukraine, Russia, and Estonia.³ Russian authors, Levin et al reported 21 cases of ephedrone encephalopathy.¹ The symptoms of CNS damage developed within 3-14 months of regular intravenous drug use. They observed typical symmetrical hyperintensity areas in T1-weighted MRI images, situated within the basal ganglia, mainly paleostriatum, in 18 patients (86%), due to manganese accumulation. Most patients presented with such extrapyramidal symptoms as parkinsonism, muscle dystonia, tremor, myoclonia, personality disorder, and cognitive impairment.

The other causes of manganese-induced encephalopathy, apart from ephedrone misuse, include: working in manganese mines or welding industry, and insecticide overuse. Similar symptoms can also developed in patients hospitalized due to severe liver failure or individuals on parenteral nutrition.^{4,5}

The typically progressive symptoms presented by the patients can be divided into four categories:

Table 1. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease—Differential Diagnosis based on Clinical Findings

Younger age, below 60 years

Kinetic tremor
Postural instability and gait impairment
Mental retardation
Early speech impairment
Symmetrical symptoms
Nonresponding or poorly responding to levodopa
Abnormal findings in cerebral MRI

Systemic, nonspecific symptoms: headache, cramps, malaise.

1. Neurobehavioural abnormalities: attention deficit, slow thought process (bradyphrenia), emotional lability, sometimes also hallucinations.
2. Parkinsonism: hypokinesia, monotone speech, facial masking, tremor, rigidity, gait and postural balance disorder.
3. Dystonia.

Cersosimo et al⁶ analysed the cases of manganese-induced parkinsonism and identified several characteristics distinguishing this syndrome from the classic Parkinson's disease (Table 1).

The symptoms of manganese encephalopathy do not typically resolve after the exposure cessation. However, the CNS lesions seen in MRI may progressively decrease and eventually resolve.⁷

It should be noted that the symptoms do not develop in all ephedrone users, which can be attributed to the complex onset mechanism of locomotor dysfunction.

However, in patients hospitalized in our department, hypotonia and hyperkinesia were the predominant symptoms, unlike the cases reported previously by other authors.

Material and Methods

We identified several cases of ephedrone encephalopathy among patients hospitalized in the First Department of Infectious Diseases and Department of Neurology, J.Gromkowski Voivodeship Specialist Hospital in Wrocław. Two such cases have been reported in the present paper. These were patients with HIV/HCV coinfection.

Case Report 1

A 19-year-old Caucasian male (Polish) with no significant medical history was admitted as an emergency to the first Department of Infectious Diseases with suspected HIV infection and associated neurological symptoms.

The patient presented with behavioural disorder, memory loss, psychomotor retardation (slowing), drowsiness, speech disorder, as well as gait and postural balance disorder persisting for several months. The anamnesis revealed the 2-year history of cannabis, amphetamine, and ephedrone (intravenous) use. The patient synthesized ephedrone at home from the pseudoephedrine-containing OTC (over-the-counter drugs) tablets Acatar using potassium permanganate. The western blot test confirmed HIV infection. HCV coinfection was also diagnosed. The HBV testing gave negative results: anti-HBc assay was negative, whereas the positive anti-HBs assay showed that

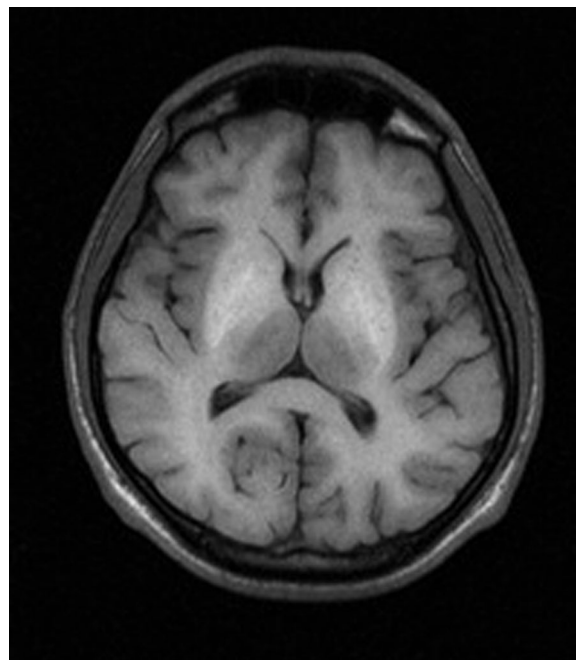


Fig 1. Patient 1: Cerebral MRI scan, T1-weighted images. Hyperintense signal of paleostriatum.

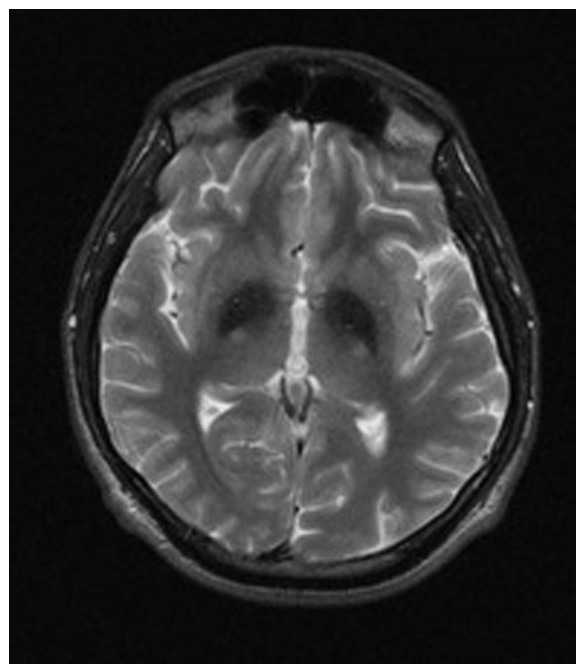


Fig 2. Patient 1: Cerebral MRI scan, T2-weighted images.

the patient was immunized in the past, according to the vaccination schedule.

The CD4 count was 420 cells/qL (reference range: 350-1300) and HIV RNA viraemia was 46989 IU/mL. The A2 stage of HIV infection according to the Classification by the Center for Disease Control and Prevention (CDC) of 1992 was diagnosed, and the combined antiretroviral therapy (cART) based on lamivudine, zidovudine, lopinavir, and

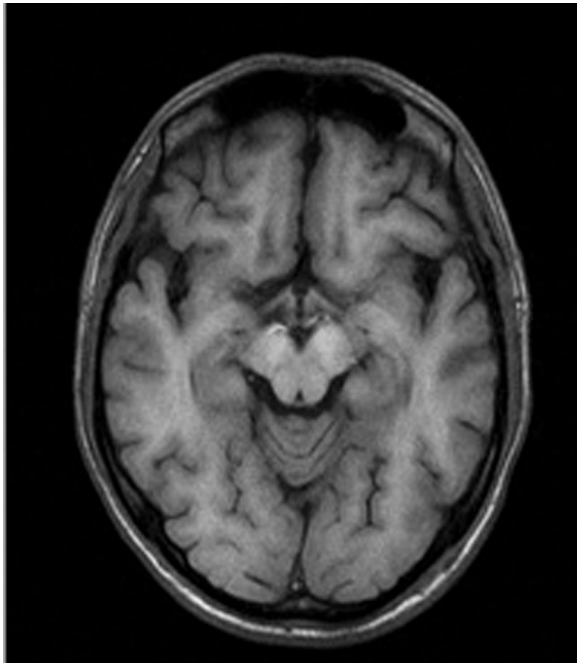


Fig 3. Patient 2: T-1 weighted MRI.

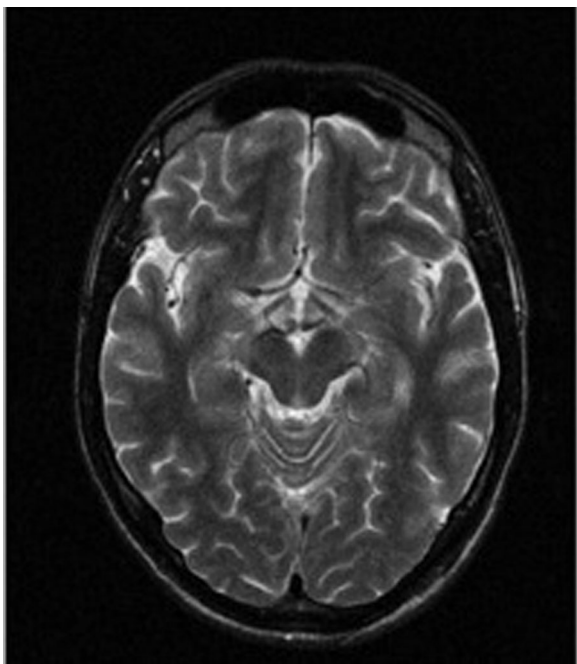


Fig 4. Patient 2: T-2 weighted MRI.

ritonavir was started accordingly, achieving good treatment tolerance.

The observed neurological dysfunction was being investigated into at the same time. The plain head CT scan did not show any abnormalities. However, contrast-enhanced MRI showed the extensive, symmetrical, diffuse hypointense areas in T2-weighted images and hyperintense areas in T1-weighted images, located in both hemispheres within the substantia alba and basal ganglia (paleostriatum) (Figs 1 and 2). The diffusion-weighted imaging (DWI MRI) did not reveal any cerebral focal

lesions, signs of brain edema or limited diffusion. Due to the reported by the radiologist suspected diffuse inflammatory HIV-associated cerebral lesions, the lumbar puncture was performed and the sample of cerebrospinal fluid (CSF) was collected for cytological, biochemical, and microbial testing. The results of all analyses were normal.

Serology panel test results for toxoplasmosis and CMV were negative. The complete blood count was normal. TSH and B12 level assays were within the reference ranges. The Wassermann test (WR) was also normal. The only significant abnormality was ALT level of 135 IU/L (normal range of 0-40), which was attributed to the active HCV infection.

The consultant psychiatrist and neurologist suggested ephedrone-induced dementia as one of possible diagnoses.

The neurological assessment revealed the patient's significant memory and temporal orientation loss, less marked spatial orientation loss, full autopsychic orientation and psychomotor retardation (slowing). Verbal contact was logical although difficult. Moreover, the abnormally increased deep tendon reflexes were observed in four extremities, being more pronounced in lower extremities. The Bekhterev-Jacobsohn reflex was bilaterally present, without other pyramid symptoms; the patient performed normal during the motor coordination tests and the Romberg's test was negative. No sensory loss/disorder were shown. The patient was able to walk unassisted, although the signs of ataxia were present.

After a few days spent in a hospital, the patient requested to be discharged immediately on demand. Thus, the diagnostic process was incomplete, as the follow-up cerebral MRI and EEG procedures were not performed. The patient was referred to the Outpatient Centre for Acquired Immunodeficiency, Drug Addiction Support Services and Outpatient Neurology Centre.

Case Report 2

A 32-year-old Caucasian Polish male infected with HIV since 1998, treated with cART based on lamivudine, tenofovir, nevirapine was admitted to our department. At admission A1 stage of HIV infection was identified (CD4 count was 455 cells/qL, HIV RNA viraemia was undetectable). The patient was known to have chronic HCV infection and the history of HBV infection. He was diagnosed with Hodgkin lymphoma in 2010, received two cycles of chemotherapy (ABVD regimen) and was considered to be in remission at the moment of hospitalization.

The patient was a heavy drug (including heroine) user in the past. He has been included in the Methadone Drug Replacement Scheme for over a year. However, during this period he has been using home-made ephedrone in intravenous injections. Like the first patient, he synthesized ephedrone from Acatar tablets using potassium permanganate, as these substances are not detected by the standard drug tests.

The patient presented with increased stuttering, slowed speech, hypomimia, periodical hand tremor, hypokinesia, and shuffling steps.

The MRI showed the abnormalities typical for metal deposition within the basal ganglia, that is, areas of hyperintensity in T1-weighted images and symmetrical hypointensity in T2-weighted images within the paleostriatum and putamen (Figs 3 and 4).

The patient was readmitted to our department 1 year later due to septicemia and recurrence of Hodgkin's lymphoma. However, his neurological health did not deteriorate despite continuous ephedrone misuse; therefore the follow-up head MRI was not performed.

Discussion

Ephedrone (methcathinone, C₁₀H₁₃NO) referred to by the users as: *Meow Meow*, *Bubbles*, *Drone*, *M-Cat*, *Jeff*, *Cat*, or *Marzipan* (due to the characteristic odour smelled during the synthesis reaction) is an organic compound classified as aminoketone stimulant. It was first synthesized in 1928 in Germany. Initially—in 1930's and 1940's—it was used as an antidepressant in many Eastern European countries.

It is naturally present in edible khat (*Catha edulis*), the evergreen plant of Celastraceae family, which grows in East Africa and Arabic countries. It was known for its stimulant properties since the ancient Egypt times. In Poland, according to the amended Act on Drug Abuse Prevention of March 20, 2009, the possession of plants, seeds, dried plants or extracts of khat is illegal and forbidden.⁸

Methcathinone is a selective dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor. It causes euphoria, increased psychomotor agitation and blood pressure, tachycardia, tachypnoe, mydriasis, decreased appetite, and erectile dysfunction. It exerts such effect after the oral (the effect is sustained up to 4-6 hours), intravenous (the onset is almost immediate, but short-term—up to 30 minutes—followed by the period of low mood, decreased activity, and drowsiness) or even rectal administration. Although methcathinone does not lead to the physical addiction, it can be psychologically addictive.

Ephedrone is not particularly dangerous as such. The risk is primarily due to the intravenous substance misuse under the nonsterile condition, potential bacterial superinfection at the injection site and the spread of blood-borne viruses, that is, HBV, HCV, and HIV, as well as toxic effect of manganese. However, the cases of ephedrone addiction have been reported.⁹

The serious problem reported in this paper, is an adverse effect of home-made ephedrone synthesis, with high load of manganese contamination which may lead to brain damage. Manganese is one of the crucial elements in human body, which participates in physiological processes, primarily activating the enzymatic mediators of carbohydrate, lipid and protein metabolism. Manganese deficiency may cause bone deformity, growth inhibition and locomotor coordination disorder. On the other hand, excess bodily manganese accumulation can be toxic, especially for the CNS.

Ephedrone can be synthesized from the pseudoephedrine-containing OTC drugs such as: Sudafed, Acatar, Cirrus, Apselan, NeoAfrin, etc. The medications containing pseudoephedrine, ibuprofen, paracetamol, and dextromethorphan are not recommended for ephedrone synthesis. Unfortunately, the techniques for the DIY ephedrone synthesis with the use of vinegar (acid environment) and potassium permanganate

(oxidant) are widely available across the Internet forums. Potassium permanganate (KMnO₄) which is used as an oxidant for this reaction is an OTC drug, commonly available at the pharmacies. If the end product of such synthesis produces a strong smell of almond, it indicates the presence of excess amount of benzaldehyde side product. This can be harmful and cause malaise or vomiting.¹⁰

Within the last few years we have observed several patients infected or noninfected with HIV, with a similar history of misuse of OTC pseudoephedrine derivatives contaminated with such heavy metals as manganese, administered intravenously following a DIY synthesis. The typical neurological symptoms seen in our patients, including those, in whom the MRI scans confirmed partial resolution of CNS lesions following drug withdrawal, were irreversible.

The described CNS lesions in our study population, developed in drug addicts misusing different substances (which implies the overlapping toxic effects) with concomitant HBV, HCV, and HIV coinfections. The two last viruses also cause CNS damage, which can overlap the symptoms of ephedrone encephalopathy. Therefore, the clinicians should be alert to the said neurological symptoms in drug users visiting various healthcare institutions (hospitals, outpatient clinics or anonymous testing facilities).




As ephedrone encephalopathy cannot be treated and the data confirms the irreversible neurological and mental damage, the only preventive measure is to counteract drug abuse using all legal methods, and to caution the known addicts against using home-made drugs.

References

1. Levin OS. "Ephedron" encephalopathy. Zh Nevrol Psikhiatr Im S Korsakova 2005;105(7):12-20.
2. Gitler AG, Chesi A, Geddie ML, et al. Alfa-Synuclein is part of a diverse and highly conserved interaction network that includes PARK9 and manganese toxicity. Nat Genet 2009;41(3):308-315.
3. Sanotsky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L, et al. Manganic encephalopathy due to "ephedrone" abuse. Movement Disorders 2007;22(9):1337-1343.
4. Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, et al. Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. Neurotoxicity 1999;20:287-297.
5. Rkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, et al. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis. Arch Neurol 2002;60:521-528.
6. Cerosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. Neurotoxicology 2006;27(3):340-346.
7. Bal M, Monaghan T, Redmond J. Manganese toxicity with ephedrine abuse manifesting as parkinsonism: a case report. J Med Case Reports 2012;6:52:1-4.
8. Ustawa z dnia 20 marca 2009 roku o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Dz.U. 2009 nr 63 poz. 520
9. Myslicka M, Zuk M, Dziurkowski M: Uzależnienie od efedronu-opis przypadku; Psychiatria Polska 2011, nr 1:79-85.
10. <http://hyperreal.info/talk/metkatynon-faq-opis-syntezy-t24734.html>

Article

Analysis of Deaths among HIV-Infected Patients Hospitalized in 2009–2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, Detailing Lesions in the Central Nervous System

Justyna Janocha-Litwin ^{1,2,*}, Aleksander Zińczuk ^{1,3}, Sylwia Serafińska ^{1,2}, Anna Szymanek-Pasternak ^{1,2} and Krzysztof Simon ^{1,2}

- ¹ Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University Wrocław, 50-367 Wrocław, Poland; alek.zinczuk@gmail.com (A.Z.); sylwia.serafinska@umed.wroc.pl (S.S.); anna.szymanek-pasternak@umed.wroc.pl (A.S.-P.); krzysimon@gmail.com (K.S.)
- ² Department of Infectious Disease, Provincial Hospital Gromkowskiego, Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Poland
- ³ Department of Forensic Medicine, Medical University Wrocław, 50-367 Wrocław, Poland
- * Correspondence: justynajanocha@o2.pl; Tel.: +48-606748862

Abstract: *Background and Objectives:* Patients living with HIV (PLWH), especially those diagnosed too late or not receiving treatment with antiretroviral drugs in the stage of advanced immunodeficiency AIDS for various reasons, develop additional opportunistic infections or AIDS-defining diseases that may contribute directly to the death of these patients. *Material and Methods:* In this work, we focused on disorders of the central nervous system (CNS) by retrospectively analyzing the symptoms, clinical and autopsy diagnoses of patients diagnosed with HIV infection who died in the provincial specialist hospital in the Lower Silesia region in Poland. *Results:* The autopsy was performed in 27.4% cases. The cause of death was determined to be HIV-related / AIDS-associated in 78% patients. The most common AIDS-defining CNS diseases in our cohort were toxoplasmosis and cryptococcosis. *Conclusions:* The presented results of the most common causes of changes in the central nervous system among deceased HIV-infected patients are comparable to the results of studies by other scientists cited in the publication.

Keywords: PLWH; HIV; death; central nervous system; toxoplasmosis



Citation: Janocha-Litwin, J.; Zińczuk, A.; Serafińska, S.; Szymanek-Pasternak, A.; Simon, K. Analysis of Deaths among HIV-Infected Patients Hospitalized in 2009–2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, Detailing Lesions in the Central Nervous System. *Medicina* **2022**, *58*, 270. <https://doi.org/10.3390/medicina58020270>

Academic Editor: Carlo Torti

Received: 4 January 2022

Accepted: 9 February 2022

Published: 11 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The central nervous system (CNS) is the second-most commonly affected organ system (after the respiratory system) by various manifestations secondary to HIV infection and/or AIDS [1]. Therefore, the onset of neurological symptoms, or even a suspected CNS pathology in an HIV-positive patient, should prompt a comprehensive diagnostic evaluation for infectious and other (non-infectious) diseases, including those unrelated to HIV infection (see Table 1) [2,3].

On the other hand, any finding of CNS lesions, in particular in younger patients, should prompt HIV testing, as neurological symptoms can and often are the first manifestation of HIV infection.

The most frequently observed neurological symptoms in HIV patients are: disorientation, conduct disorder, impaired consciousness, seizures, muscle weakness, hemiparesis, headaches concomitant with fever, and positive meningeal signs. All above are the symptoms of CNS pathologies seen mostly in HIV-positive patients and patients with AIDS: toxoplasmosis, cryptococcosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and CNS lymphoma [4].

Table 1. Central nervous system disorders in HIV patients (CNS-D)—modified by the authors.

1. Primary infection of the brain by HIV:	a. AIDS dementia complex = HIV associated dementia complex = HIV encephalitis = AIDS encephalopathy	
2. Opportunistic infectious:	A. Parasites:	a. <i>Toxoplasma gondii</i>
		b. Cysticercosis (<i>Taenia solium</i>)
	B. Fungal:	a. <i>Cryptococcus neoformans</i>
		b. <i>Candida albicans</i>
		c. Aspergillosis
		d. Coccidioidomycosis
		e. Mucormycosis
		f. Histoplasmosis
	C. Bacterial:	a. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
		b. <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
		c. <i>Treponema pallidum</i>
		d. Other causes of purulent meningitis (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> et.al)
D. Viral:	a. JCV (causing PML-Progressive multifocal leucoencephalopathy)	
	b. other: CMV, VZV, HSV-1, HSV-2	
3. Neoplasm:	a. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL)	
	b. Kaposi sarcoma	
	c. Primary tumors of the brain	
	d. Brain metastases	
4. Complications of systemic disorders:	a. Metabolic encephalopathy (due to hypoxia, drug, electrolyte imbalance, liver failure, kidney failure, respiratory failure)	
	b. Cerebral ischemic or hemorrhagic infarction (stroke)	

As in any other case, the diagnostic assessment should begin with a physical examination including a comprehensive neurological assessment. Neuroimaging techniques such as computed tomography and/or magnetic resonance imaging (both with contrast) are crucial for the diagnosis. The literature emphasizes the importance of radiologist experience and expertise in assessing lesions typical of different CNS disorders in HIV-infected patients [5]. The requested laboratory tests should include in each case the CD4 count, HIV RNA viral load (VL), and serology assays for toxoplasmosis, cytomegalovirus, and syphilis. In the absence of generally accepted contraindications, a lumbar puncture should also be performed, followed by cerebrospinal fluid (CSF) analysis and PCR testing to identify possible causal pathogens (e.g., *Toxoplasma gondii*, EBV, CMV, JCV, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., or *Mycobacterium tuberculosis*) [6].

The prevalence of past toxoplasmosis infection (confirmed with serologic testing) in HIV-infected patients varies by population, race, and risk factors. The reported prevalence rates range between 3% and 97% [7] with a rate of 46.12% found in a large meta-analysis of 2101 patients [8].

Before the era of antiretroviral drugs, toxoplasmic encephalitis (TE) used to be the most common focal lesion found in these patients. However, it still remains one of the most frequent causes of morbidity and mortality in patients with AIDS [9]. Therefore, anti-toxoplasma IgG and IgM testing remains the diagnostic standard in every newly diagnosed HIV patient [10]. The CNS lesions typical of toxoplasmosis are round, with a ring-like peripheral contrast enhancement and a mass effect. The diagnosis is confirmed with a

positive CSF PCR assay for *T. gondii*. Treatment involves a several-month long regimen of oral sulfasalazine with pyrimethamine or alternative regimens with trimetoprim/cotrimoxazole [11].

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a common malignancy seen in patients with AIDS. It is classed as a B-cell lymphoma, its aetiology is linked to Epstein–Barr virus (EBV) infection, and its subacute symptoms can develop within weeks. The lesions resemble those of toxoplasmosis, being focal, round, with peripheral contrast enhancement and a mass effect causing oedema of the adjacent tissue. About 50% of PCNSL are found post mortem during the autopsy [12].

Patients with cerebral cryptococcosis typically present with progressively worsening, persistent headaches. The imaging findings include diffuse brain lesions. The diagnosis is ultimately confirmed with positive cerebral fluid culture, with reactive antigen testing seen as an indirect confirmation only. The treatment involves a long-term oral antifungal regimen of amphotericin with flucytosine [13].

Central nervous system tuberculosis is a significant opportunistic bacterial disease among severely immunocompromised patients living with HIV. It may take the form of tuberculous meningitis (TBM) or a focal lesion related to tuberculoma. The most common symptoms are: drowsiness, headache, nausea, vomiting and stiff neck, paresis, cerebellar symptoms, disturbed consciousness, and seizures. Complications may include palsy of the cranial nerves, CNS ischemia with symptoms of a stroke, or hydrocephalus. An additional significant problem is the multi-drug resistance of mycobacteria causing tuberculosis and the risk of developing an immune reconstruction inflammatory syndrome (IRIS) with a severe, potentially fatal course [14,15].

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is caused by the JC (John Cunningham) virus. It is an opportunistic infection of oligodendrocytes and astrocytes causing demyelinating changes seen in magnetic resonance imaging of the brain. The structural and functional neurological impairment progresses gradually, being virtually irreversible and leading to death, due to the lack of effective treatment [16].

Overall, prognosis and therapeutic options are significantly affected by the severity of immunodeficiency and the time of diagnosis. It is thought that up to 20% of HIV-related focal brain lesions (HFBL) in patients with HIV/AIDS require invasive procedures such as biopsy to confirm the diagnosis [17].

Despite the availability of highly effective antiretroviral therapies in developed countries, such as Poland, HIV infections are still detected too late. Unfortunately, this often happens at the stage of symptomatic AIDS in late presenters, defined as a new HIV infection with a low CD4 count (<350 cells/ μ L) or the onset of an AIDS-defining clinical condition, regardless of the CD4 count. Neurological symptoms are very often the only symptoms in patients with AIDS. CNS pathologies are particularly often detected in HIV-infected patients who discontinue antiretroviral treatment for a number of reasons including but not limited to active substance abuse, alcohol addiction, or coexisting psychiatric disorders. Nevertheless, the causes of neurological disorders in these patients are complex and not only HIV-related.

Late presentation and concomitant CNS lesions are common causes of death in HIV-positive patients.

2. Materials and Methods

The aim of our analysis was to evaluate the characteristics of the group of patients with HIV infection who died during hospitalization at our ward, including the subgroup of patients presenting neurological symptoms during hospitalization, as well as to analyse the causes of death taking into account AIDS-related or non-AIDS-related diseases. In addition, we wanted to summarize the epidemiology of lesions in the CNS taking into account autopsy results.

Hospital records of 113 patients with HIV infection confirmed with positive Western blot and/or PCR assay, who died during hospitalization at Infectious Diseases Wards and

Intensive Care Unit of the Regional Specialist Hospital in Wrocław, Poland, between 2009 and 2018 were included in this retrospective analysis alongside autopsy reports where available ($n = 31$, 27.5%).

The study group was divided into two subgroups based on clinical presentation into patients with CNS manifestation (including headache, impaired consciousness, impaired speech, hemiparesis, seizures) identified during the hospitalization ($n = 62$; 55%; subgroup A) and those without clinically detectable CNS manifestation ($n = 51$, 45%; subgroup B).

3. Results

Demographic characteristics and possible routes of HIV transmission in both subgroups are shown in Tables 2 and 3. Men constituted the majority in the study cohort ($n = 93$, 82%) and in both subgroups ($n = 52$, 84% in subgroup A vs. $n = 41$, 80% in subgroup B). The age range was 20–65 years, with the identical mean age of 40.4 years and median age of 39 years in both subgroups. The largest proportion of patients (44/113 persons, 39%) were within the age range of 30–39 years. The intravenous drug use (IVDU) was the most common ($n = 88$, 78%) possible route of HIV transmission (42% in subgroup A vs. 35% in subgroup B). HIV transmission through heterosexual, bisexual, and homosexual (MSM) contacts was confirmed in 15 (13%) patients (7% in subgroup A vs. 8% in subgroup B). The MSM is currently the predominant HIV transmission route in Poland [18].

Past toxoplasmosis infection was confirmed by serological testing in 50 (44.25%) patients, including 27 (43.55%) from subgroup A and 13 (25.5%) from subgroup B.

The CD4 count data was only available for 102 patients. The mean CD4 count in that group, calculated for the last determination before death, was 131 cells/mm³. The median CD4 count was 59 cells/mm³. The mean and median CD4 nadir CD4 was 88.9 and 34 cells/mm³, respectively. Interestingly, the mean (112 vs. 157 cells/mm³) and median (52 vs. 82 cells/mm³) CD4 counts were lower in subgroup A than in subgroup B. These differences, however, were not significant ($p = 0.2119$) (Table 4).

There were 41 (36%) late presenters, including 25 patients (40.3%) in subgroup A and 16 patients (31.4%) in subgroup B. A total of 61 patients (54%) were on antiretroviral therapy (ART), including 28 patients (46.8%) in subgroup A and 23 patients (45%) in subgroup B. A total of 19 patients (16.8%) from both subgroups had ART commenced de novo during their studied hospitalization. This low percentage of patients already receiving or started on antiretroviral therapy was due to late detection of infection (very serious general condition on admission), as well as previous ART discontinuation due to non-compliance by uncooperative patients with active substance abuse, alcohol addiction or mental health problems.

Table 2. Demographic characteristics of HIV-positive/AIDS patients ($n = 113$)—by age and sex.

		With CNS Manifestation (Subgroup A)	Without CNS Manifestation (Subgroup B)	Total
Sex	Women	10 (16%)	10 (20%)	20 (18%)
	Men	52 (84%)	41 (80%)	93 (82%)
Age (years)	20–29	7 (11.3%)	7 (13.7%)	14 (12%)
	30–39	25 (40.3%)	19 (37.25%)	44 (39%)
	40–49	20 (32.3%)	17 (32.7%)	37 (33%)
	50–60	9 (14.5%)	6 (11.5%)	15 (13%)
	>60	1 (1.6%)	2 (3.85%)	3 (3%)
Mean age (years)		40.4	40.4	40.4
Median age (years)		39	39	39
Total		62 (55%)	51 (45%)	113 (100%)

Table 3. Demographic characteristics of HIV/AIDS patients (*n* = 113)—by route of transmission.

Route of Transmission	Sex	With CNS Manifestation	Without CNS Manifestation	Total
IVDU	Women	7	8	15
	Men	41	32	73
	Total:	48 (42%)	40 (35%)	88 (78%)
MSM	Women	0	0	0
	Men	3	4	7
	Total:	3 (3%)	4 (4%)	7 (6%)
HTX	Women	2	2	4
	Men	1	1	2
	Total:	3 (3%)	3 (3%)	6 (5%)
BI	Women	0	0	0
	Men	1	1	2
	Total:	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)
Vertical	Women	1	0	0
	Men	0	0	0
	Total:	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Unknow	Women	0	0	0
	Men	6	3	9
	Total:	6 (5%)	3 (3%)	9 (8%)
Total		62	51	113 (100%)

Table 4. Subgroup characteristics—selected clinical and laboratory parameters.

		With CNS Manifestation-Subgroup A (<i>n</i> = 62)	Without CNS Manifestation-Subgroup B (<i>n</i> = 51)	Total: (<i>n</i> = 113)
Most recent CD4 count	mean	112	157	131
	median	52	82	59
CD4 nadir	mean	89	88	89
	median	24	50	24
Late presenters		25 (40.3%)	16 (31.4%)	41 (36%)
ART commenced during hospitalisation		14 (22.6%)	5 (9.8%)	19 (16.8%)
ART total		28 (46.8%)	23 (45%)	61 (54%)
Mean time of death from HIV infection diagnosis		4.05 years	6.87 years	5.32 years
HBsAg		7 (11.3%)	4 (7.8%)	11 (9.7%)
Latent HBV infection (only anti-HBc total reactive)		31 (50%)	26 (51%)	57 (50.44%)
Anti-HCV reactive		38 (61.3%)	30 (58.8%)	68 (60%)
Patient general condition	Extremely serious and serious	33 (53.2%)	26 (51%)	59 (52%)
	Fair to serious	16 (25.8%)	8 (15.7%)	24 (12%)
	Fair	12 (19.4%)	13 (25.5%)	25 (22%)
	Fairly good	1 (1.6%)	4 (7.8%)	5 (4%)
Mean hospital stay (days)		20.95	17.8	20
CPR		2 (3.2%)	7 (13.7%)	9 (8%)
Autopsy		18 (29%)	13 (25.5%)	31 (27.4%)
HIV-related cause of death		51 (82%)	37 (72.5%)	88 (79%)

The mean time of death from the diagnosis of HIV infection was 5.32 years (range: 1 day–26 years), including the mean of 4 years in subgroup A and the mean of almost 7 years in subgroup B.

The HBsAg was positive in 11 (9.7%) patients including 7(11.3%) patients in subgroup A and 4 (7.8%) patients in subgroup B. Latent HBV infection (only anti-HBc total reactive) was detected in 57 (50.44%) patients, including 31 (50%) patients in subgroup A and 26 (51%) patients in subgroup B. A total of 68 (60%) patients tested positive for anti-HCV Ab, including 38 (61.3%) in subgroup A and (30, 58.5%) in subgroup B. The reactive HBsAg, anti-HBc total, and anti-HCV were not significant predictors of CNS manifestation ($p = 0.8348$). The HCV and/or HBV viral load data was unavailable as most patients did not have it determined during their final hospitalisation. The high rates of active and past infections with hepatotropic viruses can be explained by patients' high-risk behaviours, in particular their intravenous drug use. Our findings are similar to those of other researchers who reported the prevalence rate of HBV infection as 6–14%, and of HCV infection as 25–30% in people living with HIV (PLWH), as compared to 72–95% in HIV-positive IVDUs [19].

The patient's condition on admission was extremely serious or serious in 59 (52%) cases, fair to serious in 24 (21%) cases, fair in 25 (22%) cases, and good in 5 (4%) cases, which most likely affected the mean duration of hospital stay. The mean length of inpatient treatment in the entire cohort was 20 days (median 15 days). There was no association between the patient's general condition on admission and the CNS manifestation ($p = 0.1713$). The comorbidity rates were high-110 (97%) patients had three or more comorbidities (Table 4).

The mean length of inpatient treatment was slightly longer in subgroup A than in subgroup B (almost 21 days vs. almost 18 days). Cardiopulmonary resuscitation was only performed in nine (8%) patients after a sudden cardiac arrest. This included two cases in subgroup A and seven cases in subgroup B, and only resulted in restoring the spontaneous circulation in one case (that patient was then transferred to the ICU, where he eventually died). Such a low number of cardiopulmonary resuscitation attempts can be explained by the otherwise critical condition of the patients, which was not conducive to their survival with maintained quality of life.

The autopsy was performed in 31 (27.4%) cases. The cause of death was determined to be HIV-related/AIDS-associated in 88 (78%) patients, as per the ICD-10 preliminary and secondary diagnostic codes. A similar percentage (76.4%) of AIDS-related deaths was reported in a Chinese study [20]. This rate is significantly higher than the 50% rate reported elsewhere for AIDS-related causes of death in deceased HIV-positive patients. For comparison: 47% in a survey conducted in France, 58% in England, and 39% in Japan [21–23]. It should be emphasized that over the past decades an increase has been observed in deaths from non-AIDS-defining diseases among patients living with HIV [24]. However, our group of patients included hospitalized ones, hence these results may be slightly overestimated when compared to the analysis of deaths in all HIV-infected patients. The causes of death of the remaining patients included cirrhosis with end-stage liver disease, urosepsis, bacterial pneumonia, and malignancy.

A further detailed retrospective analysis of subgroup A ($n = 62$) followed. Out of 62 patients with CNS manifestation, a neurological consultation was requested in 15 (24.2%) cases, a CT scan of the head was requested in 45 (72.6%) cases, an MRI of the head was requested in 23 (37.1%) cases, a lumbar puncture with CSF analysis was carried out in 35 (56.45%) cases, EEG was requested in 1 (1.6%) case. None of the patients had stereotactic biopsy of the brain performed. A finding of interest was that almost a half of our patients ($n = 26$; 42%) with evident neurological symptoms were admitted to our hospital as a transfer from different external departments, including neurology (9), internal diseases (6), psychiatry (6), or A&E (5). The remaining cases ($n = 36$, 48%) were direct admissions, most likely due to known HIV infection.

A confirmed diagnosis and initial cause of death were only determined in 19 (30.65%) cases, including:

- CNS toxoplasmosis-diagnosis based on CSF PCR positive for *T. gondii* (1 case);
- CNS cryptococcosis-diagnosis based on CSF culture positive for *Cryptococcus neoformans* (10 cases);

- CNS tuberculosis-diagnosis based on CSF PCR positive for Mycobacterium tuberculosis (3 cases);
- Bacterial neuroinfection-diagnosis based on CSF PCR positive for other pathogens (*S. aureus* and *S. pneumoniae*, 1 case of each);
- PCNSL-brain specimen collected during the autopsy was sent for histology evaluation which confirmed the diagnosis (2 cases);
- Stroke-CT of the head showed features in keeping with new haemorrhagic stroke (1 patient).

The probable causes of neurological symptoms occurring in 43 (69.35%) patients included toxoplasmosis, PML, PCNSL, cryptococcosis, and haemorrhagic stroke—all diagnosed based on typical radiological features seen in CT/MRI of the head. Furthermore, HIV-unrelated conditions, such as respiratory failure, end-stage chronic kidney disease, or hepatic encephalopathy secondary to end-stage liver disease, were identified as causes of neurological symptoms (mostly disorientation or impaired consciousness) in 20 patients (Table 5).

Table 5. CNS pathologies identified in hospital records of HIV-positive patients presenting with neurological symptoms who died in 2009–2019 LD-likely diagnosis; CD-confirmed diagnosis (*n* = 62).

	With Neurological Symptoms	Without Neurological Symptoms	Total
Late presenters	25	16	41 (36%)
ARV initiated at the hospital	14	5	
ARV—total	29	23	71 (63%)
Mean length from HIV diagnosis to death	4.05 years (1 day; 20 years)	6.87 years (2 days; 26 years)	5.32 years
HBsAg	7	4	11 (38.1%)
Subclinical HBV infection	31	26	57 (50.44%)
Anti HCV	38	30	68 (60%)
Mean hospital stay	20.95 days	17.8 days	20 days
Resuscitation	2	7	9 (8%)
Autopsy	18	13	31 (27.4%)
HIV-related cause of death	51	37	88 (79%)

We further excluded patients with known metabolic disorder (*n* = 20), yielding the following causes of CNS presentation in the remaining patients (*n* = 42):

Mass effect due to focal brain lesions (toxoplasmosis, lymphoma, tuberculoma) in 15 (35.7%) cases;

Meningitis-cryptococcosis, neuroinfections, tuberculous meningitis (TBM) in 18 (42.86%) cases;

White matter disease (PML) in 7 (16.67%) cases;

Cerebrovascular event (stroke) in 2 (4.76%) cases.

Autopsy was performed in 18 deceased patients from subgroup A. Then we assessed the compliance between the death certificate cause of death and autopsy cause of death (Table 6).

Table 6. Diagnosis of neurological lesions in HIV-infected patients who died between 2009 and 2019, in our own material. LD—likely diagnosis; CD—confirmed diagnosis (*n* = 62).

		LD	CD	Total
1. Primary infection of the brain by HIV	a. HIV encephalitis	2	0	2 (3.2%)
2. Opportunistic infectious	A. Parasites:			
	a. Toxoplasma gondii	10	1	11 (17.7%)
	b. Cysticercosis	0	0	0
	B. Fungal:			
	a. Cryptococcus neoformans	0	10	10 (16.1%)
	b. Candida albicans	0	0	0
	c. Aspergillosis	0	0	0
	d. Coccidioidomycosis	0	0	0
	e. Mucormycosis	0	0	0
	f. Histoplasmosis	1	0	1 (1.6%)
3. Neoplasm	C. Bacterial:			
	a. Mycobacterium tuberculosis	0	3	3 (4.8%)
	b. Mycobacterium avium-intracellulare	0	0	0
	c. Treponema pallidum	0	0	0
	d. Other causes of purulent meningitidis	0	2	2 (3.2%)
	D. Viral:			
a. JCV	7	0	7 (11.3%)	
b. other: CMV, VZV, HSV-1, HSV-2	0	0	0	
4. Complications of systemic disorders	a. PCNSL	2	2	4 (6.45%)
	b. Kaposi sarcoma	0	0	0
	c. Primary tumors of the brain	0	0	0
	d. Brain metastases	0	0	0
Total	a. Metabolic encephalopathy	20	0	20 (32.25%)
	b. Stroke	1	1	2 (3.2%)
		43 69.35%	19 30.65%	62

An interesting and important finding from this part of the study is that only histology evaluation of brain lesions enabled a definitive diagnosis. This can be illustrated with examples of patients treated for suspected CNS toxoplasmosis who were diagnosed with CNS lymphoma post mortem or those with suspected brain tumours finally diagnosed with toxoplasmosis post mortem. This finding highlights the need for a wider use of stereotactic biopsy of the brain in patients with focal brain lesions [17], as prompt diagnosis followed by appropriate treatment may increase the patient’s chances of survival.

There were most likely cases of IRIS; however, the retrospective data did not allow for reliable evaluation; therefore, we did not mention it in our work.

4. Discussion

The current analysis of the causes of death was carried out in a relatively small cohort out of all HIV-positive patients treated in our centre. The currently available antiretroviral therapies, alongside a regular thorough outpatient monitoring ensure effective control of the disease, significantly reducing the risk of progression to AIDS and the development of AIDS-defining CNS disease.

The most common AIDS-defining CNS diseases in our cohort were toxoplasmosis and cryptococcosis. A retrospective analysis published by Brazilian researchers yielded similar findings of the most frequent aetiology of CNS lesions based on autopsy reports of 284 HIV-positive patients, identifying them as toxoplasmosis, cryptococcosis, bacterial infection, and HIV encephalitis (aka HIV-associated neurological disorder, HAND) [19].

Interestingly, metabolic disorder unrelated to any specific CNS pathology (e.g., end-stage liver disease with hepatic encephalopathy or impaired consciousness in patients with respiratory failure observed) was a cause of neurological manifestation in 20 (32.25%) patients with AIDS in our study.

Even the autopsy and histology tissue evaluation, which should theoretically provide unambiguous answers to all diagnostic doubts, are not always successful at determining a definitive diagnosis.

5. Conclusions

1. Treatment success in patients with AIDS largely depends on early detection of HIV infection.
2. A comprehensive neurological assessment should always be performed in each HIV-positive patient/patient with AIDS, even in the absence of evident CNS manifestation, as timely correct diagnosis improves the chances of therapeutic success.
3. CNS manifestation is a negative prognostic factor in HIV-positive patients/patients with AIDS.
4. Even in 21st century, with the availability of high-end diagnostic methods (laboratory tests, molecular techniques, diagnostic imaging, histology), a number of deaths of HIV-positive patients/patients with AIDS cannot be ultimately explained with a certain clinical diagnosis.
5. There seems to be a justified need for routine HIV testing in patients admitted to neurology departments.

Author Contributions: Conceptualization: J.J.-L. and K.S.; methodology: J.J.-L. and K.S.; formal analysis: J.J.-L.; investigation: J.J.-L.; sources: J.J.-L.; writing—original draft preparation: J.J.-L.; writing—review and editing: J.J.-L. and K.S.; visualization: J.J.-L.; supervision: K.S.; project administration: S.S. and A.S.-P.; data collection: J.J.-L. and A.Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: According to local law (Pharmaceutical Law of 6 September 2001, art. 37a), non-interventional studies do not require ethics committee approval. Patients were not exposed to any experimental interventions nor did the study intervene with the clinical management of the patient. The study only collected information from patient medical records.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective design of the study.

Data Availability Statement: Data supporting reported results can be provided upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Jellinger, K.A.; Setinek, U.; Drlicek, M.; Bohm, G.; Steuret, A.; Lintner, F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol.* **2000**, *100*, 213–220. [[CrossRef](#)]
2. American Academy of Neurology. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **1998**, *50*, 21–26. [[CrossRef](#)]
3. Janocha, J.L.; Marianska, K.; Serafinska, S.; Simon, K. Manganese encephalopathy among ephedron abusers. *J. Neuroimaging* **2015**, *25*, 832–835. [[CrossRef](#)]
4. Sonnevile, R.; Magalhaes, E.; Meyfroidt, G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr. Opin. Crit. Care* **2017**, *23*, 128–133. [[CrossRef](#)]

5. Thurnher, M.; Donovan Post, M.J. Neuroimaging the brain in HIV-1-infected patients. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **2008**, *18*, 93–117. [[CrossRef](#)]
6. Nissapatorn, V. Toxoplasmosis in HIV/AIDS: A living legacy. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **2009**, *40*, 1158–1178.
7. Liu, L.; Liu, L.N.; Wang, P.; Lv, T.T.; Fan, Y.G.; Pan, H.F. Elevated seroprevalence of toxoplasma gondii in AIDS/HIV patients: A meta-analysis. *Acta Trop.* **2017**, *176*, 162–167. [[CrossRef](#)]
8. EACS European AIDS Clinical Society. *Guidelines Version 10.2 October 2020*; EACS European AIDS Clinical Society: Brussels, Belgium, 2020.
9. Vidal, J.E. HIV-related cerebral toxoplasmosis revisited: Current concepts and controversies of an old disease. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care* **2019**, *18*, 2325958219867315. [[CrossRef](#)]
10. Basavaraju, A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop. Parasitol.* **2016**, *6*, 129–135. [[CrossRef](#)]
11. Brandsma, D.; Bromberg, J.E. Primary CNS lymphoma in HIV infection. *Handb. Clin. Neurol.* **2018**, *152*, 177–186. [[CrossRef](#)]
12. Maziarz, E.K.; Perfect, J.R. Cryptococcosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2016**, *30*, 179–206. [[CrossRef](#)]
13. Kartau, M.; Sipila, J.O.; Auvien, E.; Palomaki, M.; Verkkoniemi-Ahola, A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current insights. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* **2019**, *9*, 109–121. [[CrossRef](#)]
14. Bowen, L.N.; Smith, B.; Reich, D.; Quezado, M.; Nath, A. Hiv-associated opportunistic CNS infections: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **2016**, *12*, 662–674. [[CrossRef](#)]
15. Schaller, M.A.; Wicke, F.; Foerch, C.; Weidauer, S. Central nervous system tuberculosis: Etiology, clinical manifestations and neuroradiological features. *Clin. Neuroradiol.* **2019**, *29*, 3–18. [[CrossRef](#)]
16. Acosta, M.; Kundro, M.; Vilorio, G.; Peressin Paz, A.; Morello, F.; Latorre, F.; Seoane, E.; Toibaro, J.; Losso, M. The role of brain biopsy in the clinical management of HIV-related focal brain lesions. *HIV Med.* **2018**, *19*, 673–678. [[CrossRef](#)]
17. Moore, R.D. Epidemiology of HIV infection in the United States: Implications for linkage to care. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, 208–213. [[CrossRef](#)]
18. Alter, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J. Hepatol.* **2006**, *44*, 6–9. [[CrossRef](#)]
19. Silva, A.C.; Rodrigues, B.S.; Micheletti, A.M.; Tostes, S.; Meneses, A.C.; Silva-Vergara, M.L.; Adad, S.J. Neuropathology of AIDS: An autopsy review of 284 cases from Brazil comparing the findings pre- and post- HAART and pre- and postmortem correlation. *AIDS Res. Treat.* **2012**, *2021*, 86850. [[CrossRef](#)]
20. Chen, L.; Pan, X.; Ma, Q.; Yang, J.; Xu, Y.; Zheng, J.; Wang, H.; Zhou, X.; Jiang, T.; Jiang, J.; et al. HIV cause-specific death, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006–2013. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 42366. [[CrossRef](#)]
21. Lewden, C.; Salmon, D.; Morlat, P.; Bevilacqua, S.; Jouglu, E.; Bonnet, F.; Héripert, L.; Costagliola, D.; May, T.; Chêne, G. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: Emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int. J. Epidemiol.* **2005**, *34*, 121–130. [[CrossRef](#)]
22. Croxford, S.; Kitching, A.; Desai, S.; Meaghan, K.; Eelstein, M.; Skingsley, A.; Burns, F.; Copas, A.; Brown, A.E.; Sullivan, A.K.; et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: An analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health* **2017**, *2*, 35–46. [[CrossRef](#)]
23. Takeshi, N.; Yosuke, I.; Yohei, K.; Kunihisa, T.; Katsuji, T.; Kikuchi, Y.; Gatanaga, H.; Oka, S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS* **2020**, *34*, 913–921. [[CrossRef](#)]
24. Streinu-Cercel, A.; Săndulescu, O.; Poiană, C.; Dorobanțu, M.; Mircescu, G.; Lăzureanu, V.E.; Dumitru, I.M.; Chirilă, O.; Streinu-Cercel, A.; Group, E.C. Consensus statement on the assessment of comorbidities in people living with HIV in Romania. *Germes* **2019**, *9*, 198–210. [[CrossRef](#)]

Article

Neurological Disorders of Patients Living with HIV Hospitalized in Infectious Departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in Poland

Justyna Janocha-Litwin ^{1,2,*}  and Krzysztof Simon ^{1,2} ¹ Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University Wroclaw, 50-367 Wroclaw, Poland² Department of Infectious Disease, Gromkowski Provincial Hospital, Koszarowa 5, 51-149 Wroclaw, Poland

* Correspondence: justynajanocha@o2.pl; Tel.: + 48-86-0674-8862

Abstract: *Background and Objectives:* Central nervous system (CNS) disorders are estimated to occur in approximately 10–20% of people living with HIV (PLWH). They are more commonly observed in newly diagnosed patients and in previously untreated patients or those refusing to undergo antiretroviral treatment. CNS diseases can also be the first manifestation of HIV/AIDS infection. The most common HIV-related central nervous system diseases (CNS-D) are CNS toxoplasmosis, CNS cryptococcosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and HIV-associated encephalopathy treated as a neurocognitive disorder. *Materials and Methods:* A retrospective analysis of available medical records was performed on 476 patients hospitalised over a period from 2016 to 2021 and diagnosed with HIV/AIDS infection at the department of infectious diseases at the Provincial Specialist Hospital in Wroclaw. An additional criterion for selecting patients for the analysis was the performance of head imaging using computed tomography or magnetic resonance imaging on prospective patients. *Results:* Neurotoxoplasmosis, neurocryptococcosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and neurosyphilis were the most common CNS diseases among the analysed group of patients. Based on radiological descriptions, other abnormalities, such as vascular changes or cortical and subcortical atrophy of multifactorial origin, not exclusively related to HIV infection, were also frequently observed. The most common neurological symptoms reported in the study group were headaches, limb paresis, and gait and balance disturbance. *Conclusions:* The clinical picture and epidemiology of neurological manifestations in the group of HIV-infected patients under assessment were similar to the results of other authors. Given the current epidemiological situation, diagnosis for HIV infection should be considered in patients admitted to neurological departments.

Keywords: PLWH; Poland; neurological manifestation; neurotoxoplasmosis; neuroimaging

Citation: Janocha-Litwin, J.; Simon, K. Neurological Disorders of Patients Living with HIV Hospitalized in Infectious Departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in Poland. *Healthcare* **2022**, *10*, 1481. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081481>

Academic Editor: Aleksander Owczarek

Received: 5 June 2022

Accepted: 4 August 2022

Published: 7 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

With the introduction of an effective combination anti-retroviral therapy (cART), the incidence of opportunistic diseases among patients with HIV (PLWH) has significantly decreased [1]. In a number of countries, including Poland, as many as 45–60% of patients are diagnosed with HIV/AIDS very late and at the stage of full-blown AIDS, usually with severe immunodeficiency and a CD4 T-lymphocyte count below 350 cells/mm³ (late presenters). This requires quick and complex diagnostics and the fastest possible introduction of cART therapy [2–4].

Neurological manifestations are observed in approximately 10–20% of patients with HIV, and they are among the most common complications in patients living with HIV. However, cases of neurological manifestations are observed in newly diagnosed or untreated patients, and they can very often be the first symptoms of HIV infection and/or full symptomatic AIDS. In European countries and in Poland, the most common AIDS-defining conditions affecting the central nervous system are CNS toxoplasmosis, CNS

cryptococcosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and HIV-associated encephalopathy treated as a neurocognitive disorder [5,6].

Among patients living with HIV, changes in the CNS most often relate to opportunistic diseases defining AIDS of infectious aetiology, i.e., toxoplasmosis, cryptococcosis, tuberculosis, CNS mycoses, progressive multifocal leukoencephalopathy, as well as AIDS-defining neoplasms, including brain lymphoma and Burkitt's lymphoma. Moreover, in this group of patients, it is more likely to observe neurosyphilis or cortical and subcortical brain atrophy not associated with ageing, vascular changes or strokes. Often, other causes of CNS pathology unrelated to HIV infection coexist, such as post-traumatic lesions, neoplastic lesions other than lymphoma, and neuroinfections of different origin to those mentioned above [7]. The presence of HIV-specific lesions, such as HIV-associated neurocognitive disorder (HAND), vacuolar myelopathy, and peripheral neuropathy, should also be acknowledged; however, we did not take these into account while preparing this study.

Sadly, in European countries, despite good access to anti-retroviral therapy, laboratory diagnosis or CNS imaging, as well as the possibility of treatment for many opportunistic diseases, AIDS-defining conditions are still the direct cause of death among HIV-infected patients [8].

2. Objectives

The retrospective single-centre study aimed to assess the causes, prevalence, and clinical picture of CNS diseases in HIV-infected patients hospitalised in the Department of Infectious Diseases at the J. Gromkowski Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland, over the period from 2016 to 2021.

3. Materials and Methods

A detailed retrospective analysis of medical records was performed on 476 patients hospitalised in our centre during the period from 2016 to 2021, diagnosed with HIV infection based on ICD-10 international classification codes: B20, B21, B22, B23, and Z21.

The main criterion for the inclusion of participants in our retrospective single-centre study was the neurological examination of the head during hospitalization using computed tomography or magnetic resonance imaging. The group of 200 patients selected on the basis of these 2 criteria (HIV infection and neuroimaging) were divided into two groups according to the presence of neurological symptoms. Subgroup A included patients with neurological symptoms that caused their admission to hospital or presented during hospitalization (121 patients), while subgroup B (79 patients) included patients who, on the basis of the available documentation and its retrospective analysis, did not report or present neurological abnormalities. The only exclusion criterion was incomplete documentation that did not allow selection of a patient for a particular subgroup.

The study design is presented in Figure 1.

The study was approved by the Bioethical Commission at the Medical University in Wrocław and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki Ethical Principles.

This is one of the first studies of this type carried out on a Polish population.

Statistical Analysis

The obtained results were analysed statistically. The values of the analysed quantitative parameters are presented by means of an average value; median, minimum and maximum values; lower and standard deviations; and qualitative parameters—count and percentage.

For qualitative parameters, the Chi² test was used to assess the relationship between the distribution of the frequency of responses in the range of one variable. The normality of the distribution of variables in the study groups was checked using the Shapiro–Wilk normality test on the quantitative variables. Differences between the groups were assessed with Student's *t*-test, and in the case of failure to meet the assumptions, with the U Mann–Whitney test. Differences between the three groups were assessed using the Kruskal–Wallis

test. A significance level of $p < 0.05$ was adopted to indicate the existence of statistically significant differences or correlations. Database and statistical data were developed with the use of Statistica 9.1 software (StatSoft, Poland).

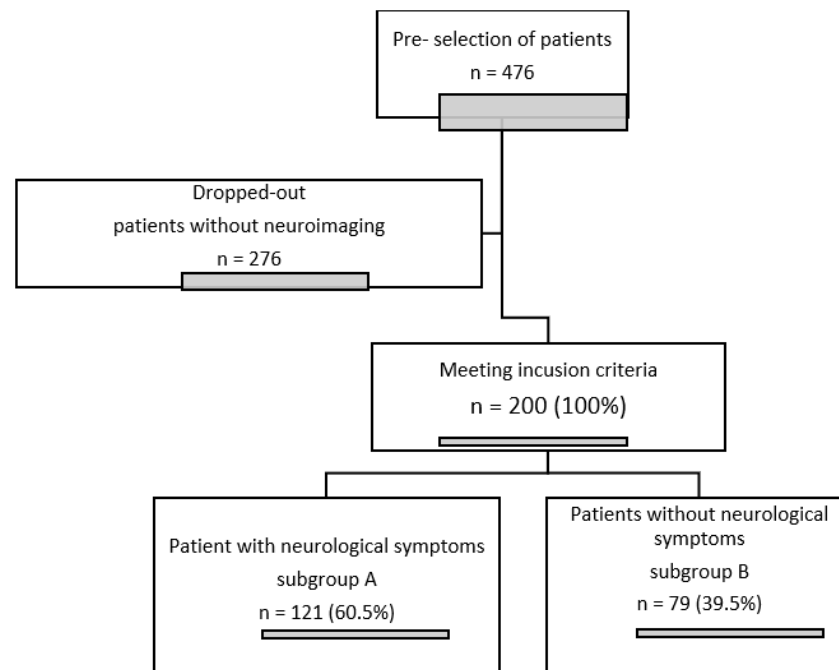


Figure 1. Flow chart of study design.

4. Results

In most cases, the reason for performing head imaging was the neurological symptoms, listed in Table 1 (subgroup A), in these patients. Most often, manifestations in the patients were chronic headaches, limb paresis, impaired consciousness, and balance and gait disturbances.

Table 1. Neurological symptoms in the group of patients with neurological disorders (subgroup A).

Subgroup A	Number (N = 121)	% of Cases
Headaches	50	41.3%
Limb paresis	29	24.0%
Cranial nerve paresis	5	4.1%
Impaired consciousness	23	19.0%
Speech disorders	5	4.1%
Gait and balance disturbance/dizziness	24	19.8%
Vision disorders	15	12.4%
Epileptic seizures	14	11.6%
Behavioural disorders	18	14.9%

In subgroup B (79 patients without neurological symptoms), the reasons for neurological diagnosis combined with CNS imaging were:

- Supplementation of the diagnosis of opportunistic diseases and patients with newly diagnosed HIV infection in the AIDS stage (34/79, 43.04%);
- A follow-up after differential diagnosis in patients with symptoms other than neurological ones, e.g., patients with fever (25/79; 31.65%);

- A follow-up diagnosis due to suspected neurosyphilis in patients with no symptoms due to syphilis of unknown duration or in cases of an insufficient decline in serum antibody titres after treatment (13/79; 16.45%) [9];
- Head injury during hospitalisation (7/79; 8.86%).

As many as 67 out of the 200 patients, or 33.5%, were transferred from the neurology department to the department of infectious diseases, either because of abnormalities in patients already diagnosed with HIV or because the neurological symptoms and abnormalities discovered during imaging examinations were the reason for an additional follow-up diagnosis for HIV infection. The remaining patients were referred to the department of infectious diseases from the department of internal medicine (35/200; 17.5%); they visited the department themselves as walk-in patients (58/200; 29%), or they were patients of specialist clinics, the emergency department, or other departments (40/200; 20%).

Characteristics of the whole PLWH group and the subgroup of patients with neurological symptoms (A) and with no neurological symptoms (B), including selected demographic, epidemiological, and clinical data, are presented in Tables 2–4. In turn, the selected results of serological tests, including HBV infection (HBsAg only), anti-HBc total without determining the viral load of HBV DNA PCR, HCV (anti-HCV without determining the viral load of HCV RNA PCR), and syphilis (VDRL and specific tests, i.e., FTA, FTA-ABS, TPHA) for *T. gondii* infection are presented in Table 5.

Table 2. Age and time from detection of infection in individual patient subgroups.

	Entire Group N = 200		Subgroup with Neurological Symptoms (A) N = 121		Group with No Neurological Symptoms (B) N = 79			
	N	Average	Median Value	Average	Median Value	Average		Median Value
Age	200	41.66	41	41.28	41	42.23	40	t = 0.673 p = 0.50
Current CD4 T-lymphocyte count	195	170	79	174.5	80	164.41	73	Z = 0.019 p = 0.984
Number of years since diagnosed HIV infection	200	3.7	0.5	3.72	0.5	3.68	1	Z = -0.292 p = 0.769

Table 3. Sex distribution and the route of HIV infection in particular patient subgroups.

Assessed Variable	Entire Group N = 200		Subgroup A N = 121		Subgroup B N = 79	Chi ² p		
	N	%	N	%				
Gender	Female	37	18.5%	28	23.1%	Chi ² = 4.375 p < 0.05		
	Male	163	81.5%	93	76.9%			
HIV transmission routes	Intravenous drug users (IVDU)	94	47.0%	63	52.1%	31	39.2%	Chi ² = 3.16 p = 0.08
	Men having sex with men (MSM)	49	24.5%	21	17.4%	28	35.4%	Chi ² = 8.45 p < 0.01
	Heterosexual contacts (HTX)	46	23.0%	29	24.0%	17	21.5%	Chi ² = 0.16 p = 0.69
	Bisexual contacts	3	1.5%	2	1.7%	1	1.3%	Chi ² = 0.14 p = 0.71
	Unknown	6	3.0%	4	3.3%	2	2.5%	Chi ² = 0.01 p = 0.91
Congenital infection	3	1.5%	3	2.5%	0	0.0%	Chi ² = 0.66 p = 0.42	

Table 4. Death, late detection of HIV infection, and treatment of ARV in individual patient subgroups.

Assessed Variable	Entire Group N = 200		Subgroup A N = 121		Subgroup B N = 79		Chi ² p	
	N	%	N	%	N	%		
Death	31	15.5%	22	18.2%	9	11.4%	Chi ² = 1.68 p = 0.19	
Late presenters	104	52%	65	52.7%	39	49.4%	Chi ² = 0.36 p = 0.55	
ARV treatment	de novo	77	38.5%	47	38.8%	30	38.0%	Chi ² = 0.05 p = 0.98
	YES	74	37%	45	37.2%	29	36.7%	
	NO	49	24.5%	29	24.0%	20	25.3%	

Table 5. Serological studies in the field of viral hepatitis and syphilis in particular patient subgroups.

	Entire group N = 1P96		Subgroup A N = 117		Subgroup B N = 79		Entire group N = 156		Subgroup A N = 103		Subgroup B N = 53	
	Anti-HCV reactive						T. gondii IgG positive					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
YES	76	38.8%	46	39.3%	30	38.0%	79		57	55.3%	22	41.5%
NO	120	61.2%	71	60.7%	49	62.0%	77		46	44.7%	31	58.5%
Chi ² p			Chi ² = 0.36 p = 0.85						Chi ² = 2.68 p = 0.10			
	Entire group N = 195		Subgroup A N = 79		Subgroup B N = 116		Entire group N = 195		Subgroup A N = 116		Subgroup B N = 79	
	HBsAg positive						Latent HBV infection (HBsAg negative, anti HBc total positive)					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
YES	15	7.7%	11	9.5%	4	5.1%	58	29.7%	34	29.3%	24	30.4%
NO	180	92.3%	105	90.5%	75	94.9%	137	70.3%	82	70.7%	55	69.6%
Chi ² p			Chi ² = 0.75 p = 0.39						Chi ² = 0.26 p = 0.87			
	Entire group N = 183		Subgroup A N = 110		Subgroup B N = 73		Entire group N = 52		Subgroup A N = 23		Subgroup B N = 29	
	VDRL positive						Positive syphilis test					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
YES	57	31.2%	25	22.7%	32	43.8%	42	80.8 %	15	65.2%	27	93.1%
NO	126	68.8%	85	77.3%	41	56.2%	10	19.2%	8	34.8%	2	6.9%
Chi ² p			Chi ² = 9.12 p < 0.01						Chi ² = 4.75 p < 0.05			

There were no significant differences between subgroups A and B with regard to the duration of infection before hospital and neurological diagnosis, age of patients, CD4 T-cell count, death during hospitalisation, number of late presenters, results of anti-HCV tests, chronic and past HBV infection, history of toxoplasmosis, and HIV transmission route: IVDU, heterosexual or bisexual contacts or congenital infections.

There was a statistically significant difference between the study groups in terms of gender ($p < 0.05$), the possible transmission route among MSM ($p < 0.01$) and the results of serological tests ($p < 0.01$) or syphilis-specific tests ($p < 0.05$). There were statistically

significantly more women in subgroup A (23.1%; 76.9% men) than in subgroup B (only 11.4% women and 88.6% men). In subgroup B, sexual transmission of HIV was statistically significantly more frequent ($p < 0.01$) among MSM (35.4%) than in subgroup A (17.4%). Positive results of screening tests for syphilis were noted in the subgroup of patients with no neurological disorders: 43.8% vs. 22.7% among patients with neurological symptoms. Similarly, positive results of specific tests in the corresponding subgroups (93.1% vs. 65.2%) were statistically significant. There was no statistically significant correlation between the other variables such as age or CD4 T-lymphocyte count.

Having analysed the entire study group of 200 patients (irrespective of the presence or absence of neurological symptoms), the most common CNS disorders were: toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), neurosyphilis, and cryptococcosis (Table 6). The above results are similar to the results obtained by other clinicians and data from the literature on the subject (see Discussion). In 10 patients, with a diagnosis identified as “other focal CNS signs”, the most common cause of CNS disorders were aspergilloma (1), metastatic tumours in the lungs (1), post-traumatic lesions (1), and ephedrone/permanganate encephalopathy (2). In five patients, the cause of CNS disorders could not be determined [10].

Table 6. CNS diseases in specific subgroups of HIV-infected patients.

CNS CHANGES	Entire Group N = 200		Subgroup A N = 121		Subgroup B N = 79		Chi ² p
	N	%	N	%	N	%	
CNS toxoplasmosis	27	13.5%	25	20.7%	2	2.5%	Chi ² = 13.45 p < 0.001
CNS cryptococcosis	14	7%	14	11.6%	0	0%	Chi ² = 8.13 p < 0.01
PML	19	9.5%	16	13.2%	3	3.8%	Chi ² = 3.9 p < 0.05
CNS tuberculosis	3	1.5%	3	2.5%	0	0%	Chi ² = 0.66 p = 0.41
Neuroinfection	6	3.0%	6	5.0%	0	0%	Chi ² = 2.51 p = 0.11
Stroke	2	1.0%	2	1.7%	0	0%	Chi ² = 0.17 p = 0.67
Neurosyphilis	16	8.0%	8	6.6%	8	10.1%	Chi ² = 0.4 p = 0.53
Other	10	5.0%	6	5.0%	4	5.1%	Chi ² = 0.09 p = 0.77

The comparison of subgroups A and B showed that in subgroup A, with statistically significant neurological symptoms, the most commonly identified were: cryptococcosis ($p < 0.01$; 11.6% vs. 0%), toxoplasmosis ($p < 0.001$; 20.6% vs. 2.5%), and PML ($p < 0.05$; 13.2% vs. 3.8%) (Table 6).

In turn, there was no statistically significant difference between subgroups with regard to the diagnosis of other CNS lesions, i.e., tuberculosis, other neuroinfections (of bacterial or viral aetiology), strokes, and neurosyphilis, or vascular changes or cortical and subcortical atrophy), although positive serology and confirmatory tests for syphilis were unexpectedly statistically significantly more frequent in subgroup B of patients with no neurological symptoms (Tables 6 and 7).

Table 7. Described vascular changes as well as cortical and subcortical atrophy in specific subgroups of HIV-positive patients.

	Entire Group N = 200		Subgroup A N = 121		Subgroup B N = 79		Chi ² <i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
Vascular changes	35	17.5%	25	20.6%	10	12.7%	Chi ² = 2.12 <i>p</i> = 0.14
Cortical and subcortical atrophy	22	11.0%	14	11.6%	8	10.1%	Chi ² = 0.08 <i>p</i> = 0.09

Vascular changes as well as cortical and subcortical atrophy were not statistically significantly different in either subgroup ($p = 0.14$ and $p = 0.09$) (Table 7).

Having compared variables such as age, gender, CD4 T-lymphocyte count at the time of hospitalisation, number of years since diagnosis of the infection, transmission route, ARV treatment, and death during hospitalisation among patients with the most commonly diagnosed CNS opportunistic conditions, i.e., toxoplasmosis, cryptococcosis, and PML, there was no statistically significant differences with regard to those variables (Tables 8 and 9). Two patients with coexisting toxoplasmosis and PML were not included in this analysis. A comparison of the three groups using the Kruskal–Wallis test (H) confirmed that there was no statistically significant difference in age ($H = 5.18$; $p = 0.08$), CD4 T-cell count ($H = 5.66$; $p = 0.06$), and the number of years since infection ($H = 0.7$; $p = 0.70$) (Table 5). A statistically significant correlation was noted between the transmission via intravenous drug use ($p < 0.05$) and the risk of death ($p < 0.01$) during hospitalisation among the assessed subgroups of patients diagnosed with cryptococcosis, toxoplasmosis, and PML ($p < 0.05$). The above-mentioned infection transmission route was more frequently observed among patients with cryptococcosis (57.1% of this group) and PML (47.1% of this group) than among patients with neurotoxoplasmosis (only 16% of this group), while death occurred in 58.8% of patients diagnosed with PML, 10% of patients with toxoplasmosis, and 14.3% with CNS cryptococcosis. With regard to other variables (Table 6), there were no statistically significant correlations: the distribution of gender ($p = 0.05$), late presenters ($p = 0.58$), and other infection transmission routes were similar in the groups under analysis. However, it should be emphasised that the assessment of such small groups with Pearson's Chi-squared test may be unreliable.

Table 8. Epidemiological data and the number of CD4 T-cells in particular subgroups of patients with diagnosed CNS disease.

	CNS Cryptococcosis N = 14		Toxoplasmosis CNS N = 25		PML N = 17		H <i>p</i>
	Average	Median Value	Average	Median Value	Average	Median Value	
Age (number of years)	40.35	41	38.32	38	43.82	45	H = 5.19 <i>p</i> = 0.07
CD 4 T-lymphocyte count	30.64	22	84.9	47	100.53	27	H = 5.66 <i>p</i> = 0.70
How many years since the infection	3.28	0	2.1	0	2.9	0	H = 0.7 <i>p</i> = 0.70

Table 9. Gender distribution, ARV treatment, and the route of HIV infection in particular subgroups of patients with diagnosed CNS disease.

		CNS Cryptococcosis N = 14		Toxoplasmosis CNS N = 25		PML N = 17		Chi ² p
		N	%	N	%	N	%	
Gender	Female	1	7.1	10	40%	3	17.7%	Chi ² = 5.87 p = 0.05
	Male	13	92.9%	15	60%	14	82.4%	
Late presenters		11	78.6%	21	84%	12	70.6%	Chi ² = 1.08 p = 0.58
Transmission routes	IVDU	8	57.1%	4	16%	8	47.1%	Chi ² = 7.98 p < 0.05
	MSM	2	14.3%	8	32%	2	11.8%	Chi ² = 3.03 p = 0.22
	HTX	4	28.6%	11	44%	4	23.5%	Chi ² = 2.13 p = 0.34
	BI	0	0%	0	0%	1	5.9%	Chi ² = 2.34 p = 0.31
	Congenital	1	7.1%	1	4%	1	5.9%	Chi ² = 0.19 p = 0.91
	Unknown	0	0%	1	4%	1	5.9%	Chi ² = 0.8 p = 0.67
ARV treatment	de novo	6	42.9%	17	68%	9	52.9%	Chi ² = 5.09 p = 0.28
	YES	2	14.3%	5	20%	4	23.5%	
	NO	6	42.9%	3	12%	4	23.5%	
Death		2	14.3%	5	20%	10	58.8%	Chi ² = 9.49 p < 0.01

It is worth noting that in all subgroups of patients, the median was patients with newly diagnosed HIV infections (we entered 0 for patients with a diagnosis made within a maximum of 1 week), those in the stage of a severe type of immunodeficiency (with the mean value and median of CD4 T-lymphocyte count below 100 cells/mm³), and those diagnosed with CNS opportunistic diseases (Table 8).

5. Discussion

We recognize the limitations of our single centre retrospective study in a small number of patients; moreover, not all participants of the study underwent the laboratory tests that we analysed, and it was not possible to obtain all epidemiological data from the available medical documentation.

In the assessed group of HIV-positive patients, the most frequently reported issues and symptoms indicative of CNS pathology were headaches, motor impairment in the limbs, and impaired consciousness; however, we did not take into account fever as a symptom not specific to neurological diseases, although it very often coexists in these diseases and cognitive disorders. The results are consistent with the outcomes presented by other authors; however, the fact that different symptoms have been selected for other studies should be emphasised. In the study by Hai Cehn et al., based on a very small group of PLWH, the following symptoms were most frequently described as those indicating a diagnosis of HIV/AIDS infection: limb paresis, neurocognitive disorders, and fever [11]; in the work by Indian authors: headaches and convulsions [12]; in Bolokadze et al.: headaches (91%), fever (75%), and focal defect symptoms (61%) [13]; and among Ethiopian patients: focal defect symptoms (65.4%), neurocognitive disorders (58.3%), and headaches (47.2%) [14,15].

Neurotoxoplasmosis, neurocryptococcosis, and PML were among the top diagnosed infections in HIV-positive patients with neurological symptoms: both in our work and in the study of a UK PLWH cohort [5]. In our previous paper, with regard to HIV-positive patients who died, we mentioned toxoplasmosis and cryptococcosis as the most common AIDS-defining conditions of CNS pathology [16]. However, it should be emphasised that HIV-related encephalopathy, recognised as one of the most common neurological diseases in this group of patients, was not included in our retrospective evaluation due to the lack of reliable data on that subject in the available medical documentation. Chinese scientists confirmed that the most common CNS disorders among PLWH are neurocryptococcosis, neurotoxoplasmosis, and CNS tuberculosis; the death rate in this group of patients is 13% [17]. However, in the group of Indian patients assessed by Shri Ram Sharma et al., the most common neurological manifestations were nervous system tuberculosis and cryptococcosis [12], which reflects the significant issue of mycobacterium tuberculosis infection in the Indian subcontinent. Similar results were presented by Georgian scientists who indicated CNS tuberculosis, neurotoxoplasmosis, and neurocryptococcosis as the predominant neurological manifestations, and these results are also presented by scientists from Morocco [14,15].

Most of the studies we refer to emphasise the positive correlation between the occurrence of CNS neurological diseases in HIV-positive patients with a stage of immunodeficiency characterised by a low CD4 T-lymphocyte count and an uncertain prognosis [18].

Attention should also be paid to cortical and subcortical atrophy and vascular changes in the brain described in brain imaging studies [19,20]. Sadly, due to the retrospective nature of this paper, we are not able to determine in what way the above-mentioned issues had a direct impact on the patients and whether they were of clinical significance, for example, in the diagnosis of HIV-related encephalopathy among those patients. Moreover, the formation of those abnormalities is influenced by, apart from the HIV virus, other factors, such as age; other viral infections, e.g., CMV, stimulants; and other chronic conditions. Additionally, these changes can coexist with each other as well as with other CNS conditions.

Therefore, we emphasise the need for a screening diagnosis for HIV infections among patients in neurological departments, and a follow-up neurological diagnosis with CT or MRI brain imaging in patients with diagnosed HIV infection in the stage of severe immunodeficiency and low CD4 T-lymphocyte count, including asymptomatic patients.

6. Conclusions

1. The most frequently presented neurological symptoms in the analysed group of HIV-positive patients were headaches, limb paresis, impaired consciousness, balance disturbances, and gait disorders.
2. Cortical and subcortical atrophy, as well as vascular changes, are frequently observed pathologies among HIV-positive patients; however, their cause may be multifactorial and independent of HIV infection.
3. Toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, and cryptococcosis are among the most frequent CNS diseases observed in our patients with HIV/AIDS, irrespective of the presence or absence of neurological symptoms.
4. The presence of CNS diseases, especially AIDS-related opportunistic diseases, is prognostically unfavourable.

Author Contributions: Conceptualisation: J.J.-L. and K.S.; methodology: J.J.-L. and K.S.; formal analysis: J.J.-L.; investigation: J.J.-L.; sources: J.J.-L.; writing—original draft preparation: J.J.-L.; writing—review and editing: J.J.-L. and K.S.; visualisation: J.J.-L.; supervision: K.S.; project administration: J.J.-L.; data collection: J.J.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: According to local law (Pharmaceutical Law of 6 September 2001, art. 37a1), non-interventional studies do not require ethics committee approval. Patients were not exposed to any experimental interventions nor did the study intervene with the clinical management of the patients. The study only collected information from patient medical records.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective design of the study.

Data Availability Statement: Data supporting reported results can be provided upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Hogan, C.; Wilkins, E. Neurological complications in HIV. *Clin. Med.* **2011**, *11*, 571–575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Pyziak-Kowalska, K.; Dusza, M.; Mularska, E.; Kalinowska-Nowak, A.; Barańkiewicz, G.; Jabłonowska, E.; Bander, D.; Podlasin, R.B.; Kubicka, J. Late presenters among newly diagnosed HIV- infected in Poland in 2006–2008. *HIV AIDS Rev.* **2017**, *16*, 244–250. [[CrossRef](#)]
3. Wójcik-Cichy, K.; Jabłonowska, O.; Piekarska, A.; Jabłonowska, E. The high incidence of late presenters for HIV /AIDS infection in the Lodz province, Poland in the years 2009–2016: We are still far from the UNAIDS 90% target. *AIDS Care* **2018**, *30*, 1538–1541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Jabłonowska, E.; Szetela, B.; Bielecki, M.; Horban, A.; Bociaga-Jasik, M.; Mularska, E.; Hlebowicz, M.; Olczak, A.; Parczewski, M.; Grzeszczuk, A.; et al. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and late presentation in Poland—data from Test and Keep in Care (TAK) Polska project. *HIV Med.* **2021**, *22*, 387–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Garvey, L.; Winston, A.; Walsh, J.; Post, F.; Porter, K.; Gazzard, B.; Fisher, M.; Leen, C.; Pillay, D.; Hill, T.; et al. HIV- associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur. J. Neurol.* **2011**, *18*, 527–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hernandez Fustes, O.J.; Arteaga Rodriguez, C. Neurological manifestations of Acquired immunodeficiency Syndrome. *Cureus* **2020**, *12*, e10499. [[CrossRef](#)]
7. Yoshino, Y.; Koga, I.; Kitazawa, T.; Oba, H.; Furui, S.; Matsuda, H.; Ota, Y. Magnetic resonance imaging changes in Asia people living with HIV. *Infec. Dis.* **2021**, *53*, 89–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Kim, Y.; Kim, S.W.; Chang, H.H.; Kwon, K.T.; Bea, S.; Hwang, S. Trends of Cause of death among Human Immunodeficiency Virus patients and the impact of low CD4 counts on diagnosis to death: A retrospective cohort study. *J. Korean Med. Sci.* **2020**, *35*, e355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Wojas-Pelc, A.; Pastuszczyk, M.; Serwin, A.; Rudnicka, I.; Majewski, S.; Czajkowski, R.; Flisiak, I.; Placek, W.; Maj, J.; Maleszka, R.; et al. Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Neurosyphilis, syphilis in pregnancy and congenital syphilis. *Dermatol. Rev./Przegląd Dermatol.* **2018**, *105*, 582–592. [[CrossRef](#)]
10. Janocha-Litwin, J.; Mariańska, K.; Serafińska, S.; Simon, K. Manganese encephalopathy among efedron abusers. *J. Neuroimaging* **2015**, *25*, 832–855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Chen, H.; Lin, F.; Liu, S.; Da, Y.; Guo, D. Neurological manifestations, laboratory and neuroimaging features in HIV-infected patients. *Neurosciences* **2017**, *22*, 311–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Sharma, S.R.; Hussain, M.; Habung, H. Neurological manifestations of HIV-AIDS at a tertiary care institute in North Eastern India. *Neurol. India* **2017**, *65*, 64–68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Bolokadze, N.; Gabunia, P.; Ezugbaia, M.; Gatsrelia, L.; Khechiashvili, G. Neurological complications in patients with HIV /AIDS. *Georgian Med. News* **2008**, *165*, 34–38.
14. Berhe, T.; Melkamu, Y.; Amare, A. The pattern and predictors of mortality of HIV /AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: A retrospective study. *AIDS Res. Ther.* **2012**, *10*, 9–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. El Fane, M.; Sodqi, M.; Lamdini, H.; Marih, L.; Lahsen, A.O.; Chakib, A.; El Filali, K.M. Manifestations neurologiques centrales chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU de Casablanca, Maroc [Central Neurological Diagnosis in Patients Infected with HIV in the Infectious Diseases Unit of University Hospital of Casablanca, Morocco]. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **2018**, *111*, 24–30. (In French) [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Janocha-Litwin, J.; Zińczuk, A.; Serafińska, S.; Szymanek-Pasternak, A.; Simon, K. Analysis of deaths among HIV- infected patients hospitalized in 2009–2018 in main centre of Infectious Disease in region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. *Medicina* **2022**, *58*, 270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Dai, L.; Mahajan, S.D.; Guo, C.; Zhang, T.; Wang, W.; Li, T.; Jiang, T.; Wu, H.; Li, N. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV /AIDS patients (2009–2011) at a major HIV /AIDS referral center in Beijing, China. *J. Neurol. Sci.* **2014**, *342*, 88–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Jung, A.C.; Paauw, D.S. Diagnosing HIV-related disease: Using the CD4 count as a guide. *J. Gen. Intern. Med.* **1998**, *3*, 131–136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

19. Nir, T.M.; On behalf of the HIV Neuroimaging Consortium; Jahanshad, N.; Ching, C.R.K.; Cohen, R.A.; Harezlak, J.; Schifitto, G.; Lam, H.Y.; Hua, X.; Zhong, J.; et al. HIV Neuroimaging Consortium. Progressive brain atrophy in chronically infected and treated HIV+ individuals. *J. Neurovirol.* **2019**, *25*, 342–353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Sanford, R.; Strain, J.; Dadar, M.; Maranzano, J.; Bonnet, A.; Mayo, N.E.; Scott, S.C.; Fellows, L.K.; Ances, B.M.; Collins, D.L. HIV infection and cerebral small vessel disease are independently associated with brain atrophy and cognitive impairment. *AIDS* **2019**, *33*, 1197–1205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

III. STRESZCZENIE PO POLSKU

Wstęp

Ocenia się, że choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występują u około 10-20% pacjentów żyjących z HIV i najczęściej dotyczą stadium głębokiego niedoboru odporności AIDS (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) u pacjentów z zbyt późno wykrytym zakażeniem, lub u pacjentów nieadherentnych do terapii antyretrowirusowej. Rokowanie i możliwości terapeutyczne są przede wszystkim zależne od stopnia upośledzenia odporności i szybkości postawienia rozpoznania.

Materialy i metody

Wszystkie 3 artykuły składające się na rozprawę doktorską zostały opracowane i przygotowane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów zakażonych HIV hospitalizowanych w Oddziałach Zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2009-2018 (publikacja 2) i 2016-2021 (publikacji 3). Publikacja 1 zalicza się do pracy kazuistycznej typu *case report*.

Wartości analizowanych zmiennych ilościowych przedstawiono przy pomocy wartości średniej, mediany, wartości minimalnych i maksymalnych oraz odchylenia standardowego, a zmiennych jakościowych przy pomocy licznosci i odsetka. Dla cech jakościowych do wykrycia istnienia zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi użyto testu Chi² (publikacja 2 i 3). Dodatkowo w publikacji 3 sprawdzenie normalności rozkładu zmiennych w badanych grupach wykonano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka; ocenę różnic pomiędzy trzema grupami wykonano przy pomocy testu Kruskala-Wallisa. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ wskazujący na istnienie istotnych statystycznie różnic lub zależności.

Cel rozprawy

Celem publikacji pierwszej była prezentacja (jedno z pierwszych doniesień z Polski) przypadków pacjentów zakażonych HIV z rozpoznaną encefalopatią manganową.

Podstawowym celem pozostałych dwóch publikacji ujętych w tej rozprawie doktorskiej, była analiza epidemiologiczna częstości, etiologii oraz obrazu klinicznego schorzeń ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z rozpoznanym zakażeniem HIV/AIDS hospitalizowanych w WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w kontekście przynależności do grup ryzyka nabycia zakażenia HIV oraz ocena wpływu postępu i dostępności do badań obrazowych,

laboratoryjnych, bakteriologicznych i molekularnych na wykrywalność i różnicowanie chorób ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów zakażonych HIV hospitalizowanych w naszym szpitalu.

Kolejnym celem było porównanie rozpoznania klinicznego postawionego w trakcie hospitalizacji za życia chorych, również z zakresu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego z wynikiem autopsji w tym mózgu u zmarłych pacjentów zakażonych HIV w dostępnym materiale. Zostało to podsumowane w artykule drugim.

Wyniki i wnioski

Wynikiem pierwszej publikacji rozprawy doktorskiej jest opis 2 przypadków klinicznych pacjentów zakażonych HIV, stosujących środki odurzające w tym pochodne efedronu, które w wyniku obróbki termicznej i podgrzania z nadmanganianem potasu po podaniu dożylnym mają działanie euforyzujące. Stosowanie tych środków prowadzi do trwałego uszkodzenia OUN, wywołując objawy zespołu parkinsonowskiego: otępienie, drgawki, zaburzenia mowy, zaburzenia chodu i równowagi oraz zaburzenia emocjonalne, które wynikają z odkładania się manganu w gałce bladej oraz w innych głębokich zwojach mózgu. Zmiany te opisywane są w MRI głowy jako wzmożony sygnał w opcji T1 zależnej.

Wnioski podsumowujące publikację 2:

1. Sukces terapeutyczny u pacjentów z AIDS w dużej mierze zależy od wczesnego wykrycia zakażenia HIV.
2. Wystąpienie objawów neurologicznych u pacjentów z HIV /AIDS jest niekorzystne rokowniczo.
3. W XXI wieku mimo dostępności wielu metod diagnostycznych nadal wiele przypadków śmierci w przebiegu zakażenia HIV/AIDS kończy się brakiem ostatecznego jednoznacznie pewnego rozpoznania.
4. Uwzględnienie diagnostyki w kierunku zakażenia HIV wydaje być koniecznym u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach neurologicznych.

Wyniki podsumowujące publikację 3:

1. Najczęściej prezentowanymi objawami neurologicznymi w analizowanej grupie pacjentów zakażonych HIV były bóle głowy, niedowłady w zakresie kończyn oraz zaburzenia świadomości i zaburzenia chodu/równowagi.

2. Zaniki korowo-podkorowe oraz zmiany naczyniopochodne są często opisywanym odchyleniem w badaniach neuroobrazujących mózgowia wśród pacjentów zakażonych HIV; jednakże ich przyczyna może być wieloczynnikowa, nie związania bezpośrednio i tylko z zakażeniem HIV.

3. Do najczęstszych chorób OUN obserwowanych u naszych pacjentów z HIV /AIDS należy zaliczyć toksoplazmozę, postępującą wielogniskową leukoencefalopatię oraz kryptokokozę.

4. U pacjentów zakażonych HIV w stadium AIDS nawet przy braku uchwytnej dolegliwości i objawów neurologicznych jak i obciążającego wywiadu neurologicznego, wydaje się koniecznym przeprowadzenie diagnostyki obrazującej OUN.

.

IV. SUMMARY

Introduction

Central nervous system (CNS) diseases are estimated to occur in approximately 10–20% of HIV patients, and most commonly relate to the severe AIDS stage of severe immunodeficiency in patients with late diagnosis, or in patients who are not adherent to antiretroviral therapy. The prognosis and therapeutic options depend primarily on the degree of immunodeficiency and the speed of diagnosis.

Materials and methods

All three articles included in the doctoral dissertation were elaborated and prepared retrospectively on the basis of medical documentation of HIV-infected patients hospitalized in the Infection Department of Gromkowski Regional Specialist Hospital in Wrocław in the years 2009–2018 (publication 2) and 2016–2021 (publication 3). Publication 1 is classified as a case report.

The values of the analyzed quantitative variables were presented in terms of the mean, median, minimum and maximum values and standard deviation, and qualitative variables – by number and percentage. For qualitative features, the chi-squared test (publications 2 and 3) was used to detect the existence of a relationship between the analyzed variables. Additionally, in publication 3, the normality of the distribution of variables in the studied groups was checked using the Shapiro–Wilk normality test; the differences between the three groups were assessed using the Kruskal–Wallis test. A significance level of $p < 0.05$ was adopted, indicating the existence of statistically significant differences or relationships.

Aim of the study

The aim of publication 1 was to present interesting cases of patients with manganic encephalopathy, and as such was one of the first such reports from Poland.

The main goal of the doctoral dissertation was the epidemiological analysis of the causes and clinical picture of diseases of the central nervous system in patients with diagnosed HIV / AIDS infection hospitalized at the Gromkowski Regional Specialist Hospital in Wrocław, which was prepared and elaborated in publication 3.

Another objective was to compare the clinical diagnoses made during hospitalization during the lifetime of patients, including in the scope of central nervous system diseases, with the results of brain autopsies in deceased HIV-infected patients in the available material. This has been summarized in publication 2.

Results and conclusions

The result of the first publication from the doctoral dissertation is a description of two clinical cases of HIV-infected patients using narcotic drugs, including ephedrone derivatives, which, as a result of thermal treatment and heating with potassium permanganate after intravenous administration, have an euphoric effect. The use of these agents may cause permanent damage to the CNS, causing parkinsonian symptoms: dementia, convulsions, speech disorders, gait and balance disorders, and emotional disturbances that result from the deposition of manganese in the pale globule and other deep brain ganglia. These changes are described in MRI of the head as an increased signal in the T1-dependent option.

Conclusions presented in publication 2:

1. Therapeutic success in AIDS patients largely depends on the early detection of HIV infection.
2. The occurrence of neurological symptoms in patients with HIV / AIDS is prognostically unfavorable.
3. In the 21st century, despite the availability of many diagnostic methods, still many cases of death in the course of HIV / AIDS infection end up with the lack of a definitive and certain diagnosis.
4. Inclusion of HIV diagnoses in patients hospitalized in neurological departments seems to be necessary.

Publication 3 can be summarized with the following conclusions:

1. The most frequently presented neurological symptoms in the analyzed group of HIV-infected patients were headaches, limb paresis, and disturbed consciousness and gait / balance disturbances.
2. Cortico-subcortical atrophy and vascular lesions are a frequently observed pathology among HIV-infected patients; however, their cause may be multifactorial and independent of HIV infection.
3. The most common CNS diseases observed in our HIV / AIDS patients, regardless of the presence or absence of neurological symptoms, include toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptococcosis.

V. WPROWADZENIE

Pacjenci żyjący z HIV (ang. *patients living with HIV*; PLWH) poprzez dostępność do skutecznych nowoczesnych terapii antyretrowirusowych zwykle szybko osiągają supresję wirerii HIV w trakcie leczenia, co najczęściej prowadzi do zahamowania postępującego uszkodzenia układu immunologicznego przez HIV1/2. Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immuno deficiency syndrome*; AIDS) jest końcowym stadium infekcji HIV, rozwijającym się po kilku-, kilkunastu latach od momentu zakażenia u osób nieleczonych. Pełnoobjawowy AIDS definiują najczęściej zakażenia wirusowe, grzybicze, bakteryjne oraz zarażenia pasożytnicze zwykle określane jako tzw. infekcje oportunistyczne. Nowotwory definiujące AIDS (często związane z czynnikami infekcyjnymi) oraz choroby układu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego nie zawsze związane są z czynnikami zakaźnymi czy nowotworami. Z analizy wielu publikacji i własnych obserwacji w dalszym ciągu choroby definiujące AIDS są główną przyczyną śmierci w tej grupie pacjentów. Oczywiście; dostępne nowoczesne terapie mają zahamować rozwój choroby do stadium AIDS pod warunkiem, że zakażenie HIV zostanie odpowiednio wcześniej wykryte a pacjent będzie regularnie i systematycznie stosował leczenie przeciwwirusowe. Do zakażenia HIV dochodzi drogą kontaktów seksualnych oraz poprzez naruszenie ciągłości powłok. Aktualnie główną grupę pacjentów zakażonych HIV stanowią mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami (ang. *men having sex with men*; MSM); jednakże należy pamiętać o zakażeniach wśród osób heteroseksualnych. Przed laty w Polsce do dominujących grup ryzyka zakażenia HIV należały osoby stosujące narkotyki drogą dożylną (ang. *intravenous drug users*; IVDU), które obecnie stanowią niewielki odsetek nowych zakażeń.

Ocenia się, że choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występują u około 10-20% pacjentów żyjących z HIV i najczęściej dotyczą stadium głębokiego niedoboru odporności AIDS u pacjentów z zbyt późno wykrytym zakażeniem, lub u pacjentów nieadherentnych do terapii antyretrowirusowej. Rokowanie i możliwości terapeutyczne są przede wszystkim zależne od stopnia upośledzenia odporności, szybkości postawienia rozpoznania oraz obecności chorób współistniejących.

Mimo dostępu do relatywnie tanich badań diagnostycznych w kierunku HIV (testy przesiewowe ELISA z krwi) oraz niezwykle skutecznej terapii antyretrowirusowej w krajach rozwiniętych takich jak Polska, nadal zakażenie HIV wykrywa się zbyt późno

i to często niestety w stadium pełnoobjawowego AIDS u tzw. *late presenters*. Definicja *late presenters* oznacza pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem HIV już z niską liczbą limfocytów T CD4 <350 komórek / μ L lub współistnieniem schorzenia definiującego AIDS, niezależnie od liczby limfocytów T CD4. Bardzo często jedynymi objawami AIDS są zaburzenia neurologiczne.

Do najczęstszych obserwowanych objawów neurologicznych u pacjentów HIV należą: bóle głowy z towarzyszącą lub nie gorączką, pogorszenie kontaktu, zaburzenia zachowania, zaburzenia świadomości, niedowłady połowicze, napady drgawkowe, osłabienie siły mięśni, dodatnie objawy oponowe, zaburzenia chodu i równowagi, zaburzenia połykania.

Najczęstszymi schorzeniami neurologicznymi w grupie pacjentów z HIV są: toksoplazmoza OUN, kryptokokoza OUN, pierwotna postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*; PML), gruźlica OUN, chłoniak mózgu, oraz encefalopatia związana z HIV traktowana jako zaburzenie neuropoznawcze. Schorzenia neurologiczne występujące u pacjentów PLWH zostały przedstawione w tabeli 1- poniżej. W publikacji numer 3 podjęłam próbę oceny epidemiologii konkretnych podjednostek neurologicznych wśród PLWH hospitalizowanych w dwóch oddziałach zakaźnych WSS we Wrocławiu. Pragnę również podkreślić możliwość wystąpienia w tej grupie pacjentów nieprawidłowości w zakresie OUN nie związanych typowo z chorobą podstawową tj.: udary, pierwotne guzy mózgu, zmiany przerzutowe do OUN oraz encefalopatie związane z innymi współistniejącymi chorobami (np. niewydolność wątroby, nerek, oddechowa) oraz encefalopatie toksyczne np. poalkoholowa oraz rzadko występująca encefalopatia manganowa występująca u osób stosujących efedron droga dożylną- co stanowi temat mojej pierwszej publikacji.

HIV encefalopatia jest spowodowana bezpośrednim działaniem wirusa HIV na tkanki mózgowia; co u pacjentów PLWH objawia się zaburzeniami neuropoznawczymi, zaburzeniami pamięci i koncentracji oraz mowy; trudnościami w uczeniu się; ponadto problemami z poruszaniem się, spowolnieniem psychoruchowym. Postępująca choroba doprowadza do poważnych uszkodzeń neurologicznych. Schorzenie to należy do zaburzeń psychiatryczno-neurologicznych. Jako skuteczne leczenie uznajemy terapię antyretrowirusową. Przypadków pacjentów z AIDS demencją nie wzięłam pod uwagę w przygotowanych publikacjach ze względu na retrospektywną analizę dostępnej dokumentacji medycznej; brak typowych odchyleń w badaniach neuroobrazowych oraz różnorodność objawów neuropsychiatrycznych; to wszystko nie pozwoliło na jednoznaczne rozpoznanie tego schorzenia wśród tych pacjentów.

Neurotoksoplazmoza (ang. *toxoplasmic encephalitis*; TE) przed erą terapii retrowirusowych, była najczęstszą przyczyną zmian ogniskowych OUN wśród PLWH i nadal pozostaje jedną z częstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z AIDS. Neurotoksoplazmoza jest najczęściej reaktywacją starego/przebitego zarażenia; stąd u pacjentów ze zmianami podejrzanymi o neurotoksoplazmozę występują przeciwciała w klasie IgG w surowicy w kierunku *T. gondii*. Zmiany ogniskowe mózgu widoczne w tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym (MR) są opisywane jako okrągłe (pojedyncze lub mnogie) z obrączkowatym wzmocnieniem na obwodzie oraz z towarzyszącym efektem masy. Rozpoznanie uwiarygadnia wykrycie materiału genetycznego *T. gondii* metodą PCR (ang. *polymerase chain reaction*) z płynu mózgowo-rdzeniowego. Niestety leczenie przyczynowe jest długotrwałe, wielomiesięczne z zastosowaniem schematu podstawowego połączenia sulfasalazyny z pirymetaminą; alternatywnie z wykorzystaniem trimetoprimu/kotrimoksazolu. W Polsce terapia podstawowa przez wiele lat była niedostępna w Polsce, leki musiały być sprowadzane na import docelowy z zagranicy; co generowało niską adherencję z powodu braku możliwości wykupienia leków przez pacjentów i wysokich kosztów terapii; aktualnie nadal niedostępna jest sulfadiazyna.

Tabela 1. Schorzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące u pacjentów zakażonych HIV.

1. Pierwotne uszkodzenie mózgu przez wirusa HIV	a. <i>AIDS dementia complex = HIV associated dementia complex = HIV encephalitis = AIDS encefalopatia</i>	
2. Schorzenia oportunistyczne	A. Pasożyty	a. <i>Toxoplasma gondii</i>
		b. węgorycza (<i>Taenia solium</i>)
	B. Grzyby	a. <i>Cryptococcus neoformans</i>
		b. <i>Candida albicans</i>
		c. <i>Aspergillosis</i>
		d. <i>Coccidioidomycosis</i>
		e. <i>Mucormycosis</i>
		f. <i>Histioplasmosis</i>
	C. Bakterie	a. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
b. <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>		
c. krętek kiły <i>Treponema pallidum</i>		

		d. inne przyczyny ropnych neuroinfekcji (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>)
	D. Wirusy	a. JCV (wywołujący postępującą wielogniskową leukoencefalopatię; <i>PML-progressive multifocal leucoencephalopathy</i>) b. inne: CMV, VZV, HSV-1, HSV-2
3. Nowotwory		a. pierwotny chłoniak mózgu (ang. <i>primary central nervous system lymphoma</i> ; PCNSL) b. mięsak Kaposiego c. pierwotne guzy mózgu d. przerzuty do mózgu
4. Powikłania schorzeń narządowych		a. metaboliczne encefalopatie (wywołane niedotlenieniem, poplekowe, w wyniku zaburzeń elektrolitowych, niewydolności wątroby nerek lub oddechowej) b. zawał/udar niedokrwienny lub krwotoczny mózgu

W związku z dużą liczbą pacjentów żyjących z HIV hospitalizowanych w WSS im. Gromkowskiego w oddziałach zakaźnych oraz obserwowanymi w ostatnich latach przypadkami pacjentów kierowanych do naszego oddziału z oddziałów neurologicznych, SOR czy IP Neurologicznych, gdzie trafiali z powodu różnego rodzaju objawów neurologicznych i u których w toku diagnostyki rozpoznano zakażenie HIV; powstała koncepcja artykułów opisujących zaburzenia neurologiczne wśród pacjentów zakażonych HIV. Celem tych prac było także zwrócenie uwagi lekarzom innych specjalizacji, głównie neurologom, na konieczność uwzględnienia szybszej diagnostyki w kierunku HIV wśród pacjentów diagnozowanych z powodu nieprawidłowości w badaniu neurologicznym czy odchyleniach w badaniach obrazowych mózgu, szczególnie w grupie młodych pacjentów. Ukierunkowanie diagnostyki na zakażenie HIV i jego potwierdzenie zmienia w dość zasadniczy sposób dalszą diagnostykę zmian ogniskowych OUN na schorzenia typowe w tej grupie pacjentów. Niestety opóźnienie diagnostyki a tym samym leczenia wpływa na pogorszenie rokowania i zgon; co stanowiło temat mojej publikacji numer 2 analizującej przyczyny zgonów PLWH z uwzględnieniem pacjentów ze zmianami w OUN rozpoznanymi za życia lub autopsyjnie.

VI. MATERIAŁY i METODY

Wszystkie 3 prace składające się na prezentowaną rozprawę doktorską zostały opracowane i przygotowane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznych pacjentów zakażonych HIV hospitalizowanych w Oddziałach Zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2009-2018 (publikacja 2) i 2016-2021 (publikacja 3).

Publikacja 1 zalicza się do pracy kazuistycznej typu *case report*. Pacjenci z rozpoznaną encefalopatią manganową byli pacjentami bezpośrednio prowadzonymi przeze mnie podczas ich hospitalizacji w I Oddziale Chorób Zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu a opisane przypadki z HIV były jednymi z pierwszych; jeśli nie pierwszymi przedstawionymi w populacji polskiej. Pacjenci wyrazili zgodę na opisanie ich historii medycznej przy zachowanej anonimowości. Publikacja powstawała przy współpracy z lekarzami Oddziału Neurologicznego WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu.

W artykule 2 grupę badaną stanowili pacjenci (113) z potwierdzonym zakażeniem HIV hospitalizowani w Oddziałach Zakaźnych (I i II) oraz w Oddziale Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu w Polsce, którzy zmarli w trakcie hospitalizacji w latach 2009-2018. Analizę retrospektywną wykonano na podstawie dokumentacji medycznej z pobytu szpitalnego jak i na podstawie wyników autopsji pośmiertnej u osób, które miały ją wykonaną. Wyszczególniono 2 podgrupy pacjentów: podgrupa A (62 osoby) z obserwowanymi objawami neurologicznymi w trakcie hospitalizacji oraz podgrupę B pacjentów bez uchwytnych klinicznie objawów ze strony układu nerwowego (51 osób). Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wartości analizowanych zmiennych ilościowych przedstawiono przy pomocy wartości średniej, mediany a zmiennych jakościowych przy pomocy licznosci i odsetka; ponadto użyto testu χ^2 .

W publikacji 3 dokonałam analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej 200 pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach Zakaźnych WSS im Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2016-2021 z rozpoznaniem zakażenia HIV oraz u których wykonana była diagnostyka obrazowa głowy badaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: pacjentów z objawami neurologicznymi- 121 osób (podgrupa A) oraz pacjentów bez uchwytnych odchyleń neurologicznych i nie zgłaszających jakichkolwiek dolegliwości ze strony układu nerwowego - 79 osób (podgrupa B). Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wartości analizowanych zmiennych ilościowych przedstawiono przy pomocy wartości średniej, mediany, wartości minimalnych

i maksymalnych oraz odchylenia standardowego, a zmiennych jakościowych przy pomocy liczności i odsetka. Dla cech jakościowych do wykrycia istnienia zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi użyto testu Chi². Sprawdzenie normalności rozkładu zmiennych w badanych grupach wykonano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka. Ocenę różnic pomiędzy trzema grupami wykonano przy pomocy testu Kruskala-Wallisa. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ wskazujący na istnienie istotnych statystycznie różnic lub zależności. Bazę danych i badania statystyczne przeprowadzono w oparciu o oprogramowanie komputerowe Statistica 9.1 (StatSoft, Polska).

Badania do publikacji 2 i 3 zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińskich Zasad Etycznych oraz Good Medical Practice.

VII. CELE I ZAŁOŻENIA ROZPRAWY

Podstawowym celem publikacji 2 i 3 ujętych w rozprawie doktorskiej była analiza epidemiologiczna częstości, przyczyn i obrazu klinicznego schorzeń ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem HIV/AIDS hospitalizowanych w WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu.

Kolejnym celem było porównanie rozpoznania klinicznego postawionego w trakcie hospitalizacji za życia chorych, szczególnie z zakresu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego z wynikiem autopsji mózgu u zmarłych pacjentów zakażonych HIV w dostępnym materiale. Zostało to podsumowane w artykule 2.

Celem publikacji 1 była prezentacja (pierwsze doniesienie z Polski) rzadkich przypadków pacjentów zakażonych HIV z encefalopatią manganową.

Zależało mi również na przybliżeniu problemów neurologicznych wśród pacjentów PLWH w populacji polskiej, by zwrócić uwagę lekarzom innych specjalizacji, szczególnie neurologom; jakie mogą być pierwsze objawy sugerujące zaburzenia OUN w przebiegu chorób oportunistycznych lub definiujących AIDS, obraz radiologiczny oraz ostateczne rozpoznania neurologiczne, do których postawienia przybliżyła wczesna diagnostyka w kierunku zakażenia HIV.

Dodatkowym celem obu prac (2 i 3) była analiza danych demograficznych w tym informacji o liczbie pacjentów *late presenters* oraz przynależności do grup ryzyka nabycia zakażenia HIV pacjentów z chorobami OUN.

VIII. WYNIKI

Wynikiem publikacji 1 rozprawy doktorskiej jest opis dwóch przypadków klinicznych pacjentów zakażonych HIV, stosujących środki odurzające w tym pochodne efedronu, które w wyniku obróbki termicznej i podgrzania z nadmanganianu potasu po podaniu dożylnym mają działanie euforyzujące. Niestety kilkumiesięczne stosowanie tych środków może dochodzić to trwałego uszkodzenia OUN, wywołując objawy zespołu parkinsonowskiego: otępienie, drgawki, zaburzenia mowy, zaburzenia chodu i równowagi oraz zaburzenia emocjonalne, które wynikają z odkładania się manganu w gałce bladej oraz w innych głębokich zwojach mózgu. Zmiany te opisywane są w MRI głowy jako wzmożony sygnał w opcji T1 zależnej. Wywiad, obraz kliniczny oraz typowe zmiany w badaniu neuroobrazowym MR głowy pozwalają na postawienie rozpoznania encefalopatii manganowej.

W publikacji 2 analizą objęto dane 113 pacjentów hospitalizowanych w latach 2009-2018 z rozpoznaniem zakażenia HIV i zmarłych w WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu. Ogólne wyniki są następujące:

- 62 pacjentów prezentowało objawy neurologiczne w trakcie hospitalizacji (podgrupa A)
- aż 82 pacjentów stanowili mężczyźni; średnia wieku wynosiła 40,4 lata a mediana 39 lat
- główną drogą zakażenia wirusem HIV było stosowanie dożylnych środków odurzających w przeszłości aż u 78% pacjentów w tej grupie
- średnia liczba limfocytów T CD4 oznaczanych wyjściowo w trakcie hospitalizacji wynosiła 131 komórek; co świadczy o głębokim niedoborze odporności; różnica pomiędzy podgrupą pacjentów z objawami neurologicznymi (podgrupa A) do grupy bez objawów neurologicznych (podgrupa B) była nieistotna statystycznie ($p=0,212$)
- 36% pacjentów stanowiły osoby *late presenters*, u których zakażenie zostało postawione w stadium głębokiego niedoboru odporności
- 52% pacjentów w momencie do szpitala było w stanie bardzo ciężkim
- na podstawie dostępnej dokumentacji ustalono, że 78% pacjentów zmarło z powodu schorzenia związanego z chorobą podstawową/ AIDS
- 27,4 % pacjentów miało przeprowadzona autopsję
- w naszym materiale spośród chorób definiujących AIDS najczęstszymi czynnikiem etiologicznym zmian w OUN było zarażenie *Toxoplasma gondii* i zakażenie *Cryptococcus neoformans*. oraz postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

W publikacji 3 analizowaną grupę (200 osób) stanowili chorzy z rozpoznaniem zakażeniem HIV, hospitalizowani w Oddziałach Zakaźnych w latach 2016-2021 WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu, u których dodatkowym kryterium wyboru do badania był warunek wykonanego badania obrazowego głowy- tomografii lub rezonansu głowy. Badanie było retrospektywnie mieliśmy więc wpływu na wskazania do wykonania badania obrazowego. Planowane badanie prospektywne zakłóciła pandemia Covid 19. Grupę podzieliliśmy na 2 podgrupy- A – 121 osób-pacjenci, którzy mieli wykonane badanie neuroobrazowe z powodu problemów neurologicznych oraz podgrupę B (79 osób) bez uchwytnych odchyżeń neurologicznych, nie zgłaszających dolegliwości ze strony układu nerwowego i nie obciążonych patologią ośrodkowego układu nerwowego przeszłości; u których badanie było wykonane z innych przyczyn. Wybrane wyniki przedstawiają się następująco:

- rzecz interesująca; nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych między podgrupą A i B co do czasu zakażenia do momentu podjęcia diagnostyki szpitalnej i neurologicznej, wieku pacjentów, liczby limfocytów T CD4, zgonu w trakcie hospitalizacji, liczby pacjentów *late presenters*, dodatnich wyników serologicznych anty HCV, aktywnego i przebytego zakażenia HBV oraz przebytej toksoplazmozy, ponadto drogi zakażenia HIV: IVDU, drogą kontaktów heteroseksualnych, biseksualnych i zakażeń wrodzonych

- odnotowano istotną statystycznie różnicę między badanymi podgrupami w zakresie płci ($p=0,036$), prawdopodobniej drogi zakażenia wśród MSM ($p=0,004$) oraz wyników badań serologicznych przesiewowych ($p=0,003$) oraz wyników badań swoistych w kierunku kiły ($p=0,029$). W podgrupie A było istotnie statystycznie więcej kobiet (23,14%; 76,86% to mężczyźni) niż w podgrupie B (tu tylko 11,39% to kobiety a 88,61% to mężczyźni). W podgrupie B odnotowano istotnie statystycznie częściej ($p=0,004$) zakażenie wirusem HIV drogą seksualną wśród MSM (35,44%) niż w podgrupie A (17,36%). Dodatkowo wyniki testów przesiewowych w kierunku kiły odnotowano w podgrupie osób bez zaburzeń neurologicznych 43,84% vs 22,73% wśród pacjentów z objawami neurologicznymi; podobnie dodatnie testy swoiste w analogicznych podgrupach (93,10 % vs. 65,22%) były istotne statystycznie

- najczęstszymi schorzeniami w zakresie OUN były: toksoplazmoza, pierwotna postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) oraz kryptokokoza

- schorzenia OUN obserwowane w badanej populacji pacjentów z HIV /AIDS hospitalizowanych w naszym Ośrodku były podobne do obserwowanych w innych ośrodkach europejskich

- zmiany naczyniopochodne i zaniki korowo-podkorowe nie stanowiły istotnie statystycznych różnic w obu podgrupach.

IX. WNIOSKI

Wniosków z publikacji 1- opisu przypadków pacjentów z manganową encefalopatią jest kilka:

1. Stosowanie drogą iniekcji dożylnych „zanieczyszczonego” podczas obróbki termicznej metalami ciężkimi (manganem) efedronu powoduje powstawanie charakterystycznych zaburzeń neurologicznych pod postacią zespołu parkinsonowskiego.
2. Objawy te mogą choć w niewielkim stopniu ulec zmniejszeniu jedynie po całkowitym zaprzestaniu stosowania tych preparatów.
3. Obecnie dostępne metody diagnostyczne tj. MRI głowy w połączeniu z wywiadem oraz obrazem klinicznym potwierdzają rozpoznanie.

Wnioski z publikacji 2:

1. Sukces terapeutyczny u pacjentów z AIDS w dużej mierze zależy jest od wczesnego wykrycia zakażenia HIV.
2. U każdego pacjenta z HIV/AIDS, nawet przy braku ewidentnych objawów neurologicznych warto zawsze przeprowadzić dokładną ocenę neurologiczną, gdyż prawidłowe i wczesne postawienie rozpoznania zwiększa szanse na sukces terapeutyczny.
3. Wystąpienie objawów neurologicznych u pacjentów z HIV /AIDS jest niekorzystne rokowniczo.
3. W XXI wieku mimo dostępności wielu metod diagnostycznych (badania laboratoryjne, techniki molekularne, obrazowe, histopatologiczne) nadal wiele przypadków śmierci w przebiegu zakażenia HIV/AIDS kończy się brakiem ostatecznego jednoznacznie pewnego rozpoznania.
4. Uwzględnienie diagnostyki w kierunku zakażenia HIV wydaje być koniecznym u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach neurologicznych.

Wnioski z publikacji 3:

1. Najczęściej prezentowanymi objawami neurologicznymi w analizowanej grupie pacjentów zakażonych HIV były bóle głowy, niedowłady w zakresie kończyn oraz zaburzenia świadomości i zaburzenia chodów/równowagi.
2. Zaniki korowo-podkorowe oraz naczyniopochodne zmiany jest często opisywanym odchyleniem w badaniu TK lub MRI głowy wśród pacjentów zakażonych HIV; jednakże ich przyczyna może być wieloczynnikowa niezależna tylko od zakażenia HIV.

3. Do najczęstszych chorób OUN obserwowanych u naszych pacjentów z HIV /AIDS niezależnie od obecności czy braku objawów neurologicznych należy zaliczyć toksoplazmozę, postępującą wielogniskową leukoencefalopatię oraz kryptokokozę.
4. U pacjentów hospitalizowanych na oddziałach neurologicznych w diagnostyce przyczyn chorób OUN należy uwzględnić możliwość zakażenia HIV.
5. Wystąpienie chorób OUN szczególnie schorzeń oportunistycznych związanych z AIDS jest niekorzystne rokowniczo.

X. PIŚMIENICTWO

- Habrat, B.; Baran-Furga, H.; Sienkiewicz-Jarosz, H.; Sein, A.J.; Poniatowska, R. Encefalopatia spowodowana dożylnym używaniem preparatów zawierających nadmanganian potasu stosowany jako reagent w produkcji metkatynonu (efedronu) z leków zawierających pseudoefedryne [Encephalopathy caused by intravenous potassium permanganate used for illegal production of methcathinone (ephedrone) from medicines containing pseudoephedrine]. *Przegl Lek.* 2013, 70, 613-6.
- Sanotsky, Y.; Lesyk, R.; Fedoryshyn, L.; Komnatska, I.; Matviyenko, Y.; Fahn, S. Manganic encephalopathy due to "ephedrone" abuse. *Mov Disord*, 2007, 22, 1337-136143. doi: 10.1002/mds.21378.
- Jellinger, K.A.; Setinek, U.; Drlicek, M.; Bohm, G.; Steuret, A.; Lintner, F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol.* 2000, 100, 213–220. <https://doi.org/10.1007/s004010000245>.
- American Academy of Neurology. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998, 50, 21–26. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.21>.
- Sonnevile, R.; Magalhaes, E.; Meyfroidt, G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr. Opin. Crit. Care* 2017, 23, 128–133. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000397>.
- Thurnher, M.; Donovan Post, M.J. Neuroimaging the brain in HIV-1- infected patients. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2008, 18, 93–117. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.12.013>.
- Nissapatorn, V. Toxoplasmosis in HIV/AIDS: A living legacy. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 2009, 40, 1158–1178.
- EACS European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.2 October 2020.
- Basavaraju, A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop. Parasitol.* 2016, 6, 129–135. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.190817>.
- Maziarz, E.K.; Perfect, J.R. Cryptococcosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2016, 30, 179–206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>.
- Kartau, M.; Sipila, J.O.; Auvien, E.; Palomaki, M.; Verkkoniemi-Ahola, A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current insights. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2019, 9, 109–121. <https://doi.org/10.2147/DNND.S203405>.

- Bowen, L.N.; Smith, B.; Reich, D.; Quezado, M.; Nath, A. Hiv-associated opportunistic CNS infections: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* 2016, *12*, 662–674. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.149>.
- Schaller, M.A.; Wicke, F.; Foerch, C.; Weidauer, S. Central nervous system tuberculosis: Etiology, clinical manifestations and neuroradiological features. *Clin. Neuroradiol* 2019, *29*, 3–18. <https://doi.org/10.1007/s00062-0118-0726-9>.
- Acosta, M.; Kundro, M.; Vilorio, G.; Peressin Paz, A.; Morello, F.; Latorre, F.; Seoane, E.; Toibaro, J.; Losso, M. The role of brain biopsy in the clinical management of HIV-related focal brain lesions. *HIV Med.* 2018, *19*, 673–678. <https://doi.org/10.1111/hiv.12646>.
- Moore, R.D. Epidemiology of HIV infection in the United States: Implications for linkage to care. *Clin. Infect. Dis.* 2011, *52*, 208–213. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq044>.
- Silva, A.C.; Rodrigues, B.S.; Micheletti, A.M.; Tostes, S.; Meneses, A.C.; Silva-Vergara, M.L.; Adad, S.J. Neuropathology of AIDS: An autopsy review of 284 cases from Brazil comparing the findings pre- and post- HAART and pre- and postmortem correlation. *AIDS Res. Treat.* 2012, *2021*, 86850. <https://doi.org/10.1155/2012/186850>.
- Chen, L.; Pan, X.; Ma, Q.; Yang, J.; Xu, Y.; Zheng, J.; Wang, H.; Zhou, X.; Jiang, T.; Jiang, J.; et al. HIV cause-specific death, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006–2013. *Sci. Rep.* 2017, *7*, 42366. <https://doi.org/10.1038/srep42366>.
- Lewden, C.; Salmon, D.; Morlat, P.; Bevilacqua, S.; Jouglu, E.; Bonnet, F.; Héripert, L.; Costagliola, D.; May, T.; Chêne, G. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)- infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: Emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int. J. Epidemiol.* 2005, *34*, 121–130. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh307>.
- Hogan, C.; Wilkins, E. Neurological complications in HIV. *Clinical Medicine (London)* 2011, *11*, 571-575. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-6-571>.
- Croxford, S.; Kitching, A.; Desai, S.; Meaghan, K.; Eelstein, M.; Skingsley, A.; Burns, F.; Copas, A.; Brown, A.E.; Sullivan, A.K.; et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: An analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health* 2017, *2*, 35–46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).

- Pyziak-Kowalska, K.; Dusza, M.; Mularska, E.; Kalinowska-Nowak, A.; Barańkiewicz, G.; et al. Late presenters among newly diagnosed HIV- infected in Poland in 2006-2008. *HIV AIDS Rev* 2017, 16, 244-250. <https://doi.org/10.5114/hivar.2017.72025>.
- Wójcik-Cichy, K.; Jabłonowska, O.; Piekarska, A.; Jabłonowska, E. The high incidence of late presenters for HIV/AIDS infection in the Lodz province, Poland in the years 2009-2016: we are still far from the UNAIDS 90% target. *AIDS Care* 2018, 30, 1538-1541. doi: 10.1080/09540121.2018.1470306.
- Jabłonowska, E.; Szetela, B.; Bielecki, M.; Horban, A.; Bociąga-Jasik, M.; et al. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and late presentation in Poland-data from Test and Keep in Care (TAK) Polska project. *HIV Med* 2021.22, 387-396. Doi: 10.1111/hiv.13041.
- Garvey, L.; Winston, A.; Walsh, J.; et al. HIV- associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol* 2011, 18, 527-534. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03291.
- Hernandez Fustes, O.J.; Arteaga Rodriguez, C. Neurological manifestations of Acquired immunodeficiency Syndrome. *Cureus* 2020, 12, e10499. doi:10.7759/cureus.10449.
- Kim, Y.; Kim, S.W.; Chang, H. H.; Kwon, K. T.; Bea, S.; et al. Trends of Cause of death among Human Immunodeficiency Virus patients and the impact of low CD4 counts on diagnosis to death: a retrospective cohort study. *Journal Of Korean medical science* 2020, 35, e355. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e355.
- Chen, H.; Lin, F.; Liu, S.; Da, Y.; Guo, D. Neurological manifestations, laboratory and neuroimaging features in HIV-infected patients. *Neurosciences (Riyadh)* 2017, 22, 311-315. doi: 10.17712/nsj.2017.4.20160606.
- UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee, Garvey, L.; Winston, A.; Walsh, J.; Post, F.; Porter, K.; et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol.* 2011, 18, 527-534. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03291.x.

XI. ZAŁĄCZNIKI

1. NOTA BIOGRAFICZNA:

Urodziłam się 19.11.1982 roku w Strzelcach Opolskich. W latach 1997-2001 uczęszczałam do III Liceum Ogólnokształcącego w Opolu, w kolejnych latach 2001-2008 studiowałam na Wydziale Lekarskim ówczesnej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Staż podyplomowy realizowałam w 4WSK przy ul. Weigla we Wrocławiu. Od 12.2008 do 1.2015 pracowałam jako lekarz w karetkach wyjazdowych Wrocławskiego Pogotowia Ratowniczego; natomiast szkolenie specjalizacyjne w ramach rezydentury z zakresu chorób zakaźnych odbywałam w latach 12.2008- 12.2013 w I Oddziale Chorób Zakaźnych w WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu; gdzie pracuję do dziś jako starszy asystent. W latach 2010 -2016 pracowałam jako Konsultant ds. Anonimowego testowania w kierunku HIV w Punkcie Konsultacyjno-Diagnostycznym, Wrocławskiego Centrum Zdrowia SP ZOZ we Wrocławiu. Ponadto od 2011 roku pracuję w Poradni Chorób Zakaźnych WZSOZ przy ul. Dobrzyńskiej we Wrocławiu.

Od 12.2013 pracuję jako asystent w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii pod kierownictwem prof. hab dr n.med. Krzysztofa Simon, a od 2015 roku pełnię dodatkową funkcję adiunkta dydaktycznego. Egzamin specjalizacyjny z zakresu chorób zakaźnych zdałam w 2014 roku. W 2014 i 2016 rok urodziłam dwójkę dzieci: Leona i Liwię.

W 2018 roku zdobyłam Certyfikat Centrum Medycyny Podróży. Od 2018 roku pracuję dodatkowo w Poradni Nabytych Niedoborów Odporności przy ul. Koszarowej 5 we Wrocławiu; ponadto od kilku lat prowadzę praktykę prywatną z zakresu konsultacji specjalistycznych a od 2019 roku jestem ponadto prezesem prywatnego Centrum Medycznego Novum Clinic w Kiełczowie. W 2020 roku otrzymałam Certyfikat Hepatologa przyznawanego przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne; a w 2022 roku ukończyłam roczne Studia Podyplomowe z zakresu Medycyny Bólu na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Przewód doktorski otworzyłam w styczniu 2019 roku.

W między czasie byłam współbadaczem i koordynatorem w kilkunastu badaniach klinicznych z zakresu chorób zakaźnych i hepatologii; uczestniczyłam w wielu konferencjach polskich w tym jako wykładowca oraz jako uczestnik licznych kursów min. z zakresu ultrasonografii, medycyny podróży i wakcynologii oraz kilku konferencji zagranicznych.

Ponadto jestem członkiem polskich towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Tropikalnej, Morskiej i Medycyny Podróży oraz Polskiego Towarzystwa AIDS.

XI.ZAŁĄCZNIKI

2. DOROBEK NAUKOWY:

PUBLIKACJE W CZASOPIŚMIE NAUKOWYM POSIADAJĄCYM IMPACT FACTOR

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	DRESS syndrome as a complication of treatment of hepatitis C virus-associated post-inflammatory liver cirrhosis with peginterferon α2a and ribavirin. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Monika Pazgan-Simon, Krzysztof Simon. <i>Post.Dermatol.Alergol.</i> 2014 T.31 nr 6 s.401-404, ryc., bibliogr. 13 poz., summ. DOI: 10.5114/pdia.2014.40939	0,845	10,00
2.	Manganese encephalopathy among ephedron abusers - case reports. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Katarzyna Mariańska, Sylwia Serafińska, Krzysztof Simon. <i>J.Neuroimaging</i> 2015 Vol.25 no.5 s.832-835, ryc., bibliogr. 10 poz., summ. DOI: 10.1111/jon.12173	1,625	20,00
3.	Neurologic complications of SARS-CoV-2 infection in a 66-year-old man. [Aut. koresp.] Justyna Janocha-Litwin, [Aut.] Justyna Jachman-Kapułka, Marcin Czarnecki, Krzysztof Krause, Krzysztof Simon. <i>Pol.Arch.Med.Wewn.</i> 2020 Vol.130 no.11 s.1000-1002, ryc., bibliogr. 5 poz. DOI: 10.20452/pamw.15548	3,277	140,00
4.	Rapid progression of inflammatory pulmonary infiltrates in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a young man. [Aut.] Marcin Czarnecki, Justyna Janocha-Litwin, Karolina Rostkowska-Białas, Kamila Zielińska, Krzysztof Simon. <i>Pol.Arch.Med.Wewn.</i> 2020 Vol.130 no.4 s.326-327, ryc., bibliogr. 5 poz. DOI: 10.20452/pamw.15290	3,277	140,00
5.	Early administration of convalescent plasma improves survival in patients with hematological malignancies and COVID-19. [Aut. koresp.] Monika Maria Biernat, [Aut.] Anna Kolasińska, Jacek Kwiatkowski, Donata Urbaniak-Kujda, Paweł Biernat, Justyna Janocha-Litwin, Małgorzata Szymczyk-Nużka, Dawid Bursy, Elżbieta Kalicińska, Krzysztof Simon, Grzegorz Mazur, Tomasz Wróbel. <i>Viruses-Basel</i> 2021 Vol.13 no.3 art.436 [8 s.], ryc., tab., bibliogr. 16 poz., summ. DOI: 10.3390/v13030436	5,818	100,00
6.	Effectiveness and safety of pangenotypic regimens in the most difficult to treat population of genotype 3 HCV infected cirrhotics. [Aut. koresp.] Dorota Zarębska-Michaluk, [Aut.] Jerzy Jaroszewicz, Anna Parfieniuk-Kowerda, Ewa Janczewska, Dorota Dybowska, Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota, Włodzimierz Mazur, Beata Lorenc, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon, Anna Piekarska, Hanna Berak, Jakub Klapaczyński, Piotr Stępień, Barbara Sobala-Szczygieł, Jolanta Citko, Łukasz Socha, Magdalena Tudrujek-Zdunek, Krzysztof Tomasiewicz, Marek Sitko, Beata Dobracka, Rafał Krygier, Jolanta Białkowska-Warzecha, Łukasz Laurans, Robert Flisiak.	4,964	140,00

- J.Clin.Med.* 2021 Vol.10 no.15 art.3280 [14 s.], ryc., tab., bibliogr. 39 poz., summ. DOI: 10.3390/jcm10153280
7. **Endothelial activation and stress index (EASIX) as an early predictor for mortality and overall survival in hematological and non-hematological patients with COVID-19: multicenter cohort study.** [Aut. koresp.] Elżbieta Kalicińska, [Aut.] Monika Biernat, Justyna Rybka, Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin, Marta Rosiek-Biegus, Marta Morawska, Anna Waszczuk-Gajda, Joanna Drozd-Sokołowska, Łukasz Szukalski, Marcin Rymko, Paula Jabłonowska, Krzysztof Simon, Tomasz Wróbel. *J.Clin.Med.* 2021 Vol.10 no.19 art.4373 [16 s.], ryc., tab., bibliogr. 23 poz., summ. DOI: 10.3390/jcm10194373 4,964 140,00
 8. **The role of anthranilic acid in the increase of depressive symptoms and major depressive disorder during treatment for hepatitis C with pegylated interferon- α 2a and oral ribavirin.** [Aut. koresp.] Tomasz Pawłowski, [Aut.] Dariusz Pawlak, Małgorzata Ingot, Małgorzata Zalewska, Dominik Marciniak, Jolanta Bugajska, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Małyszczak. *J.Psychiatr.Neurosci.* 2021 Vol.46 no.1 s.E166-E175, ryc., tab., bibliogr. 52 poz., summ. DOI: 10.1503/jpn.190139 5,699 140,00
 9. **Analysis of deaths among HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system.** [Aut. koresp.] Justyna Janocha-Litwin, [Aut.] Aleksander Zińczuk, Sylwia Serafińska, Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. *Medicina* 2022 Vol.58 no.2 art.270 [10 s.], tab., bibliogr. 24 poz., summ. DOI: 10.3390/medicina58020270 2,948 40,00
 10. **Neurological disorders of patients living with HIV hospitalized in infectious departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in Poland.** [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. *Healthcare* 2022 Vol.10 no.8 art.1481 [11 s.], ryc., tab., bibliogr. 20 poz., summ. DOI: 10.3390/healthcare10081481 3,160 40,00
 11. **Pangenotypic and genotype-specific antivirals in the treatment of HCV genotype 4 infected patients with HCV mono-infection and HIV/HCV coinfection.** [Aut. koresp.] Dorota Zarębska-Michaluk, [Aut.] Jerzy Jaroszewicz, Anna Parfieniuk-Kowerda, Małgorzata Pawłowska, Ewa Janczewska, Hanna Berak, Justyna Janocha-Litwin, Jakub Klapaczyński, Krzysztof Tomaszewicz, Anna Piekarska, Rafał Krygier, Jolanta Citko, Olga Tronina, Krystyna Dobrowolska, [Aut. koresp.] Robert Flisiak. *J.Clin.Med.* 2022 Vol.11 no.2 art.389 [13 s.], ryc., tab., bibliogr. 35 poz., summ. DOI: 10.3390/jcm11020389 4,964 140,00
 12. **Severe chronic atopic dermatitis improvement after hepatitis C virus elimination with sofosbuvir/ledipasvir treatment [letter to the editor].** [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. *Adv.Dermatol.Allergol.* 2022 Vol.39 no.2 s.424-425, bibliogr. 14 poz. DOI: 10.5114/ada.2022.115896 1,664 70,00

13. **Skin ulceration and inguinal lymphadenopathy as a symptom of a rare tick-borne disease [letter to the editor].** [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Anna Szymanek-Pasternak, Katarzyna Zacharczuk, Natalia Wolaniuk, Magdalena Śliwińska, Krzysztof Simon. *Adv.Dermatol.Allergol.* 2022 Vol.39 no.2 s.407-409, ryc., bibliogr. 4 poz. DOI: 10.5114/ada.2022.115892

1,664 70,00
44,869 1190,00

PUBLIKACJA W CZASOPISMIEM NAUKOWYM NIEPOSIADAJĄCYM IF

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	Recurrent meningitis - a review of current literature = Występowanie nawracających zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) w świetle aktualnych danych piśmiennictwa. [AUT.] JUSTYNA JANOCCHA-LITWIN, KRZYSZTOF SIMON. <i>Przegl.Epidemiol.</i> 2013 T.67 nr 1 s.41-45 (ang.), s.125-129 (pol.), tab., bibliogr. 21 poz., summ.	0,000	7,00
2.	Czynniki dobrej odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe zakażenia HBV (Factors that predict response to hepatitis B treatment). [AUT.] JUSTYNA JANOCCHA-LITWIN, KRZYSZTOF SIMON. <i>Fam.Med.Prim.Care Rev.</i> 2014 Vol.16 no.1 s.44-47, bibliogr. 27 poz., streszcz., summ.	0,000	5,00
3.	Koinfekcja HCV/HIV - współczesne opcje terapeutyczne leczenia HCV (Coinfection HCV/HIV - current HCV therapeutic options). [AUT.] JUSTYNA JANOCCHA-LITWIN, ANNA SZYMANEK-PASTERNAK, KRZYSZTOF SIMON. <i>Forum Zakaż.</i> 2014 T.5 nr 1 s.43-47, tab., bibliogr. 23 poz., streszcz., summ, Toż: Biblioteka Faktów 2014 nr 1 s.2-6. DOI: 10.15374/fz2014001	0,000	4,00
4.	Diagnostic challenges in primary hepatocellular carcinoma: case reports and review of the literature. [AUT.] MONIKA PAZGAN-SIMON, SYLWIA SERAFIŃSKA, JUSTYNA JANOCCHA-LITWIN, KRZYSZTOF SIMON, JOLANTA ZUWAŁA-JAGIEŁŁO. <i>Case Rep.Oncol.Med.</i> 2015 Vol.2015 art.878763 [5 s.], ryc., bibliogr. 17 poz., summ. DOI: 10.1155/2015/878763	0,000	0,00
5.	Pacjent nieprzytomny z przewlekłą chorobą wątroby - problemy diagnostyczne, terapeutyczne i prawne (Unconscious patient with chronic liver disease - diagnosis, treatment and legal aspects). [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Piotr Litwin, Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2015 T.15 s.169-175, tab., bibliogr. 33 poz., streszcz., summ. DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51798	0,000	0,00
6.	Bąblowica (echinokokoza) jedno- i wielojamowa - interdyscyplinarny problem kliniczny (Cystic and alveolar echinococcosis - an interdisciplinary clinical issue). [Aut.] Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2016 T.16 s.39-43, ryc., bibliogr. 18 poz., streszcz., summ. DOI: 10.5114/hepatologia.2016.60197	0,000	0,00

- | | | | |
|-----|--|-------|-------|
| 7. | Endosonografia - przydatność diagnostyczna i terapeutyczna w chorobach przelyku, wątroby i dróg żółciowych (Endosonography - usefulness in the diagnosis and treatment of the esophagus, liver and bile ducts diseases). [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Piotr Litwin, Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2016 T.16 s.9-16, bibliogr. 45 poz., streszcz., summ. DOI: 10.5114/hepatologia.2016.60189 | 0,000 | 0,00 |
| 8. | The influence of anti-HBc status on the sustained virological response rate in HCV-infected patients treated with pegylated interferon alfa 2 and ribavirin. [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof A. Simon, Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin, Monika Pazgan-Simon, Grzegorz Madej. <i>Clin.Exp.Hepatol.</i> 2016 Vol.2 no.4 s.155-160, tab., bibliogr. 28 poz., summ. DOI: 10.5114/ceh.2016.63873 | 0,000 | 7,00 |
| 9. | An injection needle as a cause of aspiration pneumonia in a male HIV(+) intravenous drug user. [Aut.] Krzysztof A. Simon, Monika Pazgan-Simon, Marcin Czarnecki, Justyna Janocha-Litwin. <i>HIV AIDS Rev.</i> 2018 Vol.17 no.1 s.61-63, ryc., bibliogr. 6 poz., summ. DOI: 10.5114/hivar.2018.73342 | 0,000 | 11,00 |
| 10. | Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HBV - patogeneza, epidemiologia i leczenie (Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection - epidemiology, pathophysiology and treatment). [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk, Marcin Czarnecki, Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2018 T.18 s.37-46, ryc., bibliogr. 36 poz., streszcz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW. DOI: 10.5114/hepatologia.2018.75978 | 0,000 | 1,00 |
| 11. | Pozawątrobowe manifestacje zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C - epidemiologia, patofizjologia i leczenie (Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection - epidemiology, pathophysiology and treatment). [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin, Karolina Rostkowska, Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2018 T.18 s.28-36, ryc., bibliogr. 36 poz., streszcz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW. DOI: 10.5114/hepatologia.2018.75977 | 0,000 | 1,00 |
| 12. | Występowanie zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) wśród pracowników ochrony zdrowia - przegląd wybranych pozycji piśmiennictwa światowego (Prevalence of hepatitis B and C virus and human immunodeficiency virus (HIV) infection among healthcare workers - an overview of selected global literature items). [Aut.] Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin. <i>Hepatologia</i> 2018 T.18 s.47-52, bibliogr. 33 poz., streszcz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW. DOI: 10.5114/hepatologia.2018.75979 | 0,000 | 1,00 |
| 13. | Nieinwazyjne metody oceny nadciśnienia wrotnego (Non-invasive methods for the evaluation of portal hypertension). [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin, [Aut. Koresp.] | 0,000 | 5,00 |

	Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2019 T.19 s.128-132, tab., bibliogr. 22 poz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.		
14.	Postęp prac nad szczepionką przeciwko HIV. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Anna Szymanek-Pasternak. <i>Med.Prakt.Szczepienia</i> 2019 nr 4(32) s.69-77, 86, tab., bibliogr. 37 poz, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
15.	Szczepienia obowiązkowe przed wyjazdem do krajów tropikalnych. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. <i>Medium Gaz.DIL</i> 2019 nr 9(350) s.12-14, tab., bibliogr. 7 poz.	0,000	0,00
16.	Alkoholowa choroba wątroby w Polsce - epidemiologia i rokowanie (Alcoholic liver disease in Poland - epidemiology and prognosis). [Aut. koresp.] Monika Pazgan-Simon, [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. <i>Hepatologia</i> 2020 T.20 s.115-119, bibliogr. 26 poz., streszcz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
17.	Błonica (Diphtheria). [Aut. koresp.] Justyna Janocha-Litwin, [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. <i>Med.Dypl.</i> 2020 monografia nr 1(1) s.32-36, tab., bibliogr. 7 poz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
18.	Profilaktyka tężca u dorosłych (Tetanus prevention in adult patients). [Aut. koresp.] Justyna Janocha-Litwin, [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. <i>Med.Dypl.</i> 2020 monografia nr 1(1) s.36-43, tab., bibliogr. 7 poz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
19.	Szczepienie przeciw Haemophilus influenzae typu b u dorosłych - o czym należy pamiętać? (Vaccination against Haemophilus influenzae type b in adults: what should be kept in mind?). [Aut. koresp.] Anna Szymanek-Pasternak, [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. <i>Med.Dypl.</i> 2020 monografia nr 1(1) s.44-48, tab., bibliogr. 25 poz., summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
20.	Zakażenie SARS-CoV-2: etiopatogeneza, obraz kliniczny, aktualne możliwości postępowania terapeutycznego - doświadczenia własne. [Aut. koresp.] Krzysztof Simon, [Aut.] Marta Rorat, Justyna Janocha-Litwin, Monika Pazgan-Simon. <i>Biul.PTO Nowotwory</i> 2021 T.6 nr 1 s.38-42, bibliogr. 11 poz., streszcz, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
		0,000	72,00

AUTORSTWO ROZDZIAŁU W MONOGRAFII NAUKOWEJ

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	Kleszczowe zapalenie mózgu - epidemiologia, występowanie, przebieg kliniczny. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Monika Pazgan-Simon. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.151-166, ryc., bibliogr. 41 poz.,	0,000	5,00

- streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-34-7.
2. **Kleszczowe zapalenie mózgu - wstępne dane epidemiologiczne pacjentów hospitalizowanych w latach 1998-2017 w Oddziałach Zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu : opis przypadków.** [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.167-173, tab, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-34-7. 0,000 5,00
 3. **Nowoczesne terapie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.** [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Sylwia Serafińska, Aleksander Zińczuk, Krzysztof Simon. W: Postępy i kontrowersje w farmakoterapii Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.143-169, ryc., tab., bibliogr. 36 poz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-36-1. 0,000 5,00
 4. **Odkleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu - diagnostyka, leczenie i zapobieganie.** [Aut.] Monika Pazgan-Simon, Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.175-184, ryc., tab., bibliogr. 19 poz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-34-7. 0,000 5,00
 5. **Postępy w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.** [Aut.] Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin. W: Postępy i kontrowersje w farmakoterapii Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.127-141, ryc., tab., bibliogr. 62 poz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-36-1. 0,000 5,00
 6. **Tularemia - epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie : opis przypadku.** [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.79-92, bibliogr. 11 poz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-34-7. 0,000 5,00
 7. **Wirus Ebola.** [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. W: Medycyna podróży w teorii i praktyce Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.63-87, ryc., tab., bibliogr. 23 poz., streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-37-8. 0,000 5,00
 8. **Żółta gorączka.** [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk. W: Medycyna podróży w teorii i praktyce Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.279-295, ryc., bibliogr. 22 poz., streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-37-8. 0,000 5,00
 9. **Alkoholowa choroba wątroby.** [Aut.] Krzysztof Simon, Monika Pazgan-Simon, Justyna Janocha-Litwin. W: Zaawansowane choroby wątroby : patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.65-76, tab., bibliogr. 27 poz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-41-5. 0,000 5,00

- | | | | |
|-----|--|-------|------|
| 10. | Hiponatremia w marskości wątroby. [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin. W: Zaawansowane choroby wątroby : patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.143-154, ryc., tab., bibliogr. 39 poz., streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-41-5. | 0,000 | 5,00 |
| 11. | Holiday PrEP. [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin. W: Medycyna podróży w teorii i praktyce Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.299-308, tab., bibliogr. 19 poz., streszcz Wyd.2 uzupeł., popr. i poszerz., 978-83-65071-44-6. | 0,000 | 0,00 |
| 12. | Kleszczowe zapalenie mózgu - epidemiologia, występowanie, przebieg kliniczny. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Monika Pazgan-Simon. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.157-172, ryc., bibliogr. 41 poz., streszcz Wyd.2 zaktual., popr. i uzupeł., 978-83-65071-40-8. | 0,000 | 0,00 |
| 13. | Kleszczowe zapalenie mózgu - wstępne dane epidemiologiczne pacjentów hospitalizowanych w latach 1998-2018 w oddziałach zakaźnych we Wrocławiu : opis przypadków. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk, Krzysztof Simon. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.173-179, ryc., tab Wyd.2 zaktual., popr. i uzupeł., 978-83-65071-40-8. | 0,000 | 0,00 |
| 14. | Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD). [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Justyna Janocha-Litwin. W: Zaawansowane choroby wątroby : patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.45-63, ryc., tab., bibliogr. 62 poz., summ, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-41-5. | 0,000 | 5,00 |
| 15. | Odkleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu - diagnostyka, leczenie i zapobieganie. [Aut.] Monika Pazgan-Simon, Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.181-190, tab., bibliogr. 19 poz Wyd.2 zaktual., popr. i uzupeł., 978-83-65071-40-8. | 0,000 | 0,00 |
| 16. | Tularemia - epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie : opis przypadku. [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby odkleszczowe Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.79-93, ryc., bibliogr. 11 poz Wyd.2 zaktual., popr. i uzupeł., 978-83-65071-40-8. | 0,000 | 0,00 |
| 17. | Wirus Ebola. [Aut.] Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. W: Medycyna podróży w teorii i praktyce Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.63-81, ryc., tab., bibliogr. 23 poz., streszcz Wyd.2 uzupeł., popr. i poszerz., 978-83-65071-44-6. | 0,000 | 0,00 |
| 18. | Zespół wątrobowo-nerkowy. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Anna Szymanek-Pasternak, Aleksander Zińczuk, Krzysztof Simon. W: Zaawansowane choroby wątroby : patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, | 0,000 | 5,00 |

	s.227-240, ryc., tab., bibliogr. 24 poz., streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-41-5.		
19.	Żółta gorączka. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk. W: Medycyna podróży w teorii i praktyce Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.247-263, ryc., tab., bibliogr. 22 poz., streszcz Wyd.2 uzup., popr. i poszerz., 978-83-65071-44-6.	0,000	0,00
20.	Inne wybrane choroby pasożytnicze. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby zakaźne u pacjentów leczonych onkologicznie Poznań 2020, Termedia sp. z o.o, s.277-283, tab., bibliogr. 3 poz, 978-83-7988-351-6.	0,000	20,00
21.	Nowotwory u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby zakaźne u pacjentów leczonych onkologicznie Poznań 2020, Termedia sp. z o.o, s.371-383, ryc., tab., bibliogr. 8 poz, 978-83-7988-351-6.	0,000	20,00
22.	Obowiązkowe szczepienia w medycynie podróży. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Szczepienia dorosłych w praktyce Wrocław 2020, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.233-240, tab., bibliogr. 9 poz., streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-47-7.	0,000	5,00
23.	Szczepienia zalecane w medycynie podróży. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Szczepienia dorosłych w praktyce Wrocław 2020, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s.241-249, tab., bibliogr. 13 poz., streszcz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-47-7.	0,000	5,00
24.	Toksoplazmoza. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby zakaźne u pacjentów leczonych onkologicznie Poznań 2020, Termedia sp. z o.o, s.261-267, ryc., tab., bibliogr. 4 poz, 978-83-7988-351-6.	0,000	20,00
25.	Węgorz jelitowy. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin. W: Choroby zakaźne u pacjentów leczonych onkologicznie Poznań 2020, Termedia sp. z o.o, s.268-276, tab., bibliogr. 6 poz, 978-83-7988-351-6.	0,000	20,00
26.	Żółta gorączka. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. T. 3 Lublin 2020, Wydawnictwo Czelej, s.846-853, tab., bibliogr. 4 poz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-7563-290-3.	0,000	5,00
27.	Łagodny przebieg COVID-19 u pacjenta z głębokim niedoborem odporności. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Monika Biernat, Tomasz Wróbel, Krzysztof Simon. W: COVID-19 i jego powikłania - przypadki kliniczne Warszawa 2022, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s.141-145, bibliogr. 5 poz, 978-83-200-6571-8.	0,000	20,00
		0,000	175,00

REDAKCJA NAUKOWA MONOGRAFII NAUKOWEJ

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	Medycyna podróży w teorii i praktyce. [Red.] Krzysztof Simon, Justyna Janocha-Litwin. Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo	0,000	5,00

Naukowe Atla 2, 306 s., ryc., bibliogr. przy rozdz, Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW, 978-83-65071-37-8.

- | | | | |
|----|--|-------|------|
| 2. | Medycyna podróży w teorii i praktyce. Wyd.2 uzup., popr. i poszerz. [Red.] Krzysztof Simon, Justyna Janocha-Litwin. Wrocław 2019, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, 317, [1] s., ryc., bibliogr. przy rozdz, 978-83-65071-44-6. | 0,000 | 0,00 |
| | | 0,000 | 5,00 |

STRESZCZENIA ZJAZDOWE

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	The influence of anti-HBc status on the sustained virological response rate in HCV-infected patients treated with pegylated interferon alfa 2 and ribavirin. [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Monika Pazgan-Simon, Sylwia Serafińska, Justyna Janocha-Litwin, Grzegorz Madej, Krzysztof Simon. <i>Hepatol.Int.</i> 2017 Vol.11 suppl.1 s.S1030 poz.PP1768, 26th Annual Conference of APASL.Shanghai (China), February 15-19, 2017. Abstracts.	0,000	0,00
2.	Liver complication as a cause of death in HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in main centre of infectious disease in region of Lower Silesia in Poland. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Anna Szymanek-Pasternak, Aleksander Zińczuk, Krzysztof Simon. <i>Rev.Antivir.Ther.Infect.Dis.</i> 2019 no.9 s.32 poz.30, 5th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. Vilnius, Lithuania, 9-20 September 2019. Abstract book.	0,000	0,00
3.	Complex Etiology Of Jaundice In The Case Of Hepatitis B Reactivation: Case Report. [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Wojciech Szymański, Sylwia Serafińska, Kamila Zielińska, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. <i>Hepatol.Int.</i> 2020 Vol.14 Suppl.1 S.S63 Poz.824, 29th Annual Conference Of Asian Pacific Association For The Study Of The Liver. Bali, Indonesia, March 4-8, 2020. Conference Abstracts. DOI: 10.1007/S12072-020-10030-4	0,000	0,00
4.	HBV, HCV and HIV infections and vaccine-induced seroprotection against HBV in healthcare professionals of the Wrocław Medical University, Poland. [Aut.] Justyna Janocha-Litwin, Iwona Buczyńska, Sylwia Serafińska, Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. <i>Hepatol.Int.</i> 2020 Vol.14 suppl.1 s.S175 poz.891, 29th Annual Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bali, Indonesia, March 4-8, 2020. Conference abstracts. DOI: 10.1007/s12072-020-10030-4	0,000	0,00
5.	Role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1 and cystatin C as markers of mild kidney function impairment in patients with liver cirrhosis. [Aut.] Anna Szymanek-Pasternak, Sylwia Serafińska, Monika Pazgan-Simon, Justyna Janocha-Litwin, Jolanta Zuwała-Jagiełło, Ewa Grzebyk, Krzysztof Simon. <i>J.Hepatol.</i> 2020 Vol.73 suppl.1 s.S692-S693 poz.SAT089, EASL: The	0,000	0,00

Digital International Liver Congress. Virtual, 27 August 2020 - 29 August 2020. DOI: 10.1016/S0168-8278(20)31846-8

- | | | | |
|----|--|-------|------|
| 6. | Effectiveness of pangenotypic retreatment of HCV infection after prior failure of pangenotypic therapies. [Aut.] Robert Flisiak, Justyna Janocha-Litwin, Anna Parfieniuk-Kowerda, Dorota Zarębska-Michaluk, Marek Sitko, Anna Piekarska, Jolanta Białkowska, Dorota Dybowska, Witold Dobracki, Krzysztof Simon, Aleksandra Murawska-Ochab, Małgorzata Pawłowska. <i>J.Hepatol.</i> 2022 Vol.77 suppl.1 s.S592 poz.FRI406, International Liver Congress " Savour science together again" : ILC2022. London, United Kingdom, 22-26 June 2022. Abstract book. | 0,000 | 0,00 |
| 7. | Pangenotypic and genotype-specific antivirals in the treatment of genotype 4 infected patients with HIV coinfection. [Aut.] Dorota Zarębska-Michaluk, Jerzy Jaroszewicz, Anna Parfieniuk-Kowerda, Beata Lorenc, Małgorzata Pawłowska, Włodzimierz Mazur, Marek Sitko, Ewa Janczewska, Hanna Berak, Justyna Janocha-Litwin, Jakub Klapaczyński, Krzysztof Tomasiewicz, Anna Piekarska, Beata Dobracka, Rafał Krygier, Jolanta Citko, Olga Tronina, Krystyna Dobrowolska, Robert Flisiak. <i>J.Hepatol.</i> 2022 Vol.77 suppl.1 s.S585 poz.FRI390, International Liver Congress " Savour science together again" : ILC2022. London, United Kingdom, 22-26 June 2022. Abstract book. | 0,000 | 0,00 |
| | | 0,000 | 0,00 |

XI. ZAŁĄCZNIKI

3. OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW PRAC

dr n. med. Katarzyna Mariańska
III Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu

Wrocław 16.08.2022

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Justyna Janocha-Litwin, **Katarzyna Mariańska**, Sylwia Serafińska, Krzysztof Simon.
Manganese encephalopathy among ephedron abusers- case report. *J. Neuroimaging* 2015 Vol.
25 no.5 s. 832-835, DOI: 10.1111/jon.12173.

Brałam udział w korekcie manuskryptu.


dr n. med. Katarzyna Mariańska
specjalista Neurolog
8456279

dr n. med. Anna Szymanek-Pasternak
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
I Oddział Chorób Zakaźnych
WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu

Wrocław 17.08.2022

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk, Sylwia Serafińska, **Anna Szymanek-Pasternak**, Krzysztof Simon. Analysis of deaths among HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. *Medicina* 2022 Vol. 58 no.2 art. 270. DOI:10.3390/medicina58020270.

Brałam udział w zbieraniu danych.

Dr n. med. Anna Szymanek-Pasternak
specjalista chorób zakaźnych
PWZ: 274.6.77



lek Aleksander Zińczuk

Katedra Medycyny Sądowej- Zakład Prawa Medycznego
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
I Oddział Chorób Zakaźnych
WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu


Wrocław 20.08.2022

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Justyna Janocha-Litwin, **Aleksander Zińczuk**, Sylwia Serafińska, Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. Analysis of deaths among HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. *Medicina* 2022 Vol. 58 no.2 art. 270. DOI:10.3390/medicina58020270.

Brałem udział w zbieraniu danych.


Aleksander Zińczuk
LEKARZ
B290400

Prof. dr hab n. med Krzysztof Simon
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
I Oddział Chorób Zakaźnych
WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu

Wrocław 16.08.2022

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy:

Justyna Janocha-Litwin, Katarzyna Mariańska, Sylwia Serafińska, **Krzysztof Simon**.
Manganese encephalopathy among ephedron abusers- case report. *J. Neuroimaging* 2015 Vol.
25 no.5 s. 832-835, DOI: 10.1111/jon.12173.

Brałem udział w korekcie manuskryptu.

Oświadczam, że w pracach:

Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk, Sylwia Serafińska, Anna Szymanek-
Pasternak, **Krzysztof Simon**. Analysis of deaths among HIV-infected patients
hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower
Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. *Medicina* 2022 Vol. 58
no.2 art. 270. DOI:10.3390/medicina58020270.

Justyna Janocha-Litwin, **Krzysztof Simon**. Neurological disorders of patients living with
HIV hospitalized in Infectious Departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in
Poland. *Healthcare* 2022 Vol.10 no.8 art.1481. DOI: 10.3390/healthcare10081481.

Brałem udział w koncepcji badania, analizie danych oraz korekcie manuskryptu

dr n. med. Sylwia Serafińska.
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
I Oddział Chorób Zakaźnych
WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu

Wrocław 16.08.2022

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracach:

Justyna Janocha-Litwin, Katarzyna Mariańska, **Sylwia Serafińska**, Krzysztof Simon. Manganese encephalopathy among ephedron abusers- case report. *J. Neuroimaging* 2015 Vol. 25 no.5 s. 832-835, DOI: 10.1111/jon.12173.

Justyna Janocha-Litwin, Aleksander Zińczuk, **Sylwia Serafińska**, Anna Szymanek-Pasternak, Krzysztof Simon. Analysis of deaths among HIV-infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Disease in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. *Medicina* 2022 Vol. 58 no.2 art. 270. DOI:10.3390/medicina58020270.

Brałam udział w korekcie manuskryptu.

dr n. med. Sylwia Serafińska
specjalista chorób zakaźnych
specjalista chorób wewnętrznych
5560 33
