

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Tomasz Dzedzic
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania.

1998 – lekarz medycyny (Kraków, Uniwersytet Jagielloński)

2003 – doktor nauk medycznych (Kraków, Uniwersytet Jagielloński)

2005 – specjalista neurolog (Kraków)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

2003 – 2007: asystent, Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

2007 - ...: adiunkt, Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

A) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania/nazwa wydawnictwa),

Dzedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome. Stroke. 2004;35:e156-8 (IF: 5.748).

Dzedzic T, Slowik A, Gryz EA, Szczudlik A. Lower serum triglyceride level is associated with increased stroke severity. Stroke. 2004;35:e151-2 (IF: 5.748).

Dzedzic T, Pera J, Slowik A, Gryz-Kurek EA, Szczudlik A. Hypoalbuminemia in acute ischemic stroke patients: frequency and correlates. Eur J Clin Nutr. 2007 ;61:1318-22. (IF: 2.326)

Dziedzic T, Slowik A, Pera J, Szczudlik A. Association between hyperglycemia, heart failure and mortality in stroke patients. Eur J Neurol. 2009;16:251-6 (IF: 2.510).

Dziedzic T, Pera J, Trabka-Janik E, Szczudlik A, Slowik A. The impact of postadmission glycemia on stroke outcome: Glucose normalisation is associated with better survival. Atherosclerosis. 2010;211:584-8 (IF: 4.522).

B) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Ogólnym celem niniejszej pracy habilitacyjnej było określenie wpływu wybranych, potencjalnie modyfikowalnych czynników metabolicznych (glikemia, lipidemia, albuminemia) na przebieg i rokowanie u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Celem pracy pt. „The impact of postadmission glycemia on stroke outcome: glucose normalization is associated with better survival” było określenie związku pomiędzy zmianami stężenia glukozy we krwi u pacjentów z udarem mózgu a ryzykiem zgonu. W szczególności praca miała odpowiedzieć na pytanie, czy normalizacja poziomu glukozy u pacjentów, u których przy przyjęciu stwierdzono hiperglikemię wpływa na rokowanie. Do prospektywnego badania włączono 302 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu. Z badania wyłączono osoby z rozpoznaną przed przyjęciem do Kliniki cukrzycą. Okres obserwacji chorych wynosił 1-7 lat (3656 osobo-miesiący). Stężenie glukozy w osoczu mierzono przy przyjęciu do Kliniki oraz na czczo w 1, 2, 3, 5 i 7 dobie udaru. Hiperglikemię przy przyjęciu definiowano jako stężenie glukozy ≥ 7.8 mmol/L. Hiperglikemię w trakcie hospitalizacji diagnozowano, jeżeli średnie stężenie glukozy na czczo obliczone z pomiarów w 1, 2, 3, 5 i 7 dobie było większe lub równe 6.1 mmol/L. Na podstawie wartości glikemii zaliczono pacjentów do jednej z czterech grup. W grupie pierwszej znaleźli się pacjenci z prawidłowymi stężeniami glukozy przy przyjęciu i podczas hospitalizacji (N=192). Grupa druga obejmowała chorych z normoglikemią przy przyjęciu oraz hiperglikemią podczas hospitalizacji (N=50). W grupie trzeciej znalazły się osoby z hiperglikemią przy przyjęciu i normoglikemią w trakcie hospitalizacji (N=28), zaś w grupie czwartej

osoby z hiperglikemią przy przyjęciu oraz w trakcie hospitalizacji (N=32). Roczne ryzyko zgonu było najwyższe w grupie drugiej i czwartej (odpowiednio: 60% i 59.4%), pośrednie w grupie trzeciej (35.7%), zaś najniższe w grupie pierwszej (26.2%). Używając metody analizy przeżyć Coxa stwierdzono, że hiperglikemia w trakcie hospitalizacji jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu po uwzględnieniu innych czynników rokowniczych, takich jak wiek, płeć, migotanie przedsionków, palenie papierosów, stopień deficytu neurologicznego przy przyjęciu, ilość pomiarów glikemii oraz stężenie glukozy przy przyjęciu (HR: 1.80, 95%CI: 1.39 – 2.86, $P < 0.01$, analiza wieloczynnikowa). Pośród pacjentów, którzy przy przyjęciu mieli prawidłowe wartości glikemii, ryzyko zgonu było większe u osób, u których wystąpiła hiperglikemia w trakcie hospitalizacji niż u osób, które miały prawidłowe wartości glikemii podczas hospitalizacji (HR: 1.64, 95%CI: 1.06 – 2.54, $P = 0.03$, analiza wieloczynnikowa). Wśród osób, u których stwierdzono hiperglikemię przy przyjęciu, ryzyko zgonu było wyższe u osób, u których hiperglikemia utrzymywała się również w trakcie hospitalizacji niż u osób z prawidłowymi stężeniami glukozy podczas hospitalizacji (HR: 4.83, 95%CI: 1.93 – 12.06, $P < 0.01$, analiza wieloczynnikowa). Normalizacja glikemii podczas hospitalizacji u osób z hiperglikemią przy przyjęciu wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu (HR: 0.21, 95%CI: 0.08 – 0.52, $P < 0.01$, analiza wieloczynnikowa). Osoby, które miały prawidłowe wartości glikemii w pierwszej dobie i u których wystąpiła hiperglikemia w kolejnych dniach obserwacji miały zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z osobami, które pozostawały w normoglikemii podczas całego okresu badania (HR: 1.55, 95%CI: 1.01 – 2.39, $P = 0.04$, analiza wieloczynnikowa). Podsumowując uzyskane wyniki można stwierdzić, że (1) kinetyka zmian glikemii podczas udaru mózgu ma większe znaczenie prognostyczne niż tylko jeden pomiar glikemii przy przyjęciu do szpitala; (2) normalizacja glikemii u osób z hiperglikemią przy przyjęciu wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu w porównaniu z osobami, u których hiperglikemia utrzymuje się podczas hospitalizacji; (3) wystąpienie hiperglikemii w kolejnych dniach udaru mózgu u osób z prawidłowymi wartościami glikemii w pierwszej dobie związane jest ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu z osobami, u których podczas hospitalizacji utrzymują się prawidłowe wartości glikemii. Wyniki te mogą mieć implikacje kliniczne. Sugerują one, że monitorowanie poziomu glukozy i ew. leczenie hipoglikemizujące powinny być prowadzone nie tylko w

pierwszych 24 – 48 godzinach udaru, ale prawdopodobnie również w późniejszym okresie udaru.

Ważną z klinicznego punktu widzenia kwestią jest odpowiedź na pytanie, w jaki sposób hiperglikemia w ostrej fazie zawału mózgu prowadzi do zwiększonego ryzyka zgonu i niesprawności. Badania z użyciem techniki rezonansu magnetycznego wykazały, że utrzymująca się hiperglikemia powoduje powiększenia się objętości ogniska zawałowego oraz nasila w miejscu niedokrwienia produkcję kwasu mlekowego, który ma niekorzystny wpływ na krążenie mózgowe. Ponieważ hiperglikemia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym nie tylko u chorych z udarem mózgu, ale również u innych pacjentów z ostrymi schorzeniami (zawał serca, posocznica, ciężkie urazy, stany wymagające leczenia w oddziałach intensywnej terapii) podejrzewać należy, że mechanizmy inne niż tylko mózgowe mogą przyczyniać się do zwiększonej śmiertelności u pacjentów z hiperglikemią. W pracy „Association between hyperglycemia, heart failure and mortality in stroke patients” testowano hipotezę, że hiperglikemia u chorych z udarem mózgu może przyczyniać się do niekorzystnego rokowania poprzez zwiększenie ryzyka powikłań szpitalnych, takich jak niewydolność serca czy zapalenie płuc. W celu weryfikacji przedstawionej powyżej hipotezy przeanalizowano gromadzone prospektywnie informacje zawarte w udarowej bazie danych Kliniki Neurologii. Do analizy włączono dane 689 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwinnym mózgu. Chorych podzielono na 4 grupy. W grupie pierwszej znaleźli się pacjenci, u których przed zachorowaniem na udar postawiono diagnozę cukrzycy (N=153). Grupy 2-4 obejmowały pacjentów bez rozpoznania cukrzycy. W grupie 2 (N=94) znaleźli się chorzy ze stężeniem glukozy na czczo w pierwszej dobie hospitalizacji ≥ 7 mmol/L, w grupie 3 (N=84) – chorzy ze stężeniem glukozy na czczo powyżej 6.1 i poniżej 7.0 mmol/L, zaś w grupie 4 (N=358) – chorzy ze stężeniem glukozy na czczo ≤ 6.1 mmol/L. Częstość wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc była najwyższa w grupie 2 (20.2%), pośrednia w grupie 3 i 1 (odpowiednio 17.9 i 11.8%) i najniższa w grupie 4 (8.1%). Również częstość niewydolności krążenia była najwyższa w grupie 2 (50%), pośrednia w grupie 3 i 1 (odpowiednio 26.2 i 25.5%) i najniższa w grupie 4 (12.3%). W analizie jednoczynnikowej stężenie glukozy na czczo związane było z ryzykiem powikłań wewnątrzszpitalnych - zapalenia płuc (OR: 1.11, 95%CI: 1.02 – 1.20), zawału serca (OR: 1.24, 95%CI: 1.06 – 1.46) i niewydolności krążenia (OR: 1.20, 95%CI: 1.12 –

1.28). W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu wieku, płci, obecności naczyniowych czynników ryzyka, ciężkości udaru oraz czasu hospitalizacji, stężenie glukozy na czczo pozostawało znamienne związane z ryzykiem niewydolności krążenia (OR: 1.12, 95%CI: 1.01 – 1.23), ale nie zapalenia płuc (OR: 1.01, 95%CI: 0.90 – 1.12) czy zawału serca (OR: 1.02, 95%CI: 0.82 – 1.28). Stężenie glukozy na czczo było niezależnym czynnikiem ryzykiem wystąpienia zgonu po 3 miesiącach i roku od momentu zachorowania na udar mózgu, po uwzględnieniu w modelu innych czynników predykcyjnych (wiek, płeć, naczyniowe czynniki ryzyka, ciężkość udaru, etiologia udaru, całkowite stężenie cholesterolu). Jednakże wprowadzenie do modelu statystycznego niewydolności krążenia powodowało, że stężenie glukozy przestało być istotnym statystycznie czynnikiem rokowniczym. Wyniki badania sugerują, że hiperglikemia w ostrej fazie udaru może być związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia, które z kolei może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka zgonu. Interpretując uzyskane wyniki należy zwrócić uwagę, że hiperglikemia może być czynnikiem indukującym lub nasilającym objawy niewydolności krążenia, lub może być tylko markerem, a nie czynnikiem sprawczym niewydolności krążenia, lub obydwie patologie mogą być wtórne do innego czynnika patogenetycznego, np. aktywacji układu współczulnego towarzyszącej udarowi mózgu.

Badania eksperymentalne wykazały, że albuminy mogą wywierać wpływ neuroprotektoryjny na przebieg udaru mózgu. Celem prac „Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome” i „Hypoalbuminemia in acute ischemic stroke patients: frequency and correlates” była odpowiedź na pytanie, czy wysokie stężenie endogennych albumin wiąże się z lepszym rokowaniem u pacjentów z zawałem mózgu. W prospektywnym badaniu wzięło udział 759 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu. Stężenie albumin we krwi mierzono pomiędzy 12 a 36 godziną od wystąpienia objawów udaru. Rokowanie oceniano po 3 miesiącach od momentu zachorowania przy pomocy zmodyfikowanej skali Rankina. Pacjenci, u których stężenie albumin mieściło się w górnym kwartylu mieli średnio 2.3-razy mniejsze ryzyko niekorzystnego rokowania w porównaniu z pozostałymi chorymi (OR: 0.43, 95%CI: 0.26 – 0.70), po uwzględnieniu w modelu wieku, płci, migotania przedsionków, choroby niedokrwiennej serca, palenia papierosów, stopnia deficytu neurologicznego przy przyjęciu, rozległości ogniska zawałowego oraz całkowitego

stężenia cholesterolu. Analiza wieloczynnikowa, w której stężenie albumin było wprowadzane do modelu jako zmienna ciągła, wykazała, że wraz ze wzrostem stężenia albumin w krwi, zmniejsza się ryzyko niekorzystnego rokowania (OR: 0.96, 95%CI: 0.93 – 0.99). Ponadto stwierdzono, że hipoalbuminemia w ostrej fazie udaru mózgu związana jest z bardziej nasilonym deficytem neurologicznym, wyższymi wartościami glikemii i wyższą temperaturą ciała. Wyniki badania wskazują, że relatywnie wysokie stężenie endogennych albumin wiąże się z lepszym rokowaniem u pacjentów z zawałem mózgu. Przeprowadzone później badania pochodzące z innych ośrodków potwierdziły tę obserwację (Carter AM, Stroke 2007; Cho, Neurol Sci 2008; Idicula TT, Cerebrovasc Dis 2009). Odpowiedź na pytanie, na ile za korzystne rokowanie u pacjentów z wysokim stężeniem albumin odpowiadają neuroprotektoryjne własności albumin, a na ile inne czynniki możliwa będzie po zakończeniu obecnie trwającego badania klinicznego ALIAS (Albumin In Acute Stroke). W badaniu tym pacjenci po randomizacji otrzymują w ciągu 5 godzin od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu albo wlew dożylny albumin w dawce 2g/kg, albo sól fizjologiczną. W przeprowadzonym na małej liczbie chorych badaniu klinicznym (Shin, J Neurol 2007), koreańscy neurologi wykazali, że wlew 40 lub 80 mg albumin przeprowadzony w ciągu 24 godzin od momentu zachorowania na udar niedokrwienny mózgu może przynieść korzystny efekt kliniczny poprzez zahamowanie powiększania się objętości ogniska zawałowego. Wyniki tego badania sugerują, że przynajmniej częściowo, albuminy mogą wykazywać działanie neuroprotektoryjne w przebiegu udaru mózgu.

W 1997 r. Dyker i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnego badania, w którym wykazali, że wysokie stężenie cholesterolu u pacjentów z udarem mózgu związane jest ze zmniejszonym ryzykiem zgonu. Kolejne badanie przeprowadzone przez tych samych autorów, wykazało że pacjenci z niskim stężeniem trójglicerydów mają zwiększone ryzyko zgonu po udarze mózgu. Celem pracy „Lower serum triglyceride level is association with increased stroke severity” była ocena związku pomiędzy stężeniem trójglicerydów a ciężkością udaru mózgu. Używając udarowej bazy danych Kliniki Neurologii przeanalizowano dane 863 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu. Stopień deficytu neurologicznego przy przyjęciu określano na podstawie Skandynawskiej Skali Udarowej. Ciężki udar definiowano jako ilość punktów w Skandynawskiej Skali Udarowej ≤ 25 punktów. Pacjenci z

ciężkim udarem mózgu (N=258) mieli niższe stężenie całkowitego cholesterolu (1.4 ± 0.6 vs 1.7 ± 1.3 mmol/L, $P < 0.01$) oraz trójglicerydów (5.2 ± 1.3 vs 5.5 ± 1.3 mmol/L, $P < 0.01$) w porównaniu z pacjentami z udarem mózgu o umiarkowanym lub lekkim natężeniu objawów (N=605). U pacjentów z udarem o umiarkowanym/lekkim natężeniu objawów częściej występowała hipertrójglicydemia definiowana jako stężenie trójglicerydów > 2.3 mmol/L (8.9 vs 15.9%, $P < 0.01$). W analizie logistycznej po uwzględnieniu wieku, płci, migotania przedsionków, cukrzycy, otyłości oraz choroby wieńcowej, stężenie trójglicerydów > 2.3 mmol/L związane było ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego udaru mózgu (OR: 0.58, 95%CI: 0.35 – 0.95). Później opublikowane badania potwierdziły uzyskane przez nas wyniki oraz przyniosły dodatkowe informacje na temat wpływu lipidów na przebieg udaru mózgu. Pikija i wsp. (Eur Neurol 2006) wykazali, że podwyższone stężenie trójglicerydów związane jest z mniejszą objętością ogniska zawałowego. Wyniki tego badania potwierdzają za pomocą metod radiologicznych nasze spostrzeżenie, że hipertrójglicydemia związana jest z mniejszym deficytem neurologicznym przy przyjęciu. W innym badaniu (Roquer, Neurology 2005) niskie stężenie trójglicerydów związane było ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z krwotokiem śródmiaższowym mózgu. Ponadto w populacji azjatyckiej stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu i niskim stężeniem trójglicerydów (Ryu, Atherosclerosis 2010). Niejasne pozostają biologiczne mechanizmy odpowiedzialne za związek pomiędzy stężeniem trójglicerydów a ciężkością udaru mózgu. Trójglicerydy mają własności antyoksydacyjne i przeciwzapalne, które mogą mieć korzystny wpływ na przebieg niedokrwienia. Konieczne są dalsze badania eksperymentalne w celu określenia związku pomiędzy frakcjami cholesterolu a przebiegiem niedokrwienia mózgu.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).

A. Dane bibliometryczne:

Autor lub współautor 47 oryginalnych publikacji naukowych. Całkowity impact factor: 143.9 ; całkowita liczba cytowań (wg ISI Web of Science): 482; indeks Hirsch'a: 13

B. Tematyka prac badawczych:

- Rola reakcji zapalnej w patogenezie udaru mózgu i chorób neurodegeneracyjnych.
- Czynniki prognostyczne w udarze mózgu.
- Genetyczne uwarunkowania udarów mózgu i chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego.
- Częstość występowania i czynniki ryzyka otępienia związanego z udarem mózgu.
- Mechanizmu uszkodzenia aksonalnego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

C. Udział w projektach badawczych:

„Wpływ polimorfizmów wybranych genów zaangażowanych w patomechanizm chorób zwyrodnieniowych mózgu na ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona i stwardnienia bocznego zanikowego” (2 P05B 014 26). Grant KBN. Udział: wykonawca. Zakończony w 2007 r.

„Analiza profilu ekspresji genów w pękniętych i niepękniętych tętniakach śródczaszkowych” (N402 091 31/2893). Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Udział: wykonawca. Zakończony w 2008 r.

D. Staże naukowe:

1997: 3-miesięczne stypendium w Laboratorium Neurobiologii, Uniwersytet w Antwerpii (UIA), Belgia finansowane przez Komisję Europejską (Program TEMPUS); cel: neuropatologia choroby Alzheimera i chorób pionowych (opiekun: Prof. P. Cras)

1999: 1-miesięczny staż w laboratoriach SmithKline-Beecham, Harlow / Londyn, Wielka Brytania; cel: zwierzęce modele udaru mózgu (opiekun: dr R. Leslie)

2004: 1-miesięczny staż w uniwersyteckiej Klinice w Lozannie, Szwajcaria finansowany przez Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych; cel: leczenie ostrej fazy udaru mózgu (opiekun: Prof. J. Bogousslavsky)

2007/2008: 12-miesięczny staż naukowy w Instytucie Neuropatologii w Getyndze, Niemcy finansowany przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej i niemiecką Fundację Humboldta; cel: mechanizmy uszkodzenia aksonalnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (opiekun: prof. W. Brück).

E. Działalność redakcyjna i ekspercka.

Członek rady redakcyjnej American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias (od 2006 r.) i The Open Geriatric Medical Journal (od 2008 r.)

Recenzent w >10 międzynarodowych czasopismach, w tym: Circulation, Diabetes Care, Stroke, Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Psychoneuroendocrinology, Neuroscience Letters, European Journal of Neurology.

Recenzent wniosków w ramach rządowego programu Innowacyjna Gospodarka, programu Ventures Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej oraz grantów belgijskiej fundacji naukowej Research Foundation Flanders.

Ekspert Komisji Europejskiej w ramach 7 Programu Ramowego (panel „Neuroinflammation”).

F. Nagrody i wyróżnienia.

stypendium krajowe Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych naukowców (2004 i 2005); nagroda Ministra Zdrowia za osiągnięcia naukowe (2004); stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2006-2008); nagroda zespołowa Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za cykl prac o genetyce i prognozie w udarach mózgu (2006); nagroda zespołowa Wydziału Medycznego Polskiej Akademii Nauk za cykl prac dotyczących czynników ryzyka i czynników prognostycznych chorób neurologicznych związanych z wiekiem (2011)