

Katowice, dn. 13 kwietnia 2023 roku

Prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal

Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

tel.: 32 359 83 06; e-mail: abal@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Elżbiety Gradek- Kwinty pt. „Predisposing factors, diagnostic, and predictive markers of stroke- associated pneumonia.” [Czynniki predysponujące, markery diagnostyczne i predykcyjne zapalenia płuc w przebiegu udaru mózgu”] wykonana na wniosek Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego- Collegium Medicum w Krakowie

Wstęp

Terapia reperfuzyjna u pacjentów z udarem mózgu istotnie zmniejsza deficyt neurologiczny, jednak choroby towarzyszące, np. infekcje mogą niwelować długoterminowe korzyści z jej zastosowania.

Ostre niedokrwienie mózgu uruchamia lokalny proces zapalny w tkance nerwowej oraz uogólnioną odpowiedź zapalną z komponentą supresji immunologicznej. Systemowa immunodepresja z kolei zwiększa ryzyko infekcji w ostrym okresie udaru mózgu, najczęściej zapalenia płuc oraz dróg moczowych. Zapalenie płuc rozwija się u 8-14% wszystkich pacjentów z udarem mózgu oraz u 28% wymagających hospitalizacji z powodu udaru w warunkach oddziału intensywnej terapii. Infekcje w ostrym okresie udaru zwiększają ryzyko zgonu w okresie hospitalizacji oraz trwałej poudarowej niepełnosprawności pacjentów. Mimo, że poczyniono postępy w zrozumieniu interakcji między udarem a towarzyszącą uogólnioną odpowiedzią immunologiczną, dotychczas nie opracowano skutecznych terapii ingerujących w układ odpornościowy w tej grupie pacjentów.

W zwierzęcych modelach udaru niedokrwienego zidentyfikowano wiele patobiologicznych mechanizmów infekcji, które mogą stanowić w przyszłości cele terapeutyczne. Jest to zatem aktywne pole do badań, których wyniki nie tylko przyczynią się do lepszego zrozumienia patofizjologii lokalnego i systemowego zapalenia ale mogą także ułatwić identyfikację osób o

zwiększonym ryzyku infekcji płucnej wymagającej adekwatnego postępowania. Aktualne ani zapobiegawcza antybiotykoterapia ani eksperymentalne metody immunomodulacyjne zaadaptowane na bazie doświadczeń w innych chorobach neurologicznych, nie zmniejszają częstości zapalenia płuc wśród pacjentów z udarem mózgu ani nie poprawiają istotnie rokowania w tej grupie chorych. Jednak rosnąca wiedza nt. oddziaływania między układem nerwowym i odpornościowym a także rosnąca liczba badań przedklinicznych i klinicznych w tym obszarze umożliwią w przyszłości opracowanie algorytmów postępowania możliwych do wdrożenia łącznie z terapią ingerującą w układ krzepnięcia.

Cykl prac przedstawionych do recenzji jako podstawa do ubiegania się o tytuł naukowy przez lek. Elżbietę Gradek- Kwintę jest przykładem badań, których wyniki obecnie zwiększają naszą wiedzę teoretyczną a w przyszłości mogą być wykorzystane w identyfikacji biomarkerów zapalenia płuc oraz w modyfikacji terapii ostrego okresu udaru mózgu w codziennej praktyce klinicznej.

Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej

Przedłożony mi do recenzji dokument zawiera rozdziały Wstęp, Piśmiennictwo, Cele Pracy, Teksty opublikowanych prac naukowych będących podstawą Pracy Doktorskiej, Streszczenia w języku polskim i angielskim, Podsumowanie oraz Oświadczenia współbadaczy/współautorów nt. wkładu merytorycznego Doktorantki i zgodę na włączenie artykułów do cyklu stanowiącego jej Pracę Doktorską.

We wstępie Doktorantka krótko przedstawia zagadnienie zapalenia płuc w przebiegu udaru mózgu, prezentując także mechanizmy immunologiczne u podłoża choroby.

W rozdziale Cele Pracy Doktorantka precyzuje główny oraz dodatkowe cele badawcze- identyfikacja nowych biomarkerów diagnostycznych i predykcyjnych oraz czynników predysponujących do zapalenia płuc w przebiegu udaru mózgu. Cel główny jak i szczegółowe są poznawcze i realne do osiągnięcia, wpisują się w obecne trendy badawcze w obszarze chorób mózgowo- naczyniowych.

Kolejny rozdział stanowią teksty prac naukowych będących podstawą pracy doktorskiej.

Artykuły mają charakter prac oryginalnych, powiązanych tematycznie i zostały opublikowane w latach 2020r. i w 2022r. w czasopiśmie z *Thomson Scientific Master Journal List*, tzw. listy

filadelfijskiej. Autorstwo artykułów jest zbiorowe, doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach.

W artykule pierwszym pt. „*Ex vivo synthesized cytokines as biomarker of stroke- associated pneumonia*” przedstawiono wyniki badania profilu cytokin u 279 pacjentów z ostrym udarem mózgu, w tym z towarzyszącym zapaleniem płuc u 7% z nich. Zidentyfikowano parametry zwiększające ryzyko zapalenia płuc w ostrym okresie udaru mózgu- starszy wiek, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca oraz umiarkowany/ciężki deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala. Zgodnie z wynikami badania, u pacjentów z zapaleniem płuc wydzielanie TNF α , IP-10, IL-1 β , IL-12 na stymulację lipopolisacharydem jest zmniejszone a stężenie IL-6 w osoczu jest podwyższone w porównaniu do pacjentów bez zapalenia płuc. Wskaźnik uwzględniający stężenie IL-6 oraz produkowanych *ex vivo* IP-10 oraz IL-12 wykazuje dobre własności dyskryminacyjne w odniesieniu do zapalenia płuc, większe w porównaniu do własności pojedynczych czynników. Uzyskane wyniki wpisują się w teorię fenomenu immunodepresji oraz uogólnionej reakcji zapalnej podczas pierwszych dni udaru mózgu. Uzupełniają wiedzę w tym obszarze oraz dostarczają wskazówek praktycznych w zakresie potencjalnych pozaklinicznych metod identyfikacji pacjentów z udarem mózgu zagrożonych zapaleniem płuc.

W drugim artykule, pt. „*Lipopolysaccharide binding protein and sCD14 as risk markers of stroke- associated pneumonia*” zaprezentowano wyniki badań nad potencjalną przydatnością oceny stężenia białka wiążącego liposacharyd i rozpuszczalnego CD14 w przewidywaniu zapalenia płuc u pacjentów z ostrym udarem mózgu. Badanie przeprowadzono u 331 pacjentów, w tym u 13% z infekcją. Wykazano wyższe stężenie obu ocenianych markerów u pacjentów z zapaleniem płuc towarzyszącym udarowi mózgu w porównaniu do pacjentów bez infekcji. Nie potwierdzono zdolności predykcyjnej rzeczonych parametrów, także w modelach uwzględniających czynniki socjo-demograficzne i kliniczne badanej grupy.

W trzecim projekcie „*The use of anticholinergic medication is associated with increased risk stroke- associated pneumonia*” badano znaczenie ekspozycji na leki antycholinergiczne przed udarem mózgu dla ryzyka zapalenia płuc podczas ostrego okresu udaru. Badanie miało charakter prospektywny i objęło 675 chorych, w tym 15% z zapaleniem płuc towarzyszącym udarowi. Wykorzystanie *Anticholinergic Drug Scale* dla oceny aktywności antycholinergicznej surowicy. Na podstawie wyników badania sformułowano wniosek o związku z wcześniejszym stosowaniem leków antycholinergicznych a wzrostem ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z udarem mózgu.

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej lek. Elżbiety Gradek- Kwinty jest pozytywna. Przedstawiony cykl prac jest interesującym oraz wartościowym opracowaniem wybranych zagadnień dot. mechanizmów zapalenia płuc u pacjentów z ostrym udarem mózgu. Za najcenniejszą z punktu widzenia rozwoju nauki uważam pracę dokumentującą profil cytokin w pierwszych dobach udaru mózgu a wykorzystanie stymulacji cytokin ex vivo za pomysł interesujący i możliwy do zastosowania w przyszłości w praktyce klinicznej. Czynnikiem wartościującym opisaną w badaniu metodę i ułatwiającym jest włączenie do panelu badań u pacjentów z udarem mózgu jest wykorzystanie niewielkiej ilości materiału biologicznego. Zgadzam się z autorami wskazanej publikacji, że włączenie do analizy innych markerów zapalnych, w tym CRP mogłoby ponieść jej wartość.

Doktorantka wraz z współpracownikami przedstawiła wyniki badań w kontekście obecnej wiedzy oraz rezultatów badań innych autorów. Wskazuje na różnice i tłumaczy potencjalne przyczyny rozbieżności między własnymi wynikami a uzyskanymi przez innych badaczy. Doktorantka wraz z współbadaczami jest także świadoma ograniczeń swoich badań i wskazuje możliwe słabe strony projektów. Powyższe wskazuje na zaangażowanie i dojrzałość w przeprowadzaniu badań, interpretacji oraz przedstawianiu wyników. Zgodnie bowiem z udokumentowanym stanowiskiem współautorów, wkład Doktorantki polegał na opracowaniu koncepcji badań, rekrutacji pacjentów, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptów publikacji.

Uznaję, że wybór tematu cyklu publikacji jest zasadny w kontekście obecnej nauki i rozwoju diagnostyki chorób układu nerwowego. Poszukiwania biomarkerów udaru mózgu i chorób towarzyszących udarowi są od lat obiecującym kierunkiem badawczym. Oprócz potrzeby dokładnego zrozumienia złożonej interakcji udaru mózgu- zapalenie płuc, markery immunologiczne mogą być wykorzystane w selekcji pacjentów do określonych terapii immunologicznych.

Z pewnością zagadnienie zarządzania infekcją u pacjentów z ostrym udarem mózgu wymaga wielu badań. Prace oryginalne Doktorantki i współpracowników stanowią istotny wkład w poznanie i rozumienie związku między ostrym udarem mózgu wywołującym lokalne i systemowe konsekwencje immunologiczne a zapaleniem płuc.

Ustalenie powyższego będzie miało znaczenie dla poprawy rokowania pacjentów z udarem mózgu zagrożonych infekcją z ryzykiem daremnej rekanalizacji po trombolizie i/lub trombektomii i pogorszeniem stanu funkcjonalnego.

Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022r. poz. 574).

Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego- Collegium Medicum w Krakowie wniosek o dopuszczenie lek. Elżbiety Gradek- Kwinty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy doktorskiej, znaczenie dla rozwoju wiedzy zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku

A handwritten signature in blue ink, consisting of two parts: a stylized first name and a last name, both written in a cursive script.

