

AUTOREFERAT
PRZEDSTAWIAJĄCY OPIS DOROBKU I
OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO- BADAWCZYCH

Dr n. med. Milena Świtońska

Dr n. med. Milena Świtońska

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Katedra Neurochirurgii i Neurologii

Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Ul. Ujejskiego 75, 85- 168 Bydgoszcz

Spis treści:

1. Imię i nazwisko.....	4
2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe.....	4
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych i dydaktycznych.....	5
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust.1pkt 2 ustawy.....	6
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego.....	6
4.2 Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.....	6
4.3 Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	8
4.3.1. Wstęp.....	8
4.3.2. Stan zapalny w udarze niedokrwiennym mózgu.....	9
4.3.3. Stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do limfocytów(NLR).....	10
4.3.4. Skala ASTRAL.....	11
4.3.5. Stan zapalny w udarze niedokrwiennym mózgu a homeostaza żelaza.....	11
4.3.6. Uzasadnienie podjęcia badań.....	12
4.3.7. Cel podjętych badań.....	13
4.3.8. Omówienie cyklu publikacji.....	13
4.3.9. Podsumowanie badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego.....	19
4.3.10. Piśmiennictwo.....	20
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	22
5.1. Działalność naukowa przed uzyskaniem doktora nauk medycznych.....	23
5.2. Działalność naukowa po uzyskaniu doktora nauk medycznych.....	24
5.3. Współpraca międzynarodowa.....	26

Załącznik 3

5.4. Podsumowanie współpracy międzynarodowej.....	27
5.5. Promotorstwo pomocnicze rozpraw doktorskich.....	27
5.6. Recenzje prac naukowych.....	28
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.....	28
6.1. Działalność dydaktyczna.....	28
6.2. Działalność organizacyjna.....	31
6.3. Działalność popularyzująca naukę.....	33
6.4. Nagrody i wyróżnienia.....	33
7. Pozostała aktywność.....	34
7.1. Wskaźniki bibliometryczne.....	34

1. IMIĘ I NAZWISKO: Milena Świtońska

2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

1996 r.- uzyskanie tytułu lekarza, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Bydgoszczy

2000 r.- uzyskanie specjalizacji I stopnia i tytułu lekarza neurologii

2005 r.- uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie neurologii- Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2015 r.- uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt ” Potencjał prokoagulacyjny mikrocząsteczek komórkowych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu”, nadany uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu UMK w Toruniu z dn. 26 marca 2015 r.,
promotor prof. dr hab. Władysław Sinkiewicz

Dodatkowe kwalifikacje

2012 r. Certyfikat – Doskonalenie i rozwój kompetencji technicznych **auditorów**
Doskonalenie i rozwój kompetencji interpersonalnych auditorów.

2014 r.- uzyskanie Certyfikatu Umiejętności Sekcji **Neurosonologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego** w zakresie badań USG doppler duplex tętnic domózgowych w odcinku zewnątrzczaszkowym i USG przezczaszkowego (TCD i TCCD), PTN Sekcja Neurosonologii

2018 r.- Certyfikat umiejętności – zasady leczenia spastyczności w ramach Programu Szkoleniowego C.L.I.M.B.

2018 r.- Certyfikat umiejętności – System zarządzania jakością zgodny z normą ISO 9001:2015 w podmiotach leczniczych

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH I DYDAKTYCZNYCH

1996 - 1997 r. - Wojewódzki Szpital im. J. Biziela w Bydgoszczy- stażysta

1997 -2000 r. - Oddział Neurologii, Wojewódzki Szpital im. J. Biziela w Bydgoszczy - młodszy asystent

2000 - 2005 r. - Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym , Szpital im. J. Biziela w Bydgoszczy - młodszy asystent

2005 - 2015 r. - Oddział Neurologii i Leczenia Padaczki z Pododdziałem Udarowym. Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy - starszy asystent

2015 r. do dziś. Centrum Interwencyjnego Leczenia Udarów Mózgu Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy - starszy asystent

Od 2018 r. - Katedra Neurochirurgii i Neurologii CM UMK w Toruniu, Wydział Nauk o Zdrowiu – adiunkt

**4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART.219 UST. 1 PKT.
2 USTAWY**

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

„Użyteczność kliniczna nowych czynników prognostycznych w ostrym udarze niedokrwinnym mózgu”

4.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem czterech przedstawionych poniżej prac oryginalnych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach ujętych w bazie Journal Citation Reports (JCR), o sumarycznej wartości IF = 7,798 oraz 260 punktów MNiSW/MEiN.

Wskazane w osiągnięciu prace zostały opublikowane w latach 2015-2022 r. i były cytowane ogółem 68 razy wg Web of Science i 91 razy wg Google Scholar.

Pełnotekstowe wersje tych publikacji wraz z oświadczeniami współautorów znajdują się w **Załączniku nr 5 i 10**

Publikacja 1. Świtońska M, Słomka A, Korbał P, Piekus-Słomka N, Sinkiewicz W, Sokal P, Żekanowska E. (2019).

Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Treatment Modalities of Acute Ischaemic Stroke: A Pilot Study. *Medicina – Lithuania*. 2019: Vol.55(7):342.

IF: **1.205**

Punktacja MNi SW'2019: **40**

Cytowania wg Web of Science : **17**

Cytowania wg Google Scholar: **25**

Wkład habilitanta: opracowanie koncepcji badania, koordynowanie wykonania badań, nadzór nad dokumentacją i zbieranie danych, opracowanie i analiza statystyczna uzyskanych wyników, autor dyskusji uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu, autor korespondencyjny

Publikacja 2. Świtońska M, Piekus-Słomka N, Słomka A, Sokal P, Żekanowska E, Lattanzi S. (2020).

Załącznik 3

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Undergoing Revascularization. *Brain Sci.* 2020.10(11), s.1-9: 771.

IF: **3.394**

Punktacja MEiN'2021: **100**

Cytowania wg Web of Science : **39**

Cytowania wg Google Scholar: **50**

Wkład habilitanta: opracowanie koncepcji badania, koordynowanie wykonania badań, nadzór nad dokumentacją i zbieranie danych, opracowanie i analiza statystyczna uzyskanych wyników, autor dyskusji uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu, autor korespondencyjny

Publikacja 3. Milena Świtońska, Artur Słomka, Natalia Piekus-Słomka, Ewa Żekanowska, Grzegorz Meder, Paweł Sokal and Simona Lattanzi (2022).

Does the ASTRAL score at hospital admissions predict symptomatic hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke after revascularization? A pilot single-center study. *Neurol Neurochir Pol.* 2022 Feb 14.

IF: **1.6**

Punktacja MEiN:**100**

Wkład habilitanta: opracowanie koncepcji badania, koordynowanie wykonania badań, nadzór nad dokumentacją i zbieranie danych, opracowanie i analiza statystyczna uzyskanych wyników, autorka dyskusji uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu

Publikacja 4. Słomka A, Świtońska M, Żekanowska E. (2015).

Hepcidin Levels Are Increased in Patients with Acute Ischemic Stroke: Preliminary Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24(7):1570-1576.

IF: **1.599**

Punktacja MNi SW'2015: **20**

Cytowania wg Web of Science : **12**

Cytowania wg Google Scholar: **16**

Załącznik 3

Wkład habilitanta: opracowanie koncepcji badania, koordynowanie wykonania badań, nadzór nad dokumentacją i zbieranie danych, opracowanie i analiza statystyczna uzyskanych wyników, autor dyskusji uzyskanych wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu

Wszystkie artykuły w cyklu są oryginalnymi pracami badawczymi i dotyczą poszukiwania użytecznych klinicznie czynników rokowniczych udaru niedokrwiennego mózgu w jego ostrej fazie.

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

4.3.1 Wstęp

Udar mózgu jest drugą, najczęstszą przyczyną śmiertelności i pierwszą przyczyną niepełnosprawności dorosłych po zawale mięśnia sercowego. Na całym świecie udar niedokrwienny mózgu stanowi 80-85% wszystkich udarów. W Polsce ponad 90% udarów ma charakter niedokrwienny [1]. Pomimo rozpowszechnienia udaru niedokrwiennego mózgu, jego leczenie przyczynowe nadal pozostaje wyzwaniem. W procesie diagnostycznym udaru mózgu stosuje się rutynowe badania neuroobrazowe: badanie TK głowy, MR mózgowia, badania ultrasonograficzne (USG) oraz w niektórych przypadkach arteriografię. Wśród badań laboratoryjnych wykonywanych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu do podstawowych zaliczamy: morfologię krwi, stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP), stężenie glukozy, elektrolitów, stężenie cholesterolu, badania koagulologiczne, biochemiczne wskaźniki czynności nerek i wątroby, markery uszkodzenia mięśnia sercowego oraz w razie hipoksemii gazometrię krwi tętniczej. Stan kliniczny w udarze niedokrwiennym mózgu ocenia się na podstawie skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS), natomiast stan funkcjonalny za pomocą skali Barthel oraz zmodyfikowanej skali Rankin (ang. *modified Rankin Scale*, mRS) (mRankin).

Obecnie dostępne leczenie przyczynowe ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, w tym tromboliza dożylna i trombektomia mechaniczna, ma na celu rekanalizację tętnic mózgowych zamkniętych zatorami lub zakrzepami. Powoduje to reperfuzję niedokrwionej tkanki mózgowej. Do wczesnych powikłań udaru niedokrwiennego mózgu zaliczamy: wzrost ciśnienia śródczaszkowego, zmiany zakrzepowo-zatorowe, infekcje oraz ukrwotoczenie ogniska zawałowego. Istotne są także powikłania ogólnoustrojowe, szczególnie z zakresu układu krążenia oraz infekcje, głównie dróg oddechowych i moczowych [2,3]. Wtórne ukrwotoczenie (ang. *hemorrhagic transformation*, HT) występuje z różną częstotliwością od

Załącznik 3

12% w ciągu pierwszych dni od początku udaru, do nawet 43% w ciągu 1 miesiąca [4, 5], natomiast najgorzej rokuje objawowe ukrwotocznienie (ang. *symptomatic hemorrhagic Transformation*, sHT), które zawsze wiąże się z pogorszeniem stanu klinicznego.

W dotychczas opublikowanych badaniach użyto kilku definicji krwotoku objawowego, do których zaliczamy [6]:

- a) Definicję zastosowaną w badaniu SITS-MOST (ang. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), która określa jako objawowe ukrwotocznienie - krwawienie śródmiażdżowe z towarzyszącym pogorszeniem stanu neurologicznego o ≥ 4 punkty w skali NIHSS, gdzie ukrwotocznienie stwierdzano na podstawie kontrolnego badania obrazowego wykonanego w ciągu 22-36 godzin od leczenia trombolitycznego,
- b) ECASS (ang. *European Cooperative Acute Stroke Study*) I i II – jakiekolwiek krwawienie śródmózgowe z towarzyszącym pogorszeniem ≥ 4 punkty w skali NIHSS lub zgonem w ciągu 7 dni,
- c) ECASS III – jakiekolwiek krwawienie śródmózgowe z towarzyszącym pogorszeniem ≥ 4 punkty w skali NIHSS lub zgonem w ciągu 7 dni, o ile to krwawienie było uznane za główną przyczynę pogorszenia stanu neurologicznego,
- d) NINDS (ang. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) – jakiekolwiek krwawienie śródmózgowe z pogorszeniem stanu klinicznego.

4.3.2. Stan zapalny w udarze mózgu

Istotną rolę w patofizjologii udaru niedokrwionego mózgu odgrywa stan zapalny. Ostre niedokrwienie mózgu zapoczątkowuje rozwój komórkowo-molekularnego mechanizmu prozapalnego obejmującego swoim działaniem tkankę mózgową i naczynia krwionośne mózgu [7]. Neutrofile należą do pierwszych komórek, które wnikają do niedotlenionej tkanki mózgu w ciągu pierwszych godzin od reperfuzji. Makrofagi i monocyty migrują tam w ciągu pierwszych kilku dni [7,8]. Komórki zapalne produkują cytokiny prozapalne, takie jak tlenek azotu, IL-6 (ang. *interleukin 6*), TNF (ang. *tumor necrosis factor*) oraz wolne rodniki, które prowadzą do uszkodzenia tkanki nerwowej oraz mogą indukować apoptozę neuronów. Do innych patologicznych zmian w przebiegu udaru niedokrwionego mózgu należy zaliczyć uszkodzenie bariery krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB). Głównymi czynnikami uszkadzającymi BBB są metaloproteinazy macierzy międzykomórkowej uwalniane m.in. przez komórki zapalne. Ponadto czynniki mechaniczne i niedotlenienie przyczyniają się do uszkodzenia śródbłoka naczyniowego. Uszkodzenie BBB prowadzi do wzrostu

Załącznik 3

przepuszczalności ściany naczyń i nasila migrację leukocytów indukujących procesy zapalne [7,9,10].

Powszechnie wiadomo, że reakcje zapalne towarzyszą wszystkim stadiom niedokrwienia mózgu [11,12]. Proces zapalny z udziałem komponenty humoralnej i komórkowej to doskonały przykład błędnego koła, które może być celem nowego leczenia neuroprotekcijnego [13,14]. W szeregu badań eksperymentalnych i klinicznych udokumentowano związek pomiędzy stopniem nasilenia procesu zapalnego a rozmiarem zawału mózgu i zakresem deficytu neurologicznego [15].

4.3.3. Stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do limfocytów (wskaźnik NLR)

Udokumentowanie roli procesu zapalnego w ostrym udarze niedokrwinnym mózgu (ang. *acute ischemic stroke*, AIS) doprowadziło do zwrócenia szczególnej uwagi na laboratoryjne wykładniki procesu zapalnego jako wskaźniki pomocne w przewidywaniu złego rokowania w udarze mózgu. Jednym z takich biomarkerów jest wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy (ang. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR). To tani i łatwo dostępny marker, który w ostatnich latach był szczególnie intensywnie badany [16]. Wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy określa się jako iloraz liczby granulocytów obojętnochłonnych do limfocytów. Uważa się go za pośredni wskaźnik subklinicznego stanu zapalnego. W ostatnio opublikowanych pracach wskaźnik NLR okazał się być dobrym predyktorem wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego w ciągu 24 godzin po trombolizie dożylniej zdefiniowanego jako wzrost punktacji w skali NIHSS ≥ 4 pkt [17]. Podobne wyniki uzyskano w innych pracach, w których NLR określono jako dobry predyktor przewidujący zły stan neurologiczny oraz śmiertelność 3 miesiące po leczeniu trombolizą dożylną [18,19,20].

Parametr NLR jest jednym ze wskaźników wykorzystywanych do pomiaru stanu zapalnego. Zaletą wskaźnika NLR jest prostota wykonania przy znajomości parametrów morfologii krwi obwodowej takich jak bezwzględna liczba neutrofilów i limfocytów. Wykonanie tego badania jest stosunkowo niedrogie co umożliwia jego powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej. Rokowanie w udarze niedokrwinnym zależy od wielu czynników, w tym nasilenia deficytu neurologicznego oraz rozległości ogniska niedokrwinnego. Nasilony stan zapalny znacząco zwiększa ryzyko powikłań i zgonu, dlatego markery stanu zapalnego takie jak NLR mogą być niezwykle pomocne w ocenie rokowania u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu.

4.3.4. Skala ASTRAL

Równolegle obok poszukiwania przydatnych klinicznie biomarkerów, opracowywane są nowe skale klinimetryczne. Dotychczas opracowano wiele skal do oceny ostrej fazy udaru mózgu, stopnia kalectwa i niepełności poudarowej, a także do oceny wybranych objawów, najistotniejszych z punktu widzenia prognostycznego. Skala ASTRAL (ang. *The Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne*) została stworzona w celu przewidywania wyników klinicznych u chorych po przebyciu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu. Została zaproponowana przez Ntaios i wsp. (2012) w celu przewidywania 3 miesięcznego stanu klinicznego po AIS. Model obejmuje tylko 6 zmiennych, w tym wiek, ciężkość udaru mierzona na podstawie punktacji NIHSS przy przyjęciu do szpitala, czas od momentu pojawienia się objawów udaru do czasu przyjęcia do szpitala (> 3 h – 2 pkt, <3 h – 0 pkt), zaburzenia pola widzenia (brak- 0 pkt, obecne- 2 pkt), poziom glukozy badany przy przyjęciu do szpitala (>131 mg/dL (7.3 mmol/L) lub <66 mg/dL (3.7 mmol/L) Tak – 1 pkt, Nie - 0 pkt) i zaburzenia przytomności (obecne - 3 pkt, brak – 0 pkt). W większości opublikowanych prac dotyczących skali ASTRAL badano tylko jej zdolność predykcyjną złego rokowania u pacjentów z AIS. Brak jest natomiast opracowań poświęconych zastosowania skali ASTRAL u chorych z AIS w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia [21,22]. To skłania do podejmowania badań w tym zakresie.

4.3.5. Stan zapalny w udarze niedokrwinnym mózgu a homeostaza żelaza

Stan zapalny wywiera wpływ na homeostazę żelaza. W dotychczas opublikowanych pracach analizowano powiązanie homeostazy żelaza z udarem mózgu w oparciu o podstawowe parametry laboratoryjne. Udokumentowano podwyższone stężenie żelaza i ferrytyny w niedokrwionej tkance mózgowej. Wiadomo, że wolne żelazo jest głównym generatorem reaktywnych form tlenu, które są zdolne do uszkodzenia cząsteczek biologicznych w tym neuronów w ognisku niedokrwinnym. Reakcja zapalna, która rozwija się w wyniku niedokrwienia mózgu powoduje zmiany w homeostazie żelaza. Dowiedziono, że niedokrwienie powoduje wzrost stężenia Interleukiny -6 (IL-6) w tkankach mózgu, a to zwiększa ekspresję hepcydyny [23,24].

Hepcydyna jest polipeptydem 25-aminokwasowym, zawierającym 8 reszt cysteinowych, syntetyzowanym głównie w hepatocytach i uwalnianym do krwi krążącej. Ekspresja hepcydyny jest zmienna i zależy przede wszystkim od stanu ustrojowej gospodarki żelazem, ale wpływ na aktywność hormonu mają również inne czynniki, jak erytropoetyna,

Załącznik 3

niedotlenienie czy obecność stanu zapalnego, i to niezależnie od ustrojowych zapasów żelaza. Hepcydyna jest hormonem o kluczowej roli w regulacji homeostazy żelaza poprzez regulację uwalniania żelaza w ustroju, bowiem jest bezpośrednim inhibitorem ferroportyny, białka które transportuje żelazo poza komórki je magazynujące. Ferroportyna jest obecna na enterocytach i makrofagach. Poprzez zahamowanie ferroportyny hepcydyna hamuje transport żelaza z enterocytów do systemu żyły wrotnej wątrobowej, w ten sposób redukując wchłanianie żelaza. Należy do grupy białek ostrej fazy, których stężenie we krwi zmienia się w odpowiedzi na stan zapalny.

W cyklu publikacji stanowiącym osiągnięcie naukowe wykazano istotną rolę stanu zapalnego w etiologii udaru niedokrwienego mózgu i jego znaczenie jako czynnika prognostycznego w przewidywaniu wczesnych powikłań. Wszystkie prace w tym cyklu dotyczą ostrej fazy udaru niedokrwienego mózgu w kontekście specyfiki stanu zapalnego (**publikacje 1 i 4**) oraz czynników predykcyjnych w udarze mózgu (**publikacje 2 i 3**). Szczególną uwagę zwrócono na diagnostyczne znaczenie oceny stężenia hepcydyny oraz stosunku liczby neutrofilii do liczby limfocytów.

4.3.6. Uzasadnienie podjęcia badań

Od wielu lat prowadzone są poszukiwania predyktorów przebiegu klinicznego i rokowania w udarze niedokrwienym mózgu, które można zastosować w powszechnej praktyce klinicznej. Wciąż brakuje jednak łatwo dostępnego i czułego biomarkera udaru niedokrwienego mózgu, którego obecność byłaby przydatna zarówno we wczesnej diagnostyce udaru, jak i w monitorowaniu skuteczności jego leczenia. Ponadto poszukuje się skal klinimetrycznych, które byłyby przydatne w przewidywaniu wczesnych powikłań w zawale mózgu, szczególnie w jego ostrej fazie. Przeprowadzone badania mają nowatorski charakter i stanowią uzupełnienie dotychczas prowadzonych badań.

W związku z powyższym, założeniem cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego było przeprowadzenie badań, które miały odpowiedzieć na pytanie, czy wytypowane biomarkery stanu zapalnego (hepcydyna, NLR) i skala ASTRAL, w udarze niedokrwienym mózgu mogą być predyktorami wczesnych powikłań w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu, w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia.

4.3.7. Cel podjętych badań

Głównymi celami przeprowadzonych badań, stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego były:

1. Ocena wskaźnika NLR u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu zakwalifikowanych do leczenia rewaskularyzacyjnego trombolizą dożylną i/lub trombektomią mechaniczną (**publikacja 1 i 2**).
2. Ocena zależności pomiędzy wartością wskaźnika NLR przy przyjęciu do szpitala u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu i powikłaniami po leczeniu przyczynowym (**publikacja 2**).
3. Określenie zależności pomiędzy wynikiem w skali ASTRAL i powikłaniami u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu po zastosowanym leczeniu rewaskularyzacyjnym (**publikacja 3**).
4. Ocena stężenia hepcydyny oraz innych parametrów homeostazy żelaza u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu (**publikacja 4**).

4.3.8. Omówienie cyklu publikacji

Cykl publikacji jest kontynuacją badań nad udarem niedokrwiennym mózgu zapoczątkowanych rozprawą doktorską. Podjęte badania, które stały się podstawą cyklu dotyczą głównie ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju zastosowanego leczenia rewaskularyzacyjnego oraz użyteczności klinicznej wybranych markerów stanu zapalnego i skali ASTRAL w celu przewidywania złego rokowania. Zapalenie pełni kluczową rolę w patofizjologii udaru niedokrwiennego mózgu. Dlatego w kolejnym etapie badań nad ostrym udarem niedokrwiennym mózgu poszukiwano dobrego biomarkera zapalnego, który byłby łatwy do oznaczenia w każdym ośrodku udarowym i dlatego skupiono się na wskaźniku NLR (**publikacja 1, 2**). Ponieważ NLR można łatwo określić na podstawie pełnej morfologii krwi, to może on być prostym i tanim wskaźnikiem mającym wartość predykcyjną w AIS. Spośród leukocytów neutrofile są ważnym mediatorem zapalenia. Mechanizmy zapalne uruchamiane we krwi obwodowej w odpowiedzi na zjawiska zachodzące w obrębie mózgowia stanowią ważny punkt w poszukiwaniu skutecznych metod neuroprotekcji. Jednym z czynników stanu zapalnego jest wskaźnik neutrofilowo- limfocytowy. Znaczenie kliniczne tego wskaźnika analizowałam w dwóch publikacjach (**1 i 2**).

Załącznik 3

Warto zauważyć, że wśród leukocytów neutrofile są kluczowym mediatorem odpowiedzi zapalnej. Coraz więcej dowodów klinicznych sugeruje, że stosunek neutrofili do limfocytów (NLR) może być stosowany jako niedrogi i łatwo dostępny marker do oceny stanu zapalnego, zwłaszcza w udarze niedokrwiennym mózgu.

W pracy nr 1 przebadano grupę 58 osób z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, z czego 28 osób otrzymało trombolizę dożylną, 10 pacjentów otrzymało trombolizę dożylną i trombektomię, natomiast 20 pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia do leczenia przyczynowego i go nie otrzymali. Próbkę krwi pobierano w ciągu 24 godzin od rozpoznania udaru, po zastosowanym leczeniu przyczynowym, w celu obliczenia NLR. Dodatkowo analizowano inny wskaźnik jakim jest LMR (ang. *lymphocyte-to-monocyte ratio*, LMR).

W prezentowanym badaniu wykazano istotny związek pomiędzy wyższymi wartościami NLR oraz rodzajem zastosowanego leczenia a nasileniem udaru niedokrwiennego mózgu. NLR był istotnie wyższy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolizą i trombektomią, w porównaniu do pacjentów leczonych samą trombolizą dożylną oraz tych, którzy nie otrzymali leczenia przyczynowego.

Trombektomia, jako interwencja mechaniczna wiąże się z uszkodzeniem śródbłonna naczyń. Może to być dodatkowy czynnik, który powoduje wzrost odpowiedzi zapalnej w postaci wzrostu liczby neutrofili, a co za tym idzie, wysokich wartości NLR. **Analiza zebranego materiału wykazała, że pacjenci z wysokim NLR prezentowali cięższy stopień udaru mózgu.** Taki wniosek zachęca do przeprowadzenia dalszych badań nad związkiem NLR, a ciężkością udaru.

Następnie zbadano związek pomiędzy wartościami NLR w pierwszej dobie udaru po leczeniu przyczynowym a stopniem nasilenia objawów klinicznych udaru ocenianego wg skali NIHSS. Grupa badana podzielona została na dwie podgrupy: 0-7 pkt w NIHSS i >7 pkt w skali NIHSS.

W prezentowanym badaniu mediana NLR była istotnie wyższa u osób, które uzyskały więcej niż 7 punktów w skali NIHSS (p= 0,0002) w pierwszym dniu po leczeniu przyczynowym. Analizy te są podobne do innych badań przeprowadzonych u pacjentów po udarze mózgu [25]. Fang i in. opisali dodatnią korelację między NLR oraz ciężkością udaru niedokrwiennego mózgu ocenianego za pomocą NIHSS [26]. Wyniki uzyskane w pracy nr 1 korespondują z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Badania własne nie tylko potwierdziły **wcześniejsze obserwacje, ale wskazują na użyteczność kliniczną tego**

Załącznik 3

parametru w diagnozie nasilenia udaru mózgu. Przyszłe badania w tym zakresie powinny koncentrować się na możliwościach szerokiego, klinicznego zastosowania NLR.

W pracy poszukiwano zależności pomiędzy NLR a hs – CRP (ang. high-sensitivity C-reactive protein).

W badaniu wykazano także istotnie wyższy NLR u pacjentów po udarze, którzy mieli wyższy hs-CRP (≥ 3 mg/l) - białko ostrej fazy, które znacznie wzrasta w przypadku uszkodzenia tkanek, infekcji i innych stanów zapalnych. Wiele badań wykazało, że hs - CRP jest znacząco wyższe u pacjentów z udarem niedokrwiennym i dodatnio koreluje z nasileniem udaru mózgu [27]. Jest więc prawdopodobne, że NLR może stać się obok hs-CRP dobrym biomarkerem w ocenie ciężkości stanu zapalnego.

Dodatkowo w pracy analizie poddano inny wskaźnik, jakim jest LMR. Jednak parametr ten nie wykazał zależności w stosunku do stanu zapalnego. Nie było różnic w wartościach LMR pomiędzy badanymi podgrupami.

Celem kolejnej pracy badawczej (**publikacja nr 2**) było określenie przydatności klinicznej wskaźnika NLR jako predyktora objawowej transformacji krwotocznej u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu poddanych rewaskularyzacji. Leczenie przyczynowe ostrego udaru niedokrwiennego mózgu niesie za sobą ryzyko powikłań. Głównym powikłaniem zagrażającym życiu pacjentów jest objawowa transformacja krwotoczna. Objawowa transformacja krwotoczna (symptomatic hemorrhagic transformation- sHT) jest bardzo poważnym powikłaniem leczenia przyczynowego udaru niedokrwiennego mózgu, a z uwagi na bezpośrednie zagrożenie życia pacjentów, u których to powikłanie występuje, poszukuje się czułych i swoistych predyktorów sHT. Dostępna literatura wskazuje różne modele predykcyjne oparte zarówno na skalach klinimetrycznych jak i parametrach laboratoryjnych. Opublikowane dane są jednak fragmentaryczne a wyniki niejednoznaczne, wskazujące na liczne ograniczenia i brak standaryzacji stosowanych metod. Celem tego badania było określenie klinicznej użyteczności NLR w przewidywaniu sHT u pacjentów poddanych trombolizie skojarzonej z trombektomią lub trombektomii.

Celem pracy było zbadanie czy na podstawie wskaźnika NLR można przewidywać objawową transformację krwotoczną. Ma to duże znaczenie kliniczne, gdyż wczesna identyfikacja pacjentów z podwyższonym ryzykiem sHT mogłaby poprawić opiekę nad pacjentami z udarem niedokrwiennym mózgu.

Załącznik 3

Badanie miało charakter prospektywny i dotyczyło pacjentów hospitalizowanych w okresie od stycznia 2017 do grudnia 2018 r. w Centrum Interwencyjnego Leczenia Udarów Mózgu Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy, u których rozpoznano udar niedokrwienno mózgu i poddano leczeniu przyczynowemu, tj. trombolizie i/lub trombektomii. Łącznie przyjętych było w tym czasie 281 chorych z udarem niedokrwienno mózgu leczonych przyczynowo (243 leczonych trombolizą dożylną, w tym 48 leczonych dodatkowo trombektomią, natomiast 38 pacjentów miało wykonaną samą trombektomię). Spośród tej grupy wyłono 51 chorych, którzy spełnili kryteria włączenia do badania. Krew żylną pobrano rutynowo od każdego pacjenta w ciągu 24 godzin od początku wystąpienia objawów udaru, po przeprowadzonym wcześniej leczeniu przyczynowym. U pacjentów po zastosowaniu leczenia przyczynowego badanie obrazowe wykonywano rutynowo po 20-36 godzinach.

Transformację krwotoczną rozpoznawano na podstawie kontrolnego badania TK jako każde hiperdensyjne ognisko zlokalizowane w obszarze niedokrwienia, które nie było stwierdzone w badaniu wykonanym przy przyjęciu do szpitala. W przypadku objawowego ukrwotocznienia stosowano definicję stosowaną w badaniu ECASS II [28]. W przypadku pogorszenia stanu neurologicznego (definiowane ≥ 4 punkty w skali NIHSS) badanie neuroobrazowe wykonywano w trybie nagłym.

W omawianym badaniu sHT wystąpiło u 10 pacjentów z AIS co stanowiło 19,6%. NLR był istotnie wyższy u pacjentów, u których rozwinęło się sHT.

Oznaczenie NLR w pierwszej dobie po leczeniu przyczynowym pozwoliło na przewidywanie sHT u pacjentów z ostrym udarem niedokrwienno mózgu poddanych rewaskularyzacji. Objawowa transformacja krwotoczna (sHT) jest powikłaniem, które może powodować pogorszenie stanu neurologicznego pacjentów z AIS. Jest to przyczyną przedłużenia pobytu w szpitalu oraz zwiększenia śmiertelności w ostrej fazie udaru niedokrwienno mózgu. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest określenie czynników ryzyka ukrwotocznienia we wczesnym okresie udaru niedokrwienno mózgu, łatwych do wykonania w warunkach szpitalnych. Uwzględnienie tych czynników na wczesnym etapie leczenia powinno przyczynić się do intensyfikacji działań monitorujących pacjentów z AIS. Dzięki temu szybciej będzie można rozpoznać ukrwotocznienie i wdrożyć adekwatną do sytuacji terapię. Takie postępowanie może poprawić przebieg kliniczny udaru niedokrwienno mózgu i przyczynić się do istotnego zmniejszenia śmiertelności pacjentów z udarem mózgu. **Obserwacje te znalazły zastosowanie praktyczne w ośrodku udarowym Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im Bizuela w Bydgoszczy.**

Wyniki badań związku NLR z wczesnym objawowym ukrwotocznieniem po leczeniu przyczynowym pacjentów z AIS opublikowano w czasopiśmie Brain Sciences (IF=3,394, MNiSW- 100 pkt). Podkreślić należy, że praca uzyskała ona status Editor Choice i ma już 50 cytowań wg Google Scholar. Na podkreślenie zasługuje fakt, że praca powstała w ramach współpracy międzynarodowej z zespołem prof. Simony Lattanzi, która pracuje w Klinice Neurologii Università-Politecnica-delle-Marche w Anconie we Włoszech. Publikacja jest potwierdzeniem umiejętności autorki w zakresie prowadzenia badań w międzynarodowych i interdyscyplinarnych zespołach badawczych.

W pracy nr 3 – „Does ASTRAL score at hospital admission predict symptomatic haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke after revascularisation? A pilot single-centre study”, dotyczącej fazy ostrej udaru niedokrwiennego mózgu, podjęto próbę odpowiedzi na pytanie czy oprócz markerów laboratoryjnych można wykorzystać skale klinimetryczne do przewidywania wczesnego objawowego ukrwotocznienia po leczeniu przyczynowym AIS. Oceniono przydatność skali ASTRAL do przewidywania powikłań po udarze niedokrwiennym mózgu. **Badanie to jest jednym z pierwszych, które uwzględnia skalę ASTRAL jako narzędzie przewidujące objawowe ukrwotocznienie u pacjentów po zastosowanym leczeniu przyczynowym (trombektomii, trombolizie i trombektomii oraz samej trombolizie).** Wstępnie przebadano 381 pacjentów z AIS, z czego do badania zakwalifikowano 68 osób z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Badana populacja składała się z 34 mężczyzn i 34 kobiet z AIS. Średnia wieku osób badaniach to 69 lat. Trombolizę dożylną otrzymało 53 pacjentów z czego 24 poddanych było też trombektomii mechanicznej. 15 badanych miało samą trombektomię, gdyż ze względu na przekroczone okno czasowe ($> 4,5$ godziny) nie zakwalifikowali się do trombolizy dożylniej. SHT rozpoznano u 20 z 68 badanych co stanowiło 29,4 %. Wynik w skali ASTRAL był istotnie wyższy u pacjentów, u których rozwinęło się sHT w stosunku do tych, u których nie rozpoznano sHT w ciągu 24 godzin od początku udaru [36 (34–38) vs. 24 (17–32); $p < 0,001$. W analizie ROC w odniesieniu do sHT obszar pod krzywą (AUC) wynosił 0,877 (95% CI, 0,789–0,965; SE, 0,045). Indeks Youdena wskazał wartość 35 jako najlepszy punkt odcięcia w skali ASTRAL do rozróżniania pacjentów doświadczających sHT.

Przeprowadzone badania wykazały, że wynik ASTRAL pozwala przewidzieć sHT u pacjentów z AIS poddawanych rewaskularyzacji z dobrą mocą dyskryminacyjną. Pacjenci, u których rozwinęła się sHT po rewaskularyzacji, mieli istotnie wyższe wartości w skali ASTRAL, w porównaniu z pacjentami z AIS i bez sHT. Wyniki badań sugerują wartość

Załącznik 3

odcienia 35 punktacji w skali ASTRAL jako optymalny próg do przewidywania krwotocznej transformacji zawału mózgu.

Uzyskane wyniki wskazują na wysoką kliniczną użyteczność skali ASTRAL w przewidywaniu sHT po leczeniu przyczynowym pacjentów z AIS. Wynik ten jest ważną przesłanką do prowadzenia dalszych badań, których celem byłaby ocena zasadności połączenia skali ASTRAL i innych parametrów do oceny ryzyka sHT.

Podsumowując, wynik w skali ASTRAL może przewidywać objawową transformację krwotoczną u pacjentów z AIS poddawanych terapii reperfuzyjnej. Dobra zdolność rozróżniania może zwiększyć użyteczność i poszerzyć potencjał tego narzędzia jako niezawodnego narzędzia w praktyce klinicznej i badaniach naukowych. Konieczne są dalsze prace w celu potwierdzenia tych zachęcających wyników w niezależnych i dużych grupach pacjentów leczonych trombektomią lub trombolizą połączoną z trombektomią. Ograniczeniem badania była niewielka grupa pacjentów włączonych do badania. To skłania do kontynuacji badań w tym zakresie na większej grupie pacjentów.

Publikacja nr 4 - „Hepcidin Levels Are Increased in Patients with Acute Ischemic Stroke: Preliminary Report” jest jedną z pierwszych, w której zbadano osoczowe stężenia hepcydyny w udarze niedokrwiennym mózgu. Badanie było przeprowadzone w grupie 31 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu podzielonych na dwie podgrupy: 1) leczonych trombolizą dożylną i 2) bez zastosowania leczenia przyczynowego, która stanowiła grupę kontrolną. W obu podgrupach porównano stężenie hepcydyny w dwóch punktach czasowych: w pierwszej i siódmej dobie udaru. Ponadto w tych punktach czasowych dokonano oceny stężenia nowoodkrytych białek regulatorowych metabolizmu żelaza, takich jak rozpuszczalna hemojuwelina (sHJV) oraz rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR), a także obliczono stosunek hepcydyny do sHJV (Hepc/sHJV) wg wzoru $\text{Hepc/sHJV} = \text{hepcidin ng/mL/hemojuwelil ng/dl}$. Warto dodać, że dotychczas w praktyce klinicznej nie oznaczano hepcydyny w udarze niedokrwiennym mózgu.

Wykazano wyższe stężenie hepcydyny u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu w stosunku do grupy kontrolnej (mediana 19,82 w porównaniu z 12,62 ng/ml, $p = 0,04$).

Ding i wsp. (2011) podkreślali w swojej pracy, że hepcydyna bierze udział w metabolizmie żelaza w mózgu. Autorzy udowodnili, że poziomy mRNA hepcydyny i kodowane peptydy (hepcydyna/prohepcydyna) są podwyższone w niedokrwionym mózgu. Wyjaśniono to tym, że stan zapalny w udarze mózgu może doprowadzić do zwiększonej miejscowej ekspresji

Załącznik 3

hepcydyny. **W związku z powyższym, istotnie wyższy poziom hepcydyny w badanej grupie potwierdził udział reakcji zapalnej w niedokrwiennym udarze mózgu.** Hecpodyna jako białko ostrej fazy wzrasta w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. **Wyniki uzyskanych badań wskazują, że hepcodyna może być przydatnym biomarkerem zapalnym w udarze niedokrwiennym mózgu, który zasługuje na dalsze badania.** Powszechnie wiadomo, że stan zapalny pogarsza rokowanie w udarze niedokrwiennym mózgu, dlatego istotne jest poszukiwanie nowych markerów zapalnych w celu przewidywania złego rokowania w udarze niedokrwiennym mózgu. Z drugiej strony wzrost stężeń hepcydyny hamuje uwalnianie żelaza z makrofagów i hepatocytów, a także jego zwrotną absorpcję w jelicie, co może wskazywać na protekcyjne działanie hepcydyny na niedokrwioną tkankę mózgu, gdyż wolne żelazo jest toksyczne dla tkanki mózgowej. W odniesieniu do innych badanych w pracy parametrów metabolizmu żelaza nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian. Nie wykazano też wpływu rodzaju zastosowanego leczenia na poziom białek regulatorowych metabolizmu żelaza, takich jak rozpuszczalna hemojuvelina, czy rozpuszczalny receptor transferryny.

Zaobserwowano ponadto wpływ podawanej heparyny drobnocząsteczkowej na stężenie hepcydyny. Stężenie hepcydyny tydzień po rozpoznaniu udaru niedokrwiennego mózgu było istotnie wyższe w grupie leczonej trombolizą dożylną w porównaniu do grupy, która nie otrzymała leczenia trombolitycznego (mediana 22,16 vs. 16,21 ng/ml, $p = 0,04$). 11 z 19 (58%) badanych z udarem niedokrwiennym mózgu, które nie były leczone alteplazą otrzymywały raz dziennie lub dwa razy dziennie iniekcje z heparyny drobnocząsteczkowej.

Iniekcje z heparyny miały zatem wpływ na ekspresję hepcydyny. W związku z tym wysunięto hipotezę, że heparyna drobnocząsteczkowa może zmniejszać ekspresję hepcydyny u tych pacjentów po udarze. Wcześniej już wykazano, że heparyna hamuje ekspresję hepcydyny *in vitro* w liniach komórek wątroby i *in vivo* u myszy [29]. Wyjaśnieniem powyższego może być fakt, że heparyna działa poprzez wpływ na układ regulujący syntezę hepcydyny. W związku z tym, ważne byłoby zbadanie wpływu heparyny na poziom hepcydyny w większej populacji osób z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych heparyną drobnocząsteczkową.

4.3.9. Podsumowanie wyników badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego

Najważniejsze wnioski płynące z przeprowadzonych badań, będących podstawą osiągnięcia naukowego, to:

Załącznik 3

1. Stwierdzenie istotnego związku między wyższym **NLR** a rodzajem zastosowanego leczenia i nasileniem udaru jest potwierdzeniem użyteczności klinicznej tego biomarkera. Wprowadzenie NLR do codziennej praktyki w celu ułatwienia oceny ryzyka i poprawy rokowania **u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu**.
2. Wykazanie, że oznaczanie wskaźnika **NLR przy przyjęciu** pacjenta do szpitala może być dobrym **predyktorem** przewidywania **objawowego ukrwotocznienia** u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu poddanych rewaskularyzacji.
3. Wskazanie, że **skala ASTRAL** jest dobrym **predyktorem objawowego krwotocznienia** u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu po trombektomii lub trombolizie połączonej z trombektomią.
4. Wykazanie udziału **hepcydyny, hormonu regulującego biodostępność żelaza, w patofizjologii ostrego udaru niedokrwiennego mózgu**.

4.3.10. Piśmiennictwo

1. Bembenek J.P., Karlinski M., Mendel T.A. i wsp. Temporal trends in vascular risk factors and etiology of urban Polish stroke patients from 1995 to 2013. J. Neurol. Sci. 2015;357:126–130.
2. Kumar S., Selim M.H., Kaplan L.R. Medical complications after stroke. Lancet Neurol. 2010;9:105-118.
3. Kaźmierski R. Powikłania ogólnomedyczne w ostrej fazie udaru mózgu. Pol. Przegl. Neurol. 2010;supl. A:4-5.
4. Terruso V., D'Amelio M., Di Benedetto N. i wsp. Frequency and Determinants for Hemorrhagic Transformation of Cerebral Infarction. Neuroepidemiology 2009;33:261-265.
5. Hornig C.R., Dorndorf W., Agnoli A.L. Hemorrhagic cerebral infarction – a prospective study. Stroke 1986;17:179-185.
6. Gumbinger C., Gruschka P., Bottinger M. i wsp. Improved Prediction of Poor Outcome After Thrombolysis Using Conservative Definitions of Symptomatic Hemorrhage. Stroke 2012;43:240-242.
7. McIlvoy L.H. The effect of hypothermia and hyperthermia on acute brain injury. AACN Clin. Issues 2005;16:488–500.

Załącznik 3

8. Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr. Opin. Neurol.* 2001;14:89–94.
9. Emerich D.F., Dean R.L., Bartus R.T. The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct? *Exp. Neurol.* 2002;173:168–181.
10. Nilupul P.M., Ma H.K., Arawaka S. i wsp.: Inflammation following stroke. *J. Clin. Neurosci.* 2006;13:1–8.
11. Chamorro A., Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke* 2006;37:291–293.
12. Kim J.Y., Park J., Chang J.Y. i wsp. Inflammation after ischemic stroke: The role of leukocytes and glial cells. *Exp. Neurobiol.* 2016;25:241–251.
13. Anuk T., Assayag E.B., Rotstein R. i wsp. Prognostic implication of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol. Scand.* 2002;106:196–199.
14. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M. i wsp. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischemic relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003;139:93-101.
15. Emerich D.F., Dean R.L., Bartus R.T. The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct? *Exp. Neurol.* 2002;173:168–181.
16. Maxwell E., Tariq B. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016;14:573–577.
17. Gong P., Xie Y., Jiang T. i wsp. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts post-thrombolysis early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients. *Brain and behavior* 2019;9(10):e01426.
18. Cheng Y., Ying A., Lin Y. i wsp. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, hyperglycemia, and outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Brain and behavior* 2020;10(9):e01741.
19. Liu Y. L., Wu Z.Q., Qu J.F. i wsp. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of poor short-term outcome in patients with mild acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis. *Brain and behavior* 2020;10(12):e01857.
20. Malhotra K., Goyal N., Chang J.J. i wsp. Differential leukocyte counts on admission predict outcomes in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Eur. J. Neurol.* 2018;25:1417–1424.

Załącznik 3

21. Ntaios G., Gioulekas F., Papavasileiou V. i wsp. ASTRAL, DRAGON and SEDAN scores predict stroke outcome more accurately than physicians. *Eur J Neurol.* 2016;23(11):1651–1657.
22. Asuzu D., Nystrom K., Amin H. i wsp. Comparison of 8 scores for predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after IV thrombolysis. *Neurocrit Care.* 2015;22(2):229–233.
23. Ding H., Yan C-Z., Shi H. i wsp. Hecpidin is involved in iron regulation in the ischemic brain. *PLoS ONE* 2011;6:e25324.
24. Vela D. Hecpidin, an emerging and important player in brain iron homeostasis. *J. Transl. Med.* 2018;16(1):25.
25. Huang Y., Jing J., Zhao, X.Q. i wsp. High-sensitivity C-reactive protein is a strong risk factor for death after acute ischemic stroke among Chinese. *CNS Neurosci. Ther.* 2012;18:261–266.
26. DeGraba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D. i wsp. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999;30(6):1208-12.
27. Fang Y.N., Tong M.S., Sung P.H. i wsp. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke. *Biomed. J.* 2017;40:154–162.
28. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-51.
29. Poli M., Asperti M., Ruzzenenti P. i wsp. Hecpidin antagonists for potential treatments of disorders with hecpidin excess. *Front Pharmacol.* 2014;28:5-86.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Całkowita wartość dorobku to publikacje o łącznej wartości IF=40.239 oraz punktacji MNiSzW= 1162. Większość prac została opublikowana po uzyskaniu doktora nauk medycznych.

5.1. Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Wskaźnik **IF** dla prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora wynosi **3.956**, przy liczbie punktów **MNiSW** wynoszącej **43**.

Swoją działalność naukową rozpoczęłam pracując jako specjalista neurolog w Oddziale Neurologii i Leczenia Padaczki z Pododdziałem Udarowym Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy, gdzie zajmowałam się diagnostyką i leczeniem pacjentów z udarem mózgu. W 2011 r. nawiązałam **współpracę z Zakładem Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii CM UMK w Toruniu**, która umożliwiła mi prowadzenie badań nad patofizjologią udaru niedokrwiennego mózgu. W swoich badaniach skupiałam się nad rolą mikrocząstek komórkowych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. **Praca pogładowa na temat mikrocząstek komórkowych w udarze niedokrwiennym mózgu została opublikowana w czasopiśmie Czynniki Ryzyka w 2011 r. (II.4.A.1, załącznik nr 4)**. Następnie skupiałam się na badaniu potencjału prokoagulacyjnego mikrocząsteczek komórkowych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Swoje pierwsze wyniki zaprezentowałam podczas wystąpienia na zjeździe naukowym Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą w Kręgu w 2013 r. **(II.7.A.2, załącznik nr 4)**. W rozprawie doktorskiej skupiałam się na ocenie mikrocząsteczek komórkowych u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. **We współpracy z naukowcami z Zakładu Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii CM UMK opracowałam metodologię dotyczącą oznaczania mikrocząsteczek komórkowych**. Materiał przed przesłaniem do laboratorium był całkowicie przeze mnie przygotowywany, włącznie z podwójnym wirowaniem próbek w pierwszej i siódmej dobie udaru oraz magazynowaniem materiału przed transportem do Katedry Patofizjologii, gdzie był oznaczany.

Wyniki mojej pracy zakończyły się napisaniem pracy doktorskiej pt. „Potencjał prokoagulacyjny mikrocząsteczek komórkowych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu”, której promotorem był prof. Władysław Sinkiewicz . Praca została wyróżniona przez Radę Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK w Toruniu.

Wyniki pracy doktorskiej zostały opublikowane w recenzowanym **czasopiśmie European Journal of Neurology (IF = 3.956)**. Obecnie praca ma już **26 cytowania wg Web of Science**. W 2015 r. prezentowałam plakat na konferencji międzynarodowej w Berlinie, w

Załącznik 3

którym zawarte były wyniki mojej pracy dotyczącej mikrocząsteczek komórkowych w udarze niedokrwiennym mózgu (**II.7.B.9, załącznik nr 4**).

5.2. Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych znacząco wzrósł.

Sumaryczna wartość IF prac po uzyskaniu stopnia doktora wynosi **36.283**, a łączna punktacja MNiSW/MEiN =**1119**.

Po uzyskaniu stopnia doktora moje zainteresowania naukowe są konsekwentną kontynuacją badań nad udarem niedokrwiennym mózgu. Pierwszym nurtem badań **była ocena użyteczności biomarkerów zapalnych w udarze niedokrwiennym mózgu (I.2.1, I.2.2, II.4.B.11, załącznik nr 4)**. Drugim kierunkiem badań jest **analiza skuteczności leczenia przyczynowego w AIS oraz poszukiwanie predyktorów wczesnych powikłań po tym leczeniu (I.2.3, I.2.4, załącznik nr 4)**.

Pracując w Centrum Interwencyjnego Leczenia Udarów Mózgu w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy zajmuję się kwalifikacją pacjentów do zabiegu trombektomii mechanicznej w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. Obecnie metoda endowaskularna leczenia udarów niedokrwiennych mózgu spowodowanych zamknięciem dużego naczynia tętniczego mózgu jest metodą z wyboru w leczeniu tej grupy pacjentów. Doświadczenie z tego zakresu pozwala na wysuwanie ważnych klinicznie wniosków. Ukazały się już prace dotyczące tego zagadnienia, których jestem współautorką (**II.4.B.4, II.4.B.5, II.4.B.8, II.4.B.12, załącznik nr 4**). Ponadto byłam współautorką dwóch wystąpień dotyczących leczenia endowaskularnego w udarze niedokrwiennym mózgu na międzynarodowej konferencji European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics w 2019 r i 2021 r. (**II.7.B.12, II.7.B.13, załącznik nr 4**).

Kolejnym, trzecim obszarem moich zainteresowań badawczych **jest nowoczesne neuroobrazowanie w udarze niedokrwiennym mózgu**. We współpracy z neurochirurgami opisałam możliwość wykorzystania nowoczesnej metody neuroobrazowej jaką jest traktografia w monitorowaniu rehabilitacji poudarowej afazji. Badanie było nowatorskie i zostało opublikowane w 2021 roku w czasopiśmie *Brain Sciences*. **Praca ma tytuł „Tractography Alterations in the Arcuate and Uncinate Fasciculi in Post-Stroke Aphasia”**. Byłam współautorką koncepcji badania i drugim autorem publikacji. Obecnie kontynuuję ten

Załącznik 3

kierunek projektując kolejne badanie, oparte o traktografię, dotyczące majaczenia w udarze mózgu. Badania będą **realizowane we współpracy z Kliniką Neuropsychologii Klinicznej CM UMK w Toruniu.**

Za istotne osiągnięcie uznaję **autorstwo rozdziału w książce pt „Etyczne, medyczne i prawne dylematy wokół śmierci mózgu”, wydanej przez Komisję Bioetyczną Bydgoskiej Izby Lekarskiej oraz Collegium Medicum w 2017 r. (II.2.A.1, załącznik nr 4).** Do napisania rozdziału zostałam zaproszona przez prof. Władysława Sinkiewicza, który był redaktorem książki. Współautorami monografii są specjaliści z różnych dziedzin i dyscyplin którzy zajmują się tematem śmierci mózgu. Publikacja okazała się bardzo przydatna i wzbudza szerokie zainteresowanie. Napisany przeze mnie rozdział o tytule **„Śpiączka i śmierć mózgu w praktyce neurologicznej”** zamieściłam na stronie Researchgate. Cieszy się on dużym zainteresowaniem, o czym świadczy **ponad osiem tysięcy tzw. pobrań.** Piszac tę pracę starałam się przekazać swoje ponad dwudziestoletnie doświadczenie w pracy z pacjentem ciężkim neurologicznie, który ma zaburzenia przytomności. **Opracowałam tabelę, w której w prosty sposób przekazałam wiedzę praktyczną jak różnicować śpiączkę, zespół zamknięcia, stan wegetatywny i śmierć mózgu u pacjenta.**

Kolejne badanie, w którym obecnie uczestniczę, jest zarejestrowane na stronie amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia - **ClinicalTrials.gov pod numerem NCT03948802.** Badanie to prowadzone jest we współpracy z Katedrą Patofizjologii CM UMK, projekt ma tytuł **„Ocena interleukiny 33 na tle wybranych parametrów stanu zapalnego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu”.** Badania są zaawansowane i obecnie są już na etapie opracowywania wyników badań i przygotowywania publikacji do druku. Ponadto w ramach współpracy z Katedrą Patofizjologii CM UMK jestem głównym wykonawcą w ramach grantu pt.: **„Wpływ mechanicznej tromboektomii na wybrane parametry układu krzepnięcia krwi u pacjentów z dokonanym udarem niedokrwiennym mózgu” (MN-1/WF/2019).** Projekt jest w trakcie realizacji.

Od 2018 r. kwalifikuję pacjentów z chorobą Parkinsona do zabiegu implantacji stymulatora głębokiej stymulacji mózgu (DBS) w celu poprawy funkcji ruchowych u tych pacjentów. **Kilkuletnia współpraca z neurochirurgami z Kliniki Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy zaowocowała publikacją nad wpływem DBS na metabolizm żelaza i parametry zapalne (II.4.B.13, załącznik nr 4).**

Załącznik 3

Kolejny artykuł we współpracy z ww. neurochirurgami dotyczył stymulacji kory ruchowej mózgu w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego (II.4.B.7, załącznik nr 4).

5.3. Współpraca międzynarodowa

W 2020 r. zaproszono mnie do współpracy w przygotowaniu metaanalizy dotyczącej biomarkerów w udarze niedokrwiennym mózgu. **Moja publikacja 2 w osiągnięciu naukowym była przesłanką do nawiązania współpracy.** Badanie było wielośrodkowe. Głównym organizatorem badania był Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology, Trivandrum, Indie, a badaczem koordynującym badanie była prof. P.N. Sylaja. Uznaje to za wyróżnienie. W metaanalizie stwierdzono, że MMP-9 jest czułym i swoistym markerem do przewidywania ryzyka sHT z dużą dokładnością diagnostyczną, szczególnie w przypadku ciężkich postaci ukrwotoczenia u pacjentów z AIS. Wyjściowe poziomy MMP-9, ferrytyny i NLR również przewidywały słabe wyniki krótkoterminowe. Praca stanowi wartościowe podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego roli biomarkerów zapalnych w przewidywaniu ukrwotoczenia w udarze niedokrwiennym mózgu i jest świadectwem umiejętności prowadzenia współpracy międzynarodowej. Efektem tej współpracy była publikacja pt. **”Biomarkers in the prediction of hemorrhagic transformation in acute stroke: a systematic review and meta- analysis”**, która ukazała się w 2021 r. (II.4.B.11, załącznik nr 4).

Ostatnio brałam także udział w wielośrodkowym badaniu dotyczącym wpływu zakażenia SARS-CoV-2 na powikłania w udarze niedokrwiennym mózgu leczonym **przyczynowo**. Efektem tej pracy będzie doniesienie zjazdowe na EAN (European Academy of Neurology) w 2022 r. Tytuł doniesienia: *Safety and outcome of acute revascularization treatments in patients with acute ischemic stroke and COVID- 19 : results of the global COVID-19 stroke registry*. W komunikacie tym przedstawiono retrospektywne, wielośrodkowe badanie dotyczące pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu otrzymujących trombolizę dożylną (IVT) i/lub leczenie wewnątrznaczyniowe (EVT) w okresie od marca 2020 r. do czerwca 2021 r., testowane pod kątem zakażenia SARS-CoV-2. W tym badaniu zbadaliśmy związek COVID-19 z powikłaniami krwotocznymi i wynikami klinicznymi. W przygotowanym komunikacie pokazano, że pacjenci z udarem niedokrwiennym z COVID-19 wykazywali wyższy odsetek powikłań krwotocznych i gorsze wyniki kliniczne po ostrych zabiegach rewaskularyzacji niż pacjenci nie leczeni jednocześnie z powodu COVID-19. Protokół badania został zarejestrowany

Załącznik 3

w **ClinicalTrials.gov** (NCT04895462). Tytuł badania to: **“Safety and outcomes of acute revascularization treatment in COVID patients: an international comparative study”**. Wyniki z tego badania będą opublikowane w najbliższym czasie.

Od 2019 r. współpracuję prof Simoną Lattanzi (Department of Clinical and Experimental Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona Włochy). Zrealizowałyśmy wspólnie dwa projekty zakończone dwiema publikacjami (**I.2.3, I.2.4, załącznik nr 4**), które są wynikiem tej współpracy. Głównym obszarem badawczym jest wskaźnik NLR w udarze niedokrwiennym mózgu oraz skala ASTRAL jako predyktor wczesnych powikłań w udarze niedokrwiennym mózgu. Współpraca jest cały czas kontynuowana. Aktualnie nowym projektem jest wspólne przygotowanie manuskryptu dotyczącego glukozy przy przyjęciu jako predyktora wczesnej śmiertelności u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu poddanych trombektomii mechanicznej.

5.4. Podsumowanie współpracy międzynarodowej

1. Współpraca z **profesorem Simoną Lattanzi** – realizacja projektu: skala ASTRAL i wskaźnik NLR jako predyktory złego rokowania w udarze niedokrwiennym mózgu, Department of Clinical and Experimental Medicine, Marche Polytechnic University, (**Ancona Włochy**)
2. Współpraca z **prof. P. Sylaja** -realizacja projektu „The Role of Circulating Biomarkers in Thearly Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke” Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology, (**Trivandrum , Indie**)
3. Współpraca z doktorem **Joao Pedro Marto i wsp.** – realizacja projektu **“Safety and outcomes of acute revascularization treatment in COVID patients: an international comparative study”**- Deparment of Neurology, Hospital de Egas Moniz, Lisbon, Portugal

5.5. Promotorstwo pomocnicze rozpraw doktorskich

Aktualnie pełnię funkcję promotora pomocniczego w trwającym i dobiegającym końca przewodzie doktorskim lek. med. Pauliny Sobieszak- Skury pt.: **„Ocena interleukiny 33 na tle wybranych parametrów stanu zapalnego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu”**. Promotorem głównym jest dr hab. Paweł Sokal. Przewód doktorski wszczęto na Wydziale Nauk o Zdrowiu CM UMK w Toruniu w 2019 r.

Załącznik 3

5.6. Recenzje prac naukowych

Pełniłam funkcję recenzenta w czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

Journal of Clinical Medicine – IF 4,2- 2 recenzje (2020/ 2021 r.)

Applied Sciences –IF 2,6- 1 recenzja (2020 r.)

Brain Sciences – IF 3,9- 2 recenzje (2020/ 2021r.)

Medicina –IF 2,4- 2 recenzje (2021 r.)

Life – IF 3,8 -1 recenzja (2021 r.)

Sustainability – IF 3,2- 1 recenzja (2021 r.)

International Journal of General Medicine – IF 1,9- 1 recenzja (2021 r.)

BMC Neurology – IF 2,4- 1 recenzja (2021 r.)

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ.

6.1. Działalność dydaktyczna:

Kształcenie przeddyplomowe

I. Jako pracownik naukowo-dydaktyczny od 2018 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne z następujących przedmiotów:

1. Podstawy kliniczne pielęgniarstwa specjalistycznego. Neurotraumatologia- **I rok, kierunek studiów Pielęgniarstwo - wykłady**
2. Zaawansowana opieka w położnictwie. Opieka nad kobietą ciężarną, rodzącą i położniczą chorą neurologicznie- **I rok, kierunek studiów Położnictwo- wykłady i ćwiczenia**
3. Choroby układu nerwowego- **III rok, kierunek studiów Audiofonologia- wykłady i ćwiczenia**
4. Diagnostyka elektromedyczna w neurologii- **III rok, kierunek Elektroradiologia- wykłady i ćwiczenia**
5. Neurologia – **III rok, kierunek Ratownictwo, II rok kierunek Terapia zajęciowa- wykłady i ćwiczenia**
6. Fizjoterapia kliniczna. Kliniczne podstawy fizjoterapii. Neurologia i neurochirurgia- **II rok, kierunek Fizjoterapia- wykłady**

Załącznik 3

7. Procedury kliniczne medycyny ratunkowej w aspekcie innych dziedzin medycyny.
Neurologia- **III rok, Kierunek Ratownictwo- wykłady i ćwiczenia**
8. **Neurologia i neurochirurgia- II rok, Kierunek Ratownictwo- wykłady i ćwiczenia**
9. **Moduł kształcenia specjalnościowego. Żywnienie kliniczne: choroby neurologiczne- III rok, kierunek Dietetyka- wykłady i ćwiczenia**
10. **Neurologia i pielęgniarstwo neurologiczne: neurologia- III rok, kierunek Pielęgniarstwo, angielskojęzyczne- wykłady**

Moje zajęcia dydaktyczne oceniane są bardzo wysoko, co znajduje odzwierciedlenie w ich corocznej ocenie przez studentów.

II. Byłam opiekunem Studenckiego Koła Naukowego Neurologiczno-Neurochirurgicznego , Wydziału Nauk o Zdrowiu CM UMK -2019-2020 r.

III. Aktualnie pełnię **funkcję opiekuna 7 prac magisterskich** na kierunku fizjoterapia – planowany termin ukończenia to 8 lipiec 2022 r.

IV. Recenzowałam prace 4 licencjackie na kierunku ratownictwo - 2021 r.

V. Jestem **autorką cyklu wykładów kursowych** dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu „Funkcjonowanie mózgu na przykładzie wad mózgowia. Doświadczenia własne.”

Kształcenie podyplomowe

I. Byłam też wykładowcą w **Wyższej Szkole Bankowej w Toruniu** w roku akademickim 2016/2017 na kierunkach „Wczesne wspomaganie rozwoju” oraz „Integracja sensoryczna”

II. Byłam **kierownikiem specjalizacji z neurologii**, jedna zakończona egzaminem (2019) , a jedna jest w trakcie.

III. Jako rodzic dziecka z wadą mózgu jaką jest agenezja ciała modelowatego, zaangażowałam się w przekazywanie wiedzy na temat tej jednostki chorobowej w środowisku pediatrów i neonatologów oraz studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK w Toruniu. Agenezja ciała modelowatego jest wadą mózgowia, której wcześniej nie rozpoznawano. Pacjenci z tym zaburzeniem wykazują dużą różnorodność objawów od łagodnych zaburzeń neurologicznych po ciężkie. Wynika to z braku prawidłowych połączeń międzypółkulowych. Na przykładzie tej wady w swoich autorskich wykładach wyjaśniłam funkcjonowanie ludzkiego mózgu w warunkach prawidłowych i patologicznych. Starałam się wyjaśnić jakie są mechanizmy zaburzeń widzenia u osób z wadami mózgu oraz zaburzeniami

Załącznik 3

integracji sensorycznej. Kilkunastoletnie doświadczenie w opiece, rehabilitacji i edukacji dziecka z agenezją ciała modelowatego przekazałam w przygotowanych przez siebie następujących autorskich wykładach:

Cykl wykładów dla neonatologów podczas spotkań Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego oraz konferencji krajowych dla pediatrów i neonatologów. (2018- 2020 r)

a. XVIII Krakowska Jesień Pediatria 2019 - Krajowa Konferencja Szkoleniowa, 20-21 września , Kraków

Wykład : Agenezja ciała modelowatego i inne przypadkowe znaleziska w badaniach obrazowych OUN u dzieci - kto do leczenia, kto do uspokojenia?

b. XI Warszawska Jesień Pediatria 2019r. - Krajowa Konferencja Szkoleniowa, 11-12 październik, Warszawa

Wykład: Agenezja ciała modelowatego i inne przypadkowe znaleziska w badaniach obrazowych OUN u dzieci- kto do leczenia, kto do uspokojenia?

c. Spotkanie naukowe Oddziału Pomorskiego oraz Kujawsko- Pomorskiego Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego, Chmielno 15-16.2018 r.

Wykład: Agenezja ciała modelowatego – doświadczenia własne.

d. Bydgoskie Spotkania Neonatologiczne, 11-12 września 2020 r.

Wykład: Agenezja ciała modelowatego.

e. Konferencja dla rehabilitantów wzroku 21-22.11.2011 r.

Temat: Zaburzenia widzenia u dzieci na podłożu zmian mózgowych.

Do przygotowania i wygłoszenia powyższych wykładów zostałam zaproszona przez organizatorów konferencji. Wykłady spotkały się z ogromnym zainteresowaniem. **Cały czas wspieram swoimi konsultacjami neonatologów, pediatrów i rodziców dzieci z agenezją ciała modelowatego.**

IV. Zostałam zaproszona do napisania rozdziału w wydaniu specjalnym czasopisma **Medycyna Praktyczna. Pediatria** o tytule:

Załącznik 3

Częste problemy w praktyce pediatrycznej w pytaniach i odpowiedziach. Stan wiedzy 2020. Rozdział: Neurologia str 127-137.

V. Swoje doświadczenie w diagnostyce choroby Creutzfeldta–Jakoba przedstawiłam na konferencji **III Kujawsko–Pomorskie Dni Neurologiczne, która odbyła się w 2018 r. w Bydgoszczy. Tytuł mojego wykładu:** Choroba Creutzfeldta–Jakoba: trudności diagnostyczne i aspekty kliniczne.

VI. Uczestniczyłam czynnie w **szkoleniu ratowników medycznych**, które było zorganizowane przez **Urząd Wojewódzki w Bydgoszczy w 2018 r.** Wygłosiłam **wykład:** „Postępowanie szpitalne w ostrym okresie udaru mózgu”.

6.2. Działalność organizacyjna

1. Od 1997 r. jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Ponadto w latach 2005-2017 r. pełniłam funkcję skarbnika Kujawsko-Pomorskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, a od 2017 r. do 2021 r. byłam **wiceprezesem** Kujawsko-Pomorskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Od 2021 r. jestem prezesem Oddziału Kujawsko- Pomorskiego PTN i angażuję się w organizację zebrań naukowych:

Zebranie naukowe w dn. 11.09.2019 r. – wówczas jeszcze jako wiceprezes

Temat: Udar niedokrwienny mózgu

Zebranie naukowe w dn. 08.10.2021 r.

Temat: Zaawansowana choroba Parkinsona- nowe możliwości leczenia na terenie województwa kujawsko- pomorskiego

Zebranie naukowe w dn. 10.12.2021 r.

Temat: Stwardnienie rozsiane

Zebranie naukowe w dn. 25.03.2022 r.

Temat: Diagnostyka i leczenie wybranych zaburzeń neuroimmunologicznych.

2. Od 2005 r. jest **biegłym sądowym** przy Sądzie Okręgowym w Bydgoszczy z zakresu neurologii.

Załącznik 3

3. Jestem **członkiem polskich i zagranicznych towarzystw naukowych** takich jak:

- Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego –(od 2015 r)
- Sekcji Neurosonologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (od 2010 r.)
- International Parkinson and Movement Disorder Society od 2016 r.

4. W ramach działalności klinicznej stworzyłam w 2000 r. jedną z pierwszych w regionie **pracownię neurosonologii w Oddziale Neurologii z Pododdziałem Udarowym w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy**. Wykonuję badania usg dla pacjentów z udarem mózgu. Ponadto od 2017 r. prowadzę **program leczenia spastyczności poudarowej toksyną botulinową** zarówno kończyny górnej jak i dolnej w SU nr 2 w Bydgoszczy oraz w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Toruniu. Zajmuję się kwalifikacją pacjentów ze spastycznością poudarową do programu lekowego leczenia toksyną botulinową oraz ostrzykiwaniem spastycznych kończyn pod kontrolą USG.

5. W 2018 r. zatrudniono mnie w Collegium Medicum UMK w Toruniu na stanowisku adiunkta. W tym samym roku powstała Klinika Neurochirurgii i Neurologii, w której do dziś pracuję. Jestem współtwórczynią razem z prof. Pawłem Sokalem tej jednostki, która obecnie jest Katedrą, w której zajmuję się działalnością dydaktyczną, badawczą oraz kliniczną łącząc dwie specjalizacje: neurologię i neurochirurgię. Dzięki temu powstał ośrodek, który zajmuje się kompleksowo diagnostyką i leczeniem pacjentów z chorobą Parkinsona i innymi zaburzeniami ruchowymi. Pacjenci z chorobą Parkinsona są przeze mnie diagnozowani, następnie kwalifikowani do zaawansowanych terapii ratunkowych. Zajmuję się też ich leczeniem w poradni. Od 2018 r. prowadzę **kwalifikację do leczenia DBS (Deep Brain Stimulation- głęboka stymulacja mózgu) pacjentów z chorobą Parkinsona** w SU nr 2 w Bydgoszczy. Natomiast od 2021 r. nadzoruję i prowadzę **program lekowy leczenia systemem Duodopa zaawansowanej choroby Parkinsona**.

6. Współpracuję ze **Stowarzyszeniem na Rzecz Rozwoju Przylęk** co zaowocowało aktywnym uczestnictwem w „**Mikołajkowej Niedzieli dla mieszkańców Przylęk k. Bydgoszczy**” (lata 2012- 2017 r.).

7. Pełniłam przez kilka lat funkcję **audytora wewnętrznego** w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy. Swoje umiejętności jako audytor doskonaliłam na kursach. Ukończyłam szkolenie pt.: Doskonalenie i rozwój kompetencji technicznych audytorów. Doskonalenie i

Załącznik 3

rozwój kompetencji interpersonalnych audytorów w 2012 r., które było prowadzone przez grupę doradczo- szkoleniową FALCO.

6.3. Działalność popularyzująca naukę

1. **Warsztaty w ramach III Kujawsko-Pomorskiego Forum Oświaty** pt. „Sensoryczny świat- wsparcie rozwoju dziecka z zaburzeniami sensorycznymi”- 31.05.2016 r.

Wykład: „Jak mózg przetwarza informacje”

2. **Wykład ogólnouniwersytecki 2020/2021 r. Wydział Nauk o Zdrowiu CM UMK, 1800-POG-ZFMPWM- 15 godzin**

Temat: Zaburzenia funkcjonowania mózgu na przykładzie wad mózgowia

3. **Zajęcia do wyboru 2018/2019 r., 2019/2020 r. Wydział Nauk o Zdrowiu CM UMK, 1800-TZ2-PKZFM-S1- 15 godzin, 1800-E3- ZFm-s1- 20 godzin**

Temat: Zaburzenia funkcjonowania mózgu na przykładzie wad mózgowia. Doświadczenia własne z uwzględnieniem metod terapii.

4. W latach 2000-2005 r. współpracowałam z **Telewizją Polską** przy produkcji programów medycznych. Cykl nosił tytuł „**Lekarz Jedyński**” Przygotowywałam materiały na podstawie, których opracowano scenariusze do filmów edukacyjnych.

6.4 Nagrody i wyróżnienia:

1. **Odznaka za zasługi** dla Związku Kombatantów Rzeczypospolitej Polskiej i Byłych Więźniów Politycznych

Leg. Nr 30282

Warszawa dn. 30.05.2003 r

Prezes Zarządu Głównego ZKRP i BWP gen dyw. Wacław Szklarski

2. **Wyróżnienie rozprawy doktorskiej** przez Radę Wydziału Nauk o Zdrowiu z dn. 14.05.2015 r.

Tytuł rozprawy: „Potencjał prokoagulacyjny mikrocząstek komórkowych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu”

Załącznik 3

3. **Stypendium Rektora UMK w Toruniu** za wysoko punktowaną publikację naukową pt „Mechanical thrombectomy in stroke: experience from switching from stent retriever only to stent retriever combined with aspiration catheter” opublikowaną w „Journal of Clinical Medicine”, 2021: Vol. 10, nr 9, s. 1-8: 1802.
4. **Stypendium Rektora UMK w Toruniu** za wysokopunktowaną publikację naukową pt ” Prevalence of lower extremity arterial disease as measured by low ankle- brachial index in patients with acute cerebral ischemic events” opublikowaną w „ Journal of Clinical Medicine”, 2020: Vol.9,nr 10, s. 3265, 1-11.

7. Pozostałe aktywności.

7.1. Wskaźniki bibliometryczne

Efektom mojej pracy naukowej są publikacje o łącznej wartości **IF = 40.239** oraz punktacji **MNiSzW** wynoszącej **1162**. Wśród prac są dwie pogładowe, jedna metaanaliza oraz 12 badawczych. Po wyłączeniu prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego, sumaryczny **Impact Factor** pozostałych prac wynosi **32.441**, a punktacja **MNiSzW** **902**. Całkowita liczba cytowań tych prac bez autocytowań wynosi **131** według bazy **Web of Science** oraz **122** według bazy **Scopus**. **Wskaźnik Hirscha** wynosi **7** według bazy **Web of Science** i **6** według bazy **Scopus**. Zdecydowana większość prac została opublikowana po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Wskaźnik **IF** dla prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora wynosi **3.956**, przy liczbie punktów **MNiSW** wynoszącej **43**. Sumaryczna wartość **IF** prac po uzyskaniu stopnia doktora wynosi **36.283**, a łączna punktacja **MNiSW/MEiN** = **1119**.