



Warszawa, 17.04.2023 r.

Dr hab. n. med. Jan Bembenek

Zakład Neurofizjologii Klinicznej

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

OCENA

Rozprawy doktorskiej

lek. Elżbiety Gradek-Kwinty

pt.

**" CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE, MARKERY DIAGNOSTYCZNE I
PREDYKCYJNE ZAPALENIA PŁUC W PRZEBIEGU UDARU MÓZGU"**

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana pod kierunkiem naukowym Pana Prof. dr hab. n. med. Tomasza Dziedzica (Promotora) w Katedrze i Klinice Neurologii UJ CM w Krakowie. Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych ma charakter prezentacji szczególnego osiągnięcia jakim jest cykl opublikowanych trzech zespołowych prac objętych przez Doktorantkę wspólnym tytułem: „Czynniki predysponujące, markery diagnostyczne i predykcyjne zapalenia płuc w przebiegu udaru mózgu”. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich zamieszczonych w cyklu prac.

Dysertacja obejmuje 40 stron znormalizowanego maszynopisu:

- pierwsza część obejmująca 5 stron, stronę tytułową, spis treści, wstęp i piśmiennictwo, oraz jasno podane cele pracy;
- w części drugiej na kolejnych 15 stronach Doktorantka zamieściła kopie opublikowanych prac prezentowanego cyklu;

- w części trzeciej na kolejnych 5 stronach umieszczono prawidłowo skonstruowane i zawierające najważniejsze informacje streszczenia w języku polskim i angielskim oraz podsumowanie.
- na kolejnych 11 stronach zamieszczono skany oświadczeń współautorów prac składających się na osiągnięcie naukowe.

Zamieszczone w prezentowanym cyklu prace to:

1. Inicjująca cykl, opublikowana w 2020 r, w języku angielskim w czasopiśmie naukowym „Clinica Chimica Acta” (Impact Factor 6,315, 100 pkt MNiSW) zespołowa praca pt.: „Ex vivo synthesized cytokines as a biomarker of stroke-associated pneumonia”. Doktorantka jest głównym- pierwszym autorem tego doniesienia. Celem pierwszej pracy było określenie profilu syntetyzowanych ex vivo cytokin u pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu udaru mózgu (SAP), a także ocena przydatności klinicznej pojedynczych cytokin i ich kombinacji jako biomarkerów SAP. W badaniu u pacjentów z SAP stwierdzono zmniejszone wydzielanie TNF α , IL-1 β , IL-12 i IP-10, w odpowiedzi na stymulację krwi za pomocą lipopolisacharydów oraz podwyższone stężenie IL-6 w osoczu krwi w porównaniu do pacjentów bez SAP. Ponadto, wskaźnik uwzględniający stężenie produkowanych ex vivo IL-12 i IP-10 oraz osoczowej IL-6 wykazywał bardzo dobre właściwości dyskryminacyjne w odniesieniu do SAP, co sugeruje potencjalną przydatność syntetyzowanych ex vivo cytokin jako biomarkera SAP.
2. Druga z cyklu, oryginalna zespołowa praca badawcza pt.: „Lipopolysaccharide binding protein and sCD14 as risk markers of stroke-associated pneumonia” opublikowana w 2020 r. w anglojęzycznym czasopiśmie naukowym „Journal of Neuroimmunology” (IF-3,221). Doktorantka jest głównym- pierwszym autorem tego doniesienia. W pracy tej określono przydatność kliniczną białka wiążącego lipopolisacharyd (lipopolysaccharide binding protein, LBP) i rozpuszczalnego AD14 (sDC14) jako markerów ryzyka SAP. W analizie wieloczynnikowej wyższe stężenie LBP, ale nie sCD14 było czynnikiem predykcyjnym

SAP. Zdolności dyskryminacyjne LBP były gorsze niż modelu klinicznego opartego na skali NIHSS oraz migotaniu przedsionków. Dodanie LBP lub sCD14 do modelu klinicznego nie poprawiło jego zdolności predykcyjnych. Wyniki tego badania sugerują, że LBP i sCD14 nie są przydatne w rutynowej praktyce klinicznej jako biomarkery predykcyjne SAP.

3. Cykl prac zamyka oryginalna, zespołowa praca badawcza pt.: „The use of anticholinergic medication is associated with an increased risk of stroke-associated pneumonia”. Praca została opublikowana w 2022 r. w anglojęzycznym czasopiśmie naukowym „Aging Clinical and Experimental Research” (IF-4,481, 100 pkt MNiSW). Doktorantka jest również głównym- pierwszym autorem tego doniesienia. Cele tej pracy było ustalenie, czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem przed wystąpieniem udaru mózgu leków antycholinergicznymi, a wystąpieniem SAP. Zarówno w analizie jedno, jak i wieloczynnikowej (skorygowanej o wiek, ciężkość udaru, migotanie przedsionków, przebyty zawał mięśnia sercowego i choroby układu oddechowego) autorzy stwierdzili, że stosowanie leków antycholinergicznymi przed udarem wiąże się z większym ryzykiem SAP.

Warto wspomnieć, że przeprowadzone prace badawcze oraz publikacje zostały już wcześniej pozytywnie ocenione przez kolegia redakcyjne czasopism i niezależnych recenzentów czasopism naukowych i przyjęte do publikacji, co potwierdza, że przeprowadzone badania były uzasadnione, prawidłowo zaplanowane i właściwie zrealizowane. Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie na przeprowadzenie badań.

Podjęty przez Doktorantkę temat jest istotny z naukowego i praktycznego punktu widzenia. Udar mózgu jest poważnym problemem klinicznym i społecznym. W ciągu roku występuje na świecie u 15-17 milionów ludzi, z czego 80% stanowią udary niedokrwienne.

Szacuje się, że w Polsce rocznie doznaje udaru 80-90 tysięcy osób. Wysoka zapadalność na udar mózgu stanowi duże wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. Jednym z istotnych i częstych powikłań udaru mózgu jest zapalenie płuc, które występuje u ok. 10% chorych, a u tych w ciężkim stanie nawet u 30%. Zapalenie płuc związane jest ze zwiększonym ryzykiem zgonu, a także niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym pacjentów. W przedstawionych pracach badano nowe biomarkery diagnostyczne i predykcyjne oraz czynniki predysponujące do wystąpienia zapalenia płuc w przebiegu udaru mózgu (stroke-associated pneumonia, SAP).

Badanie jest zatem istotne z perspektywy lepszego zrozumienia czynników wpływających na wystąpienie SAP. Wybór tematu jest istotny zarówno z medycznego punktu widzenia, jak też ze społecznej wagi problemu biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa oraz stale rosnącą liczbę udarów mózgu. Tematyka cyklu prac włączonych do ocenianej dysertacji jest zatem aktualna oraz społecznie i ekonomicznie ważna. Wnioski z tej pracy są interesujące, mają wartość naukową i praktyczną, stanowiąc postęp w dotychczasowej wiedzy z zakresie tego tematu.

Mam nadzieję, że opracowane przez Doktorantkę markery i czynniki predykcyjne SAP będą miały zastosowanie w praktyce klinicznej, co wpłynie na poprawę opieki na chorymi z udarem mózgu i pozwoli zmniejszyć śmiertelność w tej grupie chorych. Warto jest kontynuować badania, poszukując kolejnych markerów i czynników predykcyjnych SAP.


PODSUMOWANIE

Reasumując, przedstawiony tematycznie cykl prac jest przykładem wzorcowo opracowanego projektu badawczego. Prezentowany cykl prac świadczy o znakomitym warsztacie naukowym jego autorów, a wkład lek. Elżbiety Grodek-Kwinty w powstanie tego cyklu jest więcej niż znaczący.

Recenzent uważa, że doktorantka wywiązała się w pełni z realizacji postawionego przed sobą celu badań i wykazała przygotowanie do prowadzenia dalszej pracy naukowej.

Rozprawa doktorska pt.: „Czynniki predysponujące, markery diagnostyczne i predykcyjne zapalenia płuc w przebiegu udaru mózgu.” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r poz. 1669 z późn. zm.).

Biorąc powyższe pod uwagę zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Elżbiety Grodek-Kwinty do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wysokie wartości poznawcze i praktyczne pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.



Dr hab. n. med. Jan Bembenek
Specjalista neurolog
Licencja EMG nr 191
Lekarz 2214439

