

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: *Wojciech Ambrosius*

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

1999 dyplom lekarza, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu, Wydział Lekarski I,

2005 doktor nauk medycznych (rozprawa doktorska *Związek pomiędzy stężeniem wybranych czynników przeciwzapalnych w surowicy krwi a grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych ocenianych metodą ultrasonografii*, promotor: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski), Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski I

2006 specjalizacja z neurologii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

2001 – 2005 Doktorant w Katedrze i Klinice Neurologii Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

2005 – 2009	Asystent w Katedrze i Klinice Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
2008 – 2009	Senior Research Scientist w Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), Singapur
2009 – nadal	Adiunkt w Katedrze i Klinice Neurologii (od 2014 r. także kierownik Pracowni Neurosonologii), Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Znaczenie hormonów tarczycy i ich transportera oraz ich interakcji z białkami macierzy pozakomórkowej dla przebiegu udaru niedokrwienego mózgu

Osiągnięcie zostało udokumentowane – zgodnie z wytycznymi Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – cyklem czterech oryginalnych publikacji, powiązanych tematycznie, opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (**całkowity wskaźnik IF = 6.873, całkowita punktacja MNiSW = 85.000**).

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

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

Publikacja nr 1.

Wojciech Ambrosius, Radosław Kaźmierski, Varsha Gupta, Agnieszka Wencel-Warot, Dagmara Adamczewska-Kociałkowska, Anna Błażejewska, Katarzyna Ziemnicka, Wiesław L Nowinski. Low, free tri-iodothyronine levels indicate a poor prognosis in acute ischaemic stroke. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2011;119 (3):139-43.

wskaźnik IF =1.693, punktacja MNiSW =15.000

Mój udział w pracy szacuję na 60% (współtworzenie koncepcji badań, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, polemika z recenzentami).

Publikacja nr 2.

Wojciech Ambrosius, Sławomir Michalak, Radosław Kaźmierski, Natalia Andrzejewska, Wojciech Kozubski. Predictive value of serum transthyretin for outcome in acute ischemic stroke.

PLoS ONE. 2017; 12 (6): e0179806 (s. 1-10).

wskaźnik IF =2.806, punktacja MNiSW =35.000

Mój udział w pracy szacuję na 70% (autorskiej koncepcji pracy, tworzenie grupy badanej, wykonanie analizy statystycznej, interpretacji wyników, napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku, polemice z recenzentami).

Publikacja nr 3.

Wojciech Ambrosius, Sławomir Michalak, Radosław Kaźmierski, Maria Łukasik, Natalia Andrzejewska, Wojciech Kozubski. The Association between Serum Matricellular Protein: Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Like 1 Levels and Ischemic Stroke Severity. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2018; 27 (3): 682-685.

wskaźnik IF =1.517, punktacja MNiSW =20.000

Mój udział w pracy szacuję na 70% (autorska koncepcja pracy, tworzenie grupy badanej, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku wraz z rycinami i tabelami).

Publikacja nr 4.

Wojciech Ambrosius, Justyna Rosińska, Sławomir Michalak, Maria Łukasik, Radosław Kaźmierski, Wojciech Kozubski. Free thyroxine and TSH interact with Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Like 1 in ischemic stroke. Polish Journal of Neurology and Neurosurgery. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.01.001>

wskaźnik IF =0.857, punktacja MNiSW =15.000

Mój udział w pracy szacuję na 70% (autorska koncepcja pracy, tworzenie grupy badanej, wykonanie analizy statystycznej, interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku wraz z rycinami i tabelami).

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac

i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Udar niedokrwienny należy do najczęstszych chorób układu nerwowego, zapadalność w krajach rozwiniętych szacuje się na 110-290 zachorowań na 100 tysięcy mieszkańców. Biorąc pod uwagę fakt, iż to schorzenie dotyka przede wszystkim osoby w wieku podeszłym i że jest ono najczęstszą przyczyną niepełnosprawności, poznanie zjawisk patologicznych mu towarzyszących to ważny problem badawczy.

Ostatnie badania wykazały, że stężenie hormonów tarczycy jest ważnym czynnikiem rokowniczym przebiegu wielu ciężkich schorzeń jak ostra niewydolność oddechowa, ostra niewydolność wątroby, posocznica, uraz wielonarządowy, ale także układu krążenia: zawał mięśnia sercowego, ostra i przewlekła niewydolność serca

(Iervasi G i wsp. 2003, Pingitore i wsp. 2005). To właśnie oddziaływanie na układ krążenia jest jedną z najważniejszych funkcji hormonów tarczyc: wpływają na rytm serca i kurczliwość jego mięśnia, regulują ciśnienie krwi, opór naczyniowy. Szczególnie podkreśla się znaczenie niedoczynności tarczycy (wraz z jej sub-kliniczną postacią), która sprzyja np. zaburzeniom rytmu (m.in. migotaniu przedsionków), nadciśnieniu tętniczemu (szczególnie wzrostowi ciśnienia rozkurczowego), zaburzeniom gospodarki

lipidowej (m.in. podwyższeniu stężenia cholesterolu), miażdżycy tętnic i chorobie wieńcowej (*Biondi 2012*). Te wymienione czynniki zwiększają także ryzyko wystąpienia chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego.

Przed opublikowaniem pierwszej pracy z cyklu w literaturze medycznej dostępne było jedno doniesienie dotyczące znaczenia hormonów tarczycy dla rokowania w udarze mózgu, nie tylko niedokrwiennym, ale także krwotocznym (*Alevizaki i wsp. 2007*). Ponadto autorzy zastosowali pomiar stężenia całkowitej tri-jodotyroniny, podczas gdy uważa się, że aktywność metaboliczną gruczołu tarczowego lepiej charakteryzuje oznaczenie wolnej frakcji hormonu (*Kaplan, 1999*).

Celem pierwszej pracy (**Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2011**) była ocena związku pomiędzy zaburzeniami czynności tarczycy a przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu (z wyłączeniem krwotoków śródmózgowych), w szczególności prognostycznego znaczenia stężenia wolnej tri-jodotyroniny (T3) w tej chorobie.

Ostatecznej ocenie poddano dane kliniczne 337 kolejnych pacjentów hospitalizowanych z powodu wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Głównymi punktami końcowymi badania był stan funkcjonalny oceniany w skali mRankin (po 30 i 360 dniach od wystąpienia udaru), oraz śmiertelność w trakcie jednego roku obserwacji. Dodatkowo zaawansowanie objawów klinicznych oceniono w skali NIHSS (przy przyjęciu do szpitala oraz w siódmej dobie hospitalizacji). Wykazano, że w porównaniu z pacjentami z wysokim stężeniem wolnej T3 w surowicy krwi (w trzecim tercylu) chorzy z najniższym stężeniem wolnej T3 (w pierwszy tercylu) wykazywali

większą niepełnosprawność w skali mRankin, zarówno w 30-tej , jak i 360-tej dobie obserwacji (odpowiednio $p = 0,001$ i $p = 0,03$), przy czym związek ten miał charakter niezależny od innych czynników. Analiza krzywych przeżycia wykazała, iż w grupie osób ze niższym stężeniem wolnej T3 śmiertelność była istotnie większa niż u chorych z wyższymi wartościami wolnej T3

($p < 0,0001$). Ponadto stwierdzono, że istnieją istotny związek pomiędzy nasileniem objawów klinicznych udaru a wolną T3 - cięższy stan (wyższa punktacja w NIHSS) istotnie częściej występował u chorych z niższym stężeniem tego hormonu ($p = 0,006$). Dodatkowo odkryto, że przemieszczenie układu komorowego (potwierdzonego badaniem obrazowym) w przebiegu niedokrwienia mózgu wiązało się także z niższym stężeniem wolnej T3 ($p = 0,03$), co pośrednio może wskazywać na związek pomiędzy objętością ogniska uszkodzenia a aktywnością gruczołu.

Mechanizm zaburzeń czynności tarczycy w chorobach naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego nie jest do końca poznany. Z uwagi na to, iż ostrej fazie udaru niedokrwinnego towarzyszy uogólniona reakcja zapalna postuluje się udział czynników pro-zapalnych (np. interleukiny 6), które są także istotnym elementem patogenezy zespołu niskiej T3 (*De Groot 1999*). Wyniki omawianej pracy też pośrednio na to wskazują - u osób z niższym stężeniem wolnej T3 w surowicy znamienne częściej obserwowano wyższą liczbę leukocytów w krwi ($p = 0,02$).

Według mojej najlepszej wiedzy, powyższa praca była pierwszą w literaturze medycznej, która wykazała, że niskie stężenie wolnej tri-jodotyroniny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym złego rokowania w udarze niedokrwinnym mózgu.

Tematem kolejnych prac cyklu było poszukiwanie dalszych czynników, które mogą wpływać na oddziaływanie gruczołu tarczowego w udarze niedokrwiennym mózgu. Transtyretyna jest ważnym białkiem transportującym hormon tarczycy we krwi - tyroksynę. Jest produkowana w wątrobie, ale także w splocie naczyniówkowym ośrodkowego układu nerwowego (*Flemming i wsp. 2009*). Uważa się, że poza przenoszeniem tyroksyny we krwi, bierze także udział w transporcie tego hormonu zarówno pomiędzy naczyniami krwionośnymi a tkankami mózgowia (bariera krew-mózg), jak i pomiędzy naczyniami krwionośnymi a spletem naczyniówkowym (bariera krew - płyn mózgowo-rdzeniowy) (*Richardson i wsp. 2015*). Białko to traktuje się też m.in. jako wskaźnik stanu odżywienia, dlatego zdecydowana większość badań klinicznych koncentruje się na jej znaczeniu dla rokowania w różnych schorzeniach przebiegających z niedożywieniem (*Devoto i wsp. 2006*).

Ponieważ jak wspomniałem powyżej, transtyretyna jest transporterem tyroksyny zarówno we krwi, jak i w płynie mózgowo rdzeniowym, to tematem kolejnej pracy z cyklu była ocena związku pomiędzy stężeniem tego białka a rokowaniem w udarze niedokrwiennym mózgu (**PLoS ONE, 2017**). Przed jej opublikowaniem w literaturze medycznej dostępne było jedno doniesienie o podobnej tematyce, przy czym uzyskane wyniki dotyczyły wyselekcjonowanej populacji młodych osób (do 45 roku życia) rasy żółtej (*Gao i wsp. 2011*).

W naszym badaniu końcowej analizie poddano dane uzyskane u 81 kolejno hospitalizowanych chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Podobnie jak w pierwszej pracy, punktami końcowymi badania był stan funkcjonalny oceniany w skali

mRankin (w momencie zakończenia hospitalizacji) oraz śmiertelność w okresie jednego roku obserwacji.

W badaniu wykazano, że w porównaniu z pacjentami kończącymi hospitalizację w relatywnie dobrym stanie funkcjonalnym u chorych z dużym stopniem niepełnosprawności stężenie transtyretyny w surowicy było mniejsze, przy czym związek ten był niezależny od innych czynników ($p < 0,05$). Podobnie wyższa śmiertelność po roku obserwacji dotyczyła osób z niższym stężeniem tego białka ($p = 0,02$). Ponadto stwierdzono, że istnieje ujemna korelacja pomiędzy stężeniem transtyretyny a stanem klinicznym pacjentów ocenianym w skali NIHSS ($p < 0,001$).

Transtyretyna - nośnik tyroksyny jest więc kolejnym czynnikiem, którego oznaczanie może być pomocne w prognozowaniu przebiegu udaru niedokrwienego mózgu. Związek ten należy do "ujemnych" białek ostrej fazy, których stężenie maleje w przebiegu m.in. procesów zapalnych, czy też nowotworowych. W naszym badaniu kolejną ujemną korelację wykryto w odniesieniu do stężenia transtyretyny i białka C-reaktywnego ($p < 0,01$). Obniżenie zawartości transtyretyny w przebiegu krytycznej choroby jaką jest udar niedokrwieny mózgu, jest więc elementem towarzyszącej ostrej reakcji zapalnej.

Istotnym aspektem oddziaływania hormonów tarczycy na ośrodkowy układ nerwowy jest ich interakcja z komórkami glejowymi. Hormony tarczycy regulują m.in. proliferację i różnicowanie astrocytów, wytwarzanie przez nie czynników wzrostu oraz macierzy pozakomórkowej (*Dezonne i wsp. 2015*). Te procesy są szczególnie ważne w okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, choć także w dojrzałym mózgu

astrocyty są nadal źródłem białek macierzy pozakomórkowej (Eroglu 2009). Wśród nich istotne znaczenie dla tworzenia i funkcjonowania synaps (a więc zachowania neuroplastyczności) pełnią białka typu SPARCL (*Secreted protein acidic and rich in cysteine*), do których należą m.in. SPARCL-1 (*Secreted protein acidic and rich in cysteine -like 1*), testican i SPOCK 1/2 (Vincent i wsp. 2008). Białko SPARCL-1, wytwarzane głównie przez reaktywne astrocyty, wykazuje właściwości antyadhezyjne, bierze udział w modulowaniu interakcji komórek z istotą pozakomórkową, przez co wpływa na procesy naprawcze (McKinnon 1996). W pracach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że w przebiegu mechanicznego uszkodzenia mózgu astrocyty wykazują wzmożoną ekspresję SPARCL-1, także czasowe niedokrwienie mózgu pobudza astrocyty do wytwarzania tego białka (Lively 2011).

Stąd też, tematem kolejnej publikacji (**Polish Journal of Neurology and Neurosurgery, 2018**) była ocena związku pomiędzy hormonami tarczycy a białkiem SPARCL-1 u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu.

Końcowej analizie poddano dane uzyskane od 81 pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu oraz 30 osób z grupy kontrolnej. Okazało się, że w porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów z udarem stężenie SPARCL-1 było istotnie wyższe ($p < 0.001$). Podobnie w grupie chorych zaobserwowano znamienne wyższe stężenie tyroksyny ($p = 0.03$) oraz niższe TSH ($p = 0.03$). Najważniejszym, nieopisanym dotychczas odkryciem jest fakt, iż u pacjentów z udarem mózgu stężenie SPARCL-1 korelowało dodatnio z poziomem tyroksyny ($p = 0.02$) oraz negatywnie ze stężeniem TSH ($p = 0.03$).

Ponieważ są to nieopisane dotychczas obserwacje to należy je traktować

z ostrożnością, niemniej sugerują one znaczenie oddziaływania tarczycy dla wytwarzania białek macierzy pozakomórkowej, także przez astrocyty. Jedną z funkcji białek typu SPARCL jest wpływ na adhezję komórek poprzez oddziaływanie z białkiem błonowym integryną V β 3 (Dezonne i wsp. 2015). Z kolei właśnie to białko posiada miejsce receptorowe dla hormonów tarczycy (Cheng i wsp. 2010) - być może jest to element kluczowy w interakcji: hormony tarczycy - reaktywne astrocyty - białka macierzy pozakomórkowej (np. badane SPARCL-1), w przebiegu niedokrwienia mózgu.

Stąd też w czwartej pracy (**Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018**) analizie poddano znaczenie SPARCL-1 dla rokowania w udarze niedokrwinnym mózgu, przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego na 132 kolejno hospitalizowanych pacjentach z tym schorzeniem. Punktem końcowym obserwacji była ocena potencjalnego związku pomiędzy nasileniem objawów neurologicznych (ocenianym skalą NIHSS) a zawartością SPARCL-1 w surowicy krwi. Wykryto, że im wyższa punktacja NIHSS (cięższy stan kliniczny), tym większe stężenie badanego białka,

przy czym związek ten miał charakter niezależny od innych czynników ($p = 0,04$). Dodatkowo stwierdzono, że istnieje zależność pomiędzy czasem trwania objawów udaru a stężeniem SPARCL-1, dłużej obserwowane dolegliwości (co najmniej 6 godzin) wiązały się z wyższą zawartością tego białka ($p = 0,04$).

Powyższe badanie miało charakter przekrojowy, które nie pozwala określić zależności przyczynowo-skutkowej. Niemniej wcześniej przeprowadzone badania eksperymentalne oraz uzyskane w naszym projekcie wyniki wspierają hipotezę

o neuroprotekcynym oddziaływaniu hormonów tarczycy w udarze niedokrwiennym mózgu, być może poprzez pobudzenie wytwarzania białek macierzy pozakomórkowej, np. SPARCL-1.

Podsumowanie:

Powyższy cykl prac, którego jestem pierwszym autorem, stanowi istotny wkład do badań nad udarem niedokrwiennym mózgu, ponieważ:

1. Zainicjował w literaturze medycznej dowody wskazujące na znaczenie stężenia hormonu tarczycy - wolnej tri-jodotyroniny dla rokowania w udarze niedokrwiennym mózgu, w co najmniej w rocznej obserwacji.
2. Po raz pierwszy wykazał, że stężenie transtyretyny (nośnika drugiego hormonu tarczycowego, tyroksyny) jest również istotnym czynnikiem prognostycznym przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu i ma znaczenie dla oceny ryzyka zgonu, także w okresie rocznej obserwacji.
3. Zapoczątkował w literaturze medycznej udokumentowanie związku pomiędzy stężeniem tyroksyny i TSH a stężeniem białka SPARCL-1 (jednym z białek macierzy pozakomórkowej) u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Dostarcza także dowodów, iż stężenie tego białka ma znaczenie dla nasilenia objawów i ciężkości przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu.

Wybrane piśmiennictwo:

1. Alevizaki i wsp. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. Eur J Clin Invest. 2007; 37(8): 651-7.
2. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol. 2012; 167(5): 609-18.
3. Cheng SY i wsp. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocr Rev. 2010; 31(2): 139-70.
4. Dezonne RS i wsp. Thyroid hormone and astroglia: endocrine control of the neural environment. J Neuroendocrinol. 2015; 27(6): 435-45.
5. Devoto G i wsp. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. Clin Chem. 2006; 52(12): 2281-5.
6. Eroglu C. The role of astrocyte-secreted extracellular proteins in central nervous system development and function. J Cell Commun Signal. 2009; 3(3-4): 167-76.
7. Fleming CE i wsp. Transthyretin: more than meets the eye. Prog Neurobiol. 2009; 89(3): 266-76.
8. Gao C i wsp. Serum prealbumin (transthyretin) predict good outcome in young patients with cerebral infarction. Clin Exp Med. 2011; 11(1): 49-54.
9. Iervasi G i wsp. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation. 2003; 107(5): 708-13.
10. Kaplan MM. Clinical perspectives in the diagnosis of thyroid disease. Clin Chem. 1999; 45(8 Pt 2): 1377-83.
11. Lively S i wsp. SC1/hevin and reactive gliosis after transient ischemic stroke in young and aged rats. J Neuropathol Exp Neurol. 2011; 70(10): 913-29.

12. McKinnon P i wsp. SC1: a marker for astrocytes in the adult rodent brain is upregulated during reactive astrocytosis. *Brain Res.* 1996; 709(1): 27-36.
13. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
14. Pingitore A i wsp. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005; 118(2): 132-6.
15. Richardson SJ i wsp. Transport of thyroid hormones via the choroid plexus into the brain: the roles of transthyretin and thyroid hormone transmembrane transporters. *Front Neurosci.* 2015; 9: 66.
16. Vincent P i wsp. SPARC is expressed by macroglia and microglia in the developing and mature nervous system. *Developmental Dynamics.* 2008; 237(5): 1449–1462.

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

Poza cyklem czterech prac, które są podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje publikacje, których tematyka obejmuje:

5.1 Badania nad czynnikami wpływającymi na rozwój miażdżycy tętnic szyjnych.

Miażdżyca tętnic szyjnych jest jedną z najważniejszych przyczyn wystąpienia epizodów niedokrwienia mózgu, wg ostrożnych szacunków odpowiada za 30% udarów o etiologii zakrzepowo-zatorowej. Do oceny jej nasilenia służy m.in. analiza ultrasonograficznych markerów także w obrębie tętnic szyjnych: pomiary blaszek miażdżycowych, kompleksu intima-media i wskaźników określających sztywność tętnic (np. także

wskaźnik pulsacyjności). Nasz artykuł (*Neurology, 2006*) było pierwszym w literaturze medycznej doniesieniem, w którym opisano ujemną korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 10 a grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych. Wykryta zależność sugeruje, iż interleukina 10 (o właściwościach przeciwzapalnych) sprzyja zahamowaniu miażdżycy tętnic szyjnych. Z kolei w kolejnej pracy (*Platelets, 2013*) wykazano dodatnią korelację ze średnią grubością kompleksu intima-media tętnic szyjnych wspólnych a wytwarzaniem mikrocząstek płytkowych. Ten fakt wskazuje, iż mikrocząstki mogą sprzyjać rozwojowi miażdżycy.

W następnej pracy (*Hormone and Metabolic Research, 2015*) wykryto, że w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną u pacjentów leczonych z powodu choroby Hashimoto wskaźnik pulsacyjności mierzony we wspólnych i wewnętrznych tętnicach szyjnych przyjmuje wyższe wartości, niezależnie od wpływu innych czynników.

W ostatnim projekcie (*Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016*), związanym z tym zagadnieniem wykryto, że u pacjentów, u których zwężenie tętnic szyjnych leczono za pomocą stentów, nasilenie miażdżycy koreluje ze zwiększoną aktywnością procesów anty-oksydacyjnych.

Rezultatem moich zainteresowań nad miażdżycą tętnic był także artykuł poglądowy opublikowany w monografii pt. *Neurodiabetologia (red. Sławomir Michalak, Medycyna Po Dyplomie, 2007)*.

1. **W Ambrosius**, R Kaźmierski, S Michalak, W Kozubski. Anti-inflammatory cytokines in subclinical carotid atherosclerosis. Neurology 2006, 66(12): 1946-1948.

IF=5.690, MNiSW=24.000

2. M Łukasik, M Różalski, B Luzak, M Michalak, **W Ambrosius**, C Watała, W Kozubski. Enhanced platelet-derived microparticle formation is associated with carotid atherosclerosis in convalescent stroke patients. Platelets 2013, 24(1): 63-70.

IF = 2.240, MNiSW = 25.000

3. M Owecki, N Sawicka-Gutaj, MK Owecki, **W Ambrosius**, J Dorszewska, A Oczkowska, M Michalak, J Fischbach, W Kozubski, M Ruchała. Pulsatility index in carotid arteries is increased in levothyroxine-treated Hashimoto disease. Hormone and Metabolic Research 2015 (47)8: 577-580.

IF=2.121, MNiSW=20.000

4. S Michalak, **W Ambrosius**, E. Wysocka, M Dziarmaga, R Juszkat, A Wykrętowicz, W. Kozubski. The Early Effect of Carotid Artery Stenting on Antioxidant Capacity and Oxidative Stress in Patients with Carotid Artery Stenosis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2016, ID 1789596: 1-8. **IF=4.593, MNiSW=30.000**

5. **Wojciech Ambrosius**. Znaczenie wybranych cytokin pro- i przeciwzapalnych w patogenezie miażdżycy i udaru niedokrwienego mózgu u chorych z cukrzycą. Neurodiabetologia, Medycyna Po Dyplomie 2007, suppl. 3/07: 37-43.

MNiSW=1.000

5.2. Badanie nad czynnikami prognostycznymi przebiegu udaru niedokrwinnego mózgu wraz z opracowaniem systemu wspomagania decyzji o leczeniu tego schorzenia

Ze względu na mnogość czynników decydujących o przebiegu udaru niedokrwinnego mózgu niezmiernie ważna jest odpowiednia identyfikacja chorych, co z kolei jest bardzo istotne dla wyboru optymalnego leczenia. W pierwszej publikacji opisano znaczenie podwyższonej liczby leukocytów krwi obwodowej w prognozowaniu przebiegu tej choroby. Z kolei późniejsze publikacje były efektem polsko-singapurskiego projektu badawczego nad stworzeniem narzędzia uwzględniającego parametry kliniczne, laboratoryjne oraz obrazy tomografii komputerowej, który ułatwiłby lekarzom (szczególnie na poziomie oddziału ratunkowego) podjęcie decyzji o leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwinnego mózgu.

1. R Kaźmierski, P Guzik, **W Ambrosius**, A Ciesielska, J Moskal, W Kozubski. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. Clin Neurol Neurosurg 2004, 107(1): 38-43.

IF = 0.954, MNiSW= 8.000

2. J Liu, S Huang, V Ihar, **W Ambrosius**, LC Lee, WL Nowinski. Automatic model-guided segmentation of the human brain ventricular system from CT images. Academic Radiology 2010, 17(6):718-26.

IF= 2.195, MNiSW= 27.000

3. V Gupta, **W Ambrosius**, G Qian, A Blazejewska, R Kazmierski, A Urbanik, WL Nowinski. Automatic segmentation of cerebrospinal fluid, white and gray matter in unenhanced computed tomography images. Academic Radiology 2010, 17(11):1350-58.

IF= 2.195, MNiSW =27.000

4. **W Ambrosius**, V Gupta, R Kazmierski, A Hellmann, G Qian, WL Nowinski. The hyperdense posterior cerebral artery sign in CT is related to larger ischemic lesion volume. Polish Journal of Radiology 2011, 76(2): 13-17.

MNiSW =2.0

5. WL Nowinski, V. Gupta, G Qian, J He, LE Poh, **W Ambrosius**, R Chrzan, G Polonara, C Mazzoni, M Mol, L Salvolini, J Walecki, U Salvolini, A Urbaniak, R Kazmierski. Automatic detection, localization, and volume estimation of ischemic infarcts in noncontrast computed tomographic scans: method and preliminary results. Investigative Radiology 2013, 48(9): 661-670.

IF= 5.460, MNiSW = 40.000

6. WL Nowinski, V Gupta, G Qian, **W Ambrosius**, R Kaźmierski. Population-Based Stroke Atlas for Outcome Prediction: Method and Preliminary Results for Ischemic Stroke from CT. PLoS One 2014 (9): e102048, 1-11.

IF=3.234 MNiSW =40.000

7. F Puspitasari, I Volkau, **W Ambrosius**, WL Nowinski. Robust calculation of the midsagittal plane in CT scans using the Kullback-Leibler's measure. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 2009, 4(6): 535-547. **MNiSW =2.000**

5.3 Badania nad zastosowaniem ultrasonografii przezczaszkowej w chorobach pozapiramidowych.

Choroby pozapiramidowe są jednymi z częstszych schorzeń układu nerwowego szczególnie w wieku podeszłym. W tej grupie najbardziej powszechna jest choroba Parkinsona, o której rozpoznaniu z praktycznego punktu widzenia decydują objawy kliniczne. Stąd też poszukuje się markerów tego schorzenia, także w badaniach obrazowych, m.in. w ultrasonografii przezczaszkowej. Moje zainteresowanie tą tematyką zaowocowało publikacją pogładową (*Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2010), a także artykułem oryginalnym, w którym wykazano, że ultrasonografia przezczaszkowa może być pomocna w diagnostyce choroby Parkinsona w populacji polskiej (*Folia Morphologica*, 2014). W kolejnej publikacji opisano, iż dla odchyleń opisywanych w ultrasonografii przezczaszkowej mogą mieć znaczenie zaburzenia funkcji mitochondriów (*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018).

1. **W Ambrosius**, W Kozubski. Transcranial sonography in diagnosis of movement disorders. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010, 44(6): 574-79.

IF =0.451, MNiSW =13.000

2. **W Ambrosius**, S Michalak, M Owecki, M Łukasik, J Florczak-Wyspiańska, W Kozubski. Substantia nigra hyperechogenicity in Polish patients with Parkinson's disease. *Folia Morphologica* 2014, 73(3): 267-271. **IF =0.336, MNiSW =15.000**

3. S Michalak, J Florczak-Wyspiańska, J Rybacka-Mossakowska, **W Ambrosius**, K Osztynowicz, A Baszczuk, W Kozubski, E Wysocka. Mitochondrial Respiration in Intact Peripheral Blood Mononuclear Cells and Sirtuin 3 Activity in Patients with Movement Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017, ID 9703574: 1-10.

IF =4.593, MNiSW =30.000

5.4 Badanie dotyczące powikłań neurologicznych w chorobach nowotworowych.

Zaburzenia czynności układu nerwowego są istotnym problemem występującym w przebiegu wielu nowotworów. Do tych najważniejszych należą zespoły paranowotworowe oraz uszkodzenia w przebiegu chemioterapii. Pierwsza publikacja (*Research Journal of Medical Sciences*, 2007) dotyczyła wyników badania eksperymentalnego - wykazano, że w zwierzęcym modelu zespołu paranowotworowego (mielopatii) ważną rolę odgrywają procesy peroksydacji lipidów oraz białko szoku termicznego 70. W drugiej pracy (*Disease Markers*, 2016) potwierdzono, że zaburzenia metabolizmu glutaminianu mają znaczenie dla oceny ryzyka wystąpienia neurologicznych powikłań (głównie zaburzeń funkcji poznawczych) chemioterapii chorób nowotworowej, szczególnie raka płuca.

1. S Michalak, **W Ambrosius**, K Osztynowicz, W Kozubski. ATPases activity, lipids and heat shock protein 70 kDA in spinal cord in rats with experimental neoplastic disease. Research Journal of Medical Sciences 2007: 1(4): 199-208.
2. S Michalak, J Rybacka-Mossakowska, **W Ambrosius**, J Gazdulska, I Golda-Gocka, W Kozubski, R Ramlau. The Markers of Glutamate Metabolism in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Neurological Complications in Lung Cancer Patients. Disease Markers 2016, ID 2895972: 1-8. **IF =2.348, MNiSW =25.000**

W powyższym zestawieniu nie uwzględniono mniej istotnych prac, głównie o charakterze poglądowym.

Podsumowując, mój dorobek naukowy obejmuje **25** publikacji pełnotekstowych o współczynniku **IF =42.571, MNiSW =428 pkt.**

Dorobek poza cyklem to **21** publikacji o współczynniku **IF=35,698, MNiSW =343 pkt.**

Punktacja prac po uzyskaniu stopnia naukowego doktora: współczynnik **IF =34,744, MNiSW = 322 pkt.**

W oparciu o listę Journal Citation Reports liczba cytowań moich publikacji według bazy Web of Science wynosi: **180.**

Indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi **9.**

