



**GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI**

HABILITATION THESIS

**A poisonous story: from diagnostic to
therapeutic challenges in internal medicine**

CĂTĂLINA LIONTE, MD, PhD

Associate Professor



2022

ABSTRACT

The habilitation thesis entitled “**A poisonous story: from diagnostic to therapeutic challenges in internal medicine**” provides an overview of my professional, academic and scientific activity in the postdoctoral period (2003-2022) at the "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași. This thesis illustrates some of my major directions of postdoctoral scientific research and represents the basis needed to obtain the habilitation, allowing me to coordinate Ph.D. students. Following a detailed overview of my main research focuses, I also included in this thesis a description of a set of forthcoming research directions which I intend to follow in the near future has also been included in this thesis.

As recommended and approved by the National Council for Attestation of Titles, Diplomas, and Certificates (CNATDCU), the present thesis is structured in three main sections, as follows:

Section I – Scientific achievements over the postdoctoral period.

Section II – Directions for the development of scientific, professional and academic activity.

Section III – References.

Section I begins with a summary of my professional, academic, and scientific achievements over the past 18 years after having obtained the PhD title, and continues with the presentation of the major research directions to which I have contributed. Throughout my professional career, my clinical and academic work intertwined and developed in parallel and on several levels in the field of internal medicine, cardiology, clinical and experimental toxicology. Thus, the synthesis of the most important 85 articles that I authored and that were published in journals indexed in both Thomson ISI Web of Science Core Collection (50), as well as in international databases (35) presented in the habilitation thesis reflects my attempt to integrate the novelties discovered in the field of internal medicine and cardiology to the clinical toxicology field. These articles have obtained a total of 189 citations in Clarivate Analytics Web of Science Core Collection publications and 592 citations in Google Scholar, thus generating a Hirsch-index of 10 according to Clarivate Analytics.

Chapter I comprises the results of the most important research related to the role of biomarkers and multimodality imaging in the early diagnosis and outcome prediction for patients admitted in an Internal Medicine department. My main scientific preoccupations were: the role of traditional and new biomarkers for the outcome prediction in patients admitted with an acute condition (i.e., acute poisoning, acute decompensated chronic heart failure and SARS-CoV-2 infection), multimodality imaging as complementary method for diagnosis and outcome prediction, including the role of regular and new laboratory methods in diagnostic evaluation of poisoned patients, and the role of vitamin D in systemic illnesses. Also, this chapter includes the models developed for risk assessment based on statistical methods, which identified valuable predictors and attained an accurate risk stratification in acutely poisoned patients. These results were presented in 11 ISI indexed articles and 6 articles indexed in international databases. Some of the aforementioned scientific aspects were published in a book chapter I authored, entitled “Toxic and drug-induced changes of the electrocardiogram” published by InTech Open. The chapter has 28 citations in international databases.

Chapter II focuses on the role of modern therapies in the management of acute poisoning, including research on lipid emulsion therapy (LET) in cardiovascular drugs overdose, the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) use in poisoning with *Amanita Phalloides* and the use of neutralizing agents for pesticide poisoning. These results were published in 4 ISI indexed articles and 1 paper indexed in international databases.

Chapter III reviews the research and the original contribution I have brought in the field of clinical toxicology, with a focus on challenges encountered in the diagnosis and therapy of medical emergencies directly linked by the effects of drugs overdose and nonpharmaceutical agents' exposure on several organs and systems, with the focus on pharmaceuticals, toxins, and food components. The main aspects covered in my research were rhabdomyolysis, cardiovascular complications after acute exposure to drugs and poisons, metabolic consequences of acute poisoning, hepatotoxicity, and rare complications after exposure to drugs and environmental agents. Furthermore, I included the main epidemiological aspects regarding acute poisoning in Iași county. This chapter brings together the results of 12 ISI indexed articles and 19 indexed articles in international databases.

Section II describes several directions I plan to focus on while developing the three professional areas fundamental in my career: the scientific research activity, the professional activity and the academic activity. I intend to focus my forthcoming scientific activity on researching the influence of COVID-19 pandemic on the pattern of medical emergencies, including acute poisonings in North-Eastern Romania. The identification of new risk-predictors and scores useful to improve the management of patients with medical conditions and SARS-COV2 infection is another topic of my interest. The research regarding the role of vitamin D in inflammatory and cardiovascular diseases was already begun, with a thorough review, but new directions will be pursued. Studies regarding multimodality diagnostic methods and the role of modern therapies in patients admitted for medical emergencies will also be an area of interest. Also, I will continue to explore the subjects which were my main research preoccupation in the past twenty years, such as cardio-metabolic interrelations in patients with cardiovascular conditions and/or cardiovascular risk, the biomarkers in poisoned patients and those admitted with a medical urgency and emergency as well as new and emerging imagistic techniques and therapies for medical patients, taking into account the potential influences exerted by our therapeutic intervention. When it comes to scientific research, I intend to involve the doctoral students interested in the study of the topics presented in this habilitation thesis, but also in other research directions I have worked on. In addition to completing the teaching activity and textbook projects for students and resident doctors, I propose the continuous organization of training courses in the field of internal medicine and clinical toxicology, including the reintroduction of the interdisciplinary master program "Clinical toxicology – at the crossroads of medical specialties" in the educational offer of the "Grigore T Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași.

Section III includes a number of 747 references used for the preparation of this thesis and the elaboration of all papers included here.

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată "O poveste cu iz toxic: de la provocările diagnostice la cele terapeutice în medicina internă" trece în revistă activitatea mea profesională, academică și științifică din perioada postdoctorală (2003-2022) în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași. Teza include câteva dintre direcțiile mele majore de cercetare postdoctorală și reprezintă suportul necesar pentru a obține abilitarea de a coordona studenți doctoranzi. Au fost incluse în teză și descrierea unor direcții de cercetare ulterioară, pe care intenționez să le dezvolt în perioada imediat următoare.

Teza este structurată în trei secțiuni mari, conform criteriilor recomandate și aprobate de către Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU):

Secțiunea I – Realizări științifice din perioada postdoctorală.

Secțiunea II – Proiecte viitoare în activitatea științifică.

Secțiunea III – Referințe.

Prima secțiune a tezei de abilitare începe cu o scurtă trecere în revistă a principalelor realizări profesionale, academice și științifice din ultimii 18 ani, după obținerea titlului de doctor în științe medicale. În continuare, am prezentat direcțiile majore de cercetare la care am contribuit. De-a lungul carierei mele profesionale, activitățile în clinică și în zona academică au fost strâns legate și s-au dezvoltat în paralel, pe mai multe paliere în domeniul medicinei interne, cardiologiei, toxicologiei clinice și experimentale. Astfel, sinteza a celor mai importante 85 articole publicate în reviste indexate atât în Thomson ISI Web of Science Core Collection (50), cât și în bazele de date internaționale (35) prezentate în teza de abilitare reflectă încercările mele de integrare a noutăților din domeniul medicinei interne și cardiologiei în domeniul toxicologiei clinice. Aceste articole au fost citate de 189 de ori în publicații indexate în Clarivate Analytics Web of Science Core Collection și au obținut 592 citări în Google Scholar, astfel contribuind la un indice Hirsch de 10, conform Clarivate Analytics.

Capitolul I se referă la rezultatele celor mai importante cercetări asupra rolului biomarkerilor și a imagisticii multimodale în diagnosticarea precoce și evaluarea prognostică a pacienților internați într-un department de medicină internă. Preocupările principale au vizat rolul biomarkerilor tradiționali și nou apăruti în predicția prognosticului pacienților internați pentru o boală acută (de ex. intoxicația acută, decompensarea acută a insuficienței cardiace cronice, infecția cu virus SARS-CoV-2), metodele de imagistică multimodale ca mijloace complementare pentru diagnostic și apreciere a prognosticului, rolul metodelor de laborator clasice și nou apărute în evaluarea diagnostică a pacienților cu intoxicații acute, precum și rolul vitaminei D în bolile sistemice. De asemenea, am inclus în acest capitol dezvoltarea unor modele de evaluare a riscului, pe baza metodelor statistice, care au permis identificarea unor predictorii valoroși pentru stratificarea corectă a riscului la pacienți cu intoxicații acute. Aceste rezultate au fost publicate în 11 articole indexate ISI și 6 articole indexate în bazele de date internaționale. De asemenea, o parte dintre datele științifice studiate în această perioadă au fost publicate într-un capitol de carte, publicat de InTech Open, o editură internațională open-access, care a fost citat de 28 de ori în bazele de date internaționale.

Capitolul II abordează rolul terapierilor moderne în managementul intoxicațiilor acute. Am studiat terapia cu emulsie lipidică în intoxicațiile cu medicație cardiovasculară, sistemul MARS (dializa hepatică) în intoxicații cu *Amanita phalloides* și rolul terapeutic al unor agenți neutralizanti în intoxicațiile cu pesticide. Aceste cercetări au fost publicate în 4 articole indexate ISI și un articol indexat în baze internaționale de date.

Capitolul III include cercetările și contribuțiile originale aduse în domeniul toxicologiei clinice, fiind centrat cu precădere asupra problemelor de diagnostic și tratament al urgențelor

medicale legate de efectele intoxicațiilor acute medicamentoase și nemedicamentoase asupra organelor și sistemelor, grupate în efecte ale medicamentelor, toxinelor și compușilor alimentari. Aspectele principale asupra cărora s-a orientat cercetarea mea au fost rabdomioliza, complicațiile cardiovasculare după expuneri acute la medicamente și toxine, consecințele metabolice ale intoxicațiilor acute, hepatotoxicitatea, precum și complicațiile rare după expunerea la droguri și la agenți din mediul înconjurător. De asemenea, am inclus și principalele aspecte de epidemiologie ale intoxicațiilor acute din județul Iași. Acest capitol reunește rezultatele a 12 articole indexate ISI și 19 articole indexate în bazele de date internaționale.

Secțiunea a II-a include descrierea unor proiecte pe care îmi doresc să la dezvolt în cele trei domenii fundamentale ale carierei mele: activitatea de cercetare științifică, activitatea profesională medicală și cea academică. Intenționez să abordez în următoarea perioadă de cercetare subiecte precum influența pandemiei de COVID-19 asupra pattern-ului urgențelor medicale și a intoxicațiilor acute în regiunea noastră, identificarea unor noi predictor de risc și/sau scoruri pentru a îmbunătăți managementul pacienților cu patologii medicale care asociază infecția cu virus SARS-COV2, sau rolul vitaminei D în bolile inflamatorii și cardiovasculare, cercetare pe care am început-o deja prin realizarea unui review extins, publicat recent. Studii cu privire la modalități combinate de diagnostic și rolul noilor terapii la pacienții cu patologii medicale vor reprezenta o altă preocupare. Intenționez să continui să abordez în activitatea științifică viitoare subiecte privind interrelații cardio-metabolice la pacienții cu patologie cardiovasculară și/sau cu risc cardiovascular, rolul biomarkerilor la pacienți internați pentru urgențe medicale sau intoxicații acute, care au reprezentat preocupări în ultimii 20 de ani. Nu în ultimul rând, voi continua cercetările cu privire la rolul metodelor imagistice și terapeutice noi în managementul pacienților cu patologii medicale, având în vedere impactul potențial al acestor noi metode terapeutice. În cercetarea științifică, voi antrena doctoranzii interesați în domeniile prezentate în cadrul acestei teze de abilitare, dar și în alte direcții de cercetare pe care le-am abordat în activitatea mea. În plus față de activitatea didactică și proiectelor de carte pentru studenți și medici rezidenți, îmi propun organizarea unor cursuri de perfecționare în domeniul medicinei interne și toxicologiei clinice, inclusive reintroducerea, în cadrul programelor de masterat ale Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași, a programului interdisciplinar de masterat "Toxicologia clinică – la confluența specialităților medicale".

Secțiunea a III-a include un număr de 747 referințe bibliografice utilizate pentru redactarea acestei teze și elaborarea tuturor articolelor incluse în această prezentare.