

WPLYNEŁO

15. 07. 2024

RVD/RDM-5920-H3/24/9/24

**Recenzja w przewodzie na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

**dr n. med. Natalii Katarzyny Madetko-Alster**

**Klinika Neurologii WNoZ, Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Tytuł cyklu prac:

Proces zapalny i zaburzenia metaboliczne w atypowych zespołach parkinsonowskich

Dr n. med. Natalia Katarzyna Madetko-Alster ukończyła studia na wydziale lekarskim w 2017 roku. W roku 2024 zdała egzamin specjalizacyjny z neurologii. W okresie 2017-2020 była słuchaczką Studiów Doktoranckich, które zwieńczyła obroną pracy doktorskiej (z wyróżnieniem) pt. „Ocena zaburzeń połykania i mowy w chorobie Parkinsona – korelacje wybranych parametrów klinicznych, endoskopowych i akustycznych” (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, promotor: prof. Sławomir Budrewicz). Dr Madetko-Alster kontynuowała swoją karierę zawodową i badawczą w Klinice Neurologii WNoZ WUM, pozostając wierna tematyce chorób neurozwyrodnieniowych, szczególnie w zakresie choroby Parkinsona oraz atypowych zespołów parkinsonowskich. Tego zakresu schorzeń (w szczególności postępującego porażenia nadjądrowego, zaniku wieloukładowego jak i zwyrodnienia korowo-podstawnego) dotyczą prace, które weszły jako tzw. osiągnięcie naukowe do cyklu prac. Cykl ten składa się z 5 publikacji oryginalnych, w 4 z nich dr Madetko-Alster jest pierwszym, a w jednej drugim autorem. Publikowane one były w czasopismach takich jak: Neuroł Neurochir Pol (n=3), J Clin Med. (1), Int J Mol Sci (1). Sumaryczna punktacja tego cyklu prac to IF= 17,523, MNiSW= 620 pkt.

Atypowe zespoły parkinsonowskie stanowią wyzwanie diagnostyczne, szczególnie w pierwszych latach, kiedy objawy mogą przypominać typową chorobę Parkinsona lub inne choroby neurozwyrodnieniowe, w których zespół parkinsonowski rozwija się dopiero w okresie późniejszym. Nie ma jak dotąd pewnych w 100% markerów, pozwalających na tym wczesnym etapie rozróżnić te schorzenia. Zawodzą metody neuroobrazowania (zmiany w MRI typowe dla tych schorzeń pojawiają się w 3-4 roku choroby), metody obrazowania nuklearnego (DaTSCAN SPECT nie różnicuje tych zespołów, a rCBF SPECT poza otępieniem z ciałami Lewy’ego nie znalazł się w głównych kryteriach diagnostycznych dla tych schorzeń,

choć może być pomocny w ich różnicowaniu, ale ciągle brakuje dobrych jakościowo badań). Wczesna diagnostyka jest szczególnie ważna w dobie zmiany koncepcji patogenetycznych i terapeutycznych tych schorzeń, które zaczynają się bezobjawowo wiele lat przed pierwszymi symptomami i dla których skuteczne metody leczenia będą zmierzać do interwencji na najwcześniejszym, przedobjawowym etapie (biologiczna definicja tych schorzeń powstaje na naszych oczach).

Głównymi przesłankami do realizacji przedstawionego do oceny cyklu prac były: weryfikacja możliwości wykorzystania parametrów stanu zapalnego w diagnostyce różnicowej atypowych zespołów parkinsonowskich oraz ocena wpływu potencjalnie modyfikowalnych zaburzeń metabolicznych na występowanie i przebieg kliniczny atypowych parkinsonizmów.

Z wymienionych wyżej powodów wybór tematyki badań, który miałby zróżnicować te schorzenia wydaje się słuszny, także jego drugi wątek, tj. wpływ innych czynników np. metabolicznych na przebieg tych schorzeń.

Wyniki pierwszej z prac (Neurol Neurochir Pol 2023;57(2):177-182) wskazują na obecność związku między występowaniem CBS a zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz mogą stanowić potwierdzenie hipotezy o naczyniowym podłożu CBS. Moja uwaga do tej pracy dotyczy rozróżniania (to jest także niejasno przedstawione we wstępie) pojęcia CBS (zespół) i CBD (choroba). Zespół sugeruje (i tak jest w 50%, może więcej przypadków- różne przyczyny, CBD jako przyczyna CBS to kolejne 50%) heterogenność neuropatologiczną, co oznacza, że stanowi grupę różnorodnych schorzeń o podobnym fenotypie. Zatem stwierdzenie, że hiperlipidemia jest dla nich wszystkich czynnikiem ryzyka, różnicującym od innych APS jest znacznie na wyrost, szczególnie biorąc pod uwagę wielkość badanej grupy (co wynika z rzadkości tego zespołu) i brak weryfikacji neuropatologicznej.

Celem kolejnej pracy (J. Clin. Med. 2024, 13, x) była ocena związku między deterioracją poznawczą a nieprawidłową gospodarką węglowodanową u pacjentów z PSP i CBS. W pracy przeprowadzono szeroką analizę funkcji poznawczych (bateria testów) oraz ocenę radiologicznych korelatów otępienia (3T MRI) z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Wykazano, że zła kontrola glikemii ze znaczną zmiennością glikemii i zwiększonym nasileniem zaniku przyśrodkowych części płatów skroniowych koreluje z gorszym funkcjonowaniem poznawczym w populacji pacjentów z PSP/CBS niezależnie od wieku i płci, nawet u chorych,

którzy nie spełniają kryteriów rozpoznania cukrzycy, co wymaga szczególnej uwagi podczas prowadzenia tych chorych, bowiem progresja zaburzeń zarówno ruchowych jak i poznawczych u tych chorych jest szybka i nie ma ustalonego schematu postępowania terapeutycznego. Moje uwagi dotyczą bardzo zróżnicowanej (PSP-RS, PSP-P, CDS), ale ilościowo niewielkiej (n=22) grupy chorych o różnym czasie trwania od 3-6 lat (schorzenia te postępują bardzo szybko prowadząc w ciągu kilku lat do nierozróżnialności ich fenotypów oraz zgonu, dlatego 6 lat należy uznać za dość długi okres i nawet przedział 3-6 lat daje sporą heterogenność). Także tutaj włączenie chorych z rozpoznaniem CBS było dość ryzykowne z uwagi na wspomnianą wyżej dużą heterogenność przyczyn, leżących u podłoża tego zespołu.

Kolejna publikacja (Int J Mol Sci. 2023 Oct 13;24(20):15135) porusza problem różnicowania PSP (2 najczęstszych postaci tj PSP-P i PSP-RS) na podstawie wybranych czynników, charakteryzujących proces zapalny. Do badania włączono łącznie 36 osób – 12 pacjentów z PSP-P, 12 z PSP-RS oraz 12 osób i zdrowych stanowiących grupę kontrolną. oceniano stężenia interleukiny 1 beta (IL-1b) i interleukiny 6 (IL-6) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i surowicy krwi obwodowej. Dodatkowo obliczono wartości współczynników stanowiących markery obwodowego stanu zapalnego, tj. NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) i PLR (platelet-to-lymphocyte ratio). Uzyskane wyniki dowodzą istnienia odrębnych profili cytokinowych występujących w przebiegu dwóch najczęstszych fenotypów klinicznych PSP; mogą sugerować także neuroprotekcyjną rolę podwyższonej aktywności zapalnej – obserwowano wyższe stężenia cytokin prozapalnych w grupie kontrolnej i podgrupie PSP-P, tj. fenotypie o korzystniejszym przebiegu klinicznym. Jest to pierwsza publikacja opisująca profile cytokinowe w różnych fenotypach PSP; nie są dostępne inne dane literaturowe na temat zmian stężeń cytokin prozapalnych w przebiegu PSP. Ta praca może być interesująca także w kontekście dociekań czy proces zapalny to początkowy czy końcowy etap neurodegeneracji. Mam nadzieję, że autorzy będą te wątki kontynuować i wykonywać badania prospektywne, powtarzane z porównaniem do innych neurodegeneracji, szczególnie choroby Parkinsona. Trochę w omówieniu tej pracy zabrakło tego wątku.

Kolejne 2 prace opublikowane w Neurol Neurochir Pol (Neurol Neurochir Pol. 2022;56(2):148-155 oraz Neurol Neurochir Pol. 2021;55(1):97-101) podejmują podobny wątek immunologiczny w aspekcie procesów zapalnych i różnicy w ich nasileniu w różnych neurozwyrodnieniach parkinsonowskich. W pierwszej z nich dokonano oceny przydatności

zastosowania niespecyficzných obwodowych markerów stanu zapalnego, tj. NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) i PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) w diagnostyce parkinsonizmów na podłożu alfa-synukleinopatii. Do badania włączono 98 pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona (PD), 28 z zanikiem wieloukładowym typu parkinsonowskiego (MSA-P) oraz 99 osób zdrowych, dopasowanych pod kątem wieku stanowiących grupę kontrolną. Pacjenci z PD charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami współczynników NLR i PLR w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie MSA-P, tylko NLR był istotnie wyższy w porównaniu ze zdrową kontrolą, co więcej, wykazano pozytywną korelację wartości tego współczynnika z czasem trwania choroby. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomach NLR i PLR między pacjentami z PD i MSA-P. Choć zastosowane w badaniu parametry oceniające nasilenie obwodowego stanu zapalnego są niespecyficzne, uzyskane wyniki potwierdzają istnienie różnic w profilu zapalnym obu jednostek chorobowych oraz potwierdzają obecność wzmożonej aktywności zapalnej w przebiegu alfasynukleinopatii. Jest to pierwsza publikacja oceniająca zastosowanie parametrów NLR i PLR w ocenie MSA.

W drugiej z ich badano zastosowanie niespecyficznego współczynnika odzwierciedlającego nasilenie obwodowego stanu zapalnego, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), w ocenie PSP-RS i CBS. Do badania włączono 23 pacjentów z klinicznym rozpoznaniem PSP-RS, 18 pacjentów z CBS i 32 dopasowane pod kątem wieku osoby zdrowe, stanowiące grupę kontrolną. W badaniu wykazano obecność istotnych różnic między wartością NLR pomiędzy PSP-RS a grupą kontrolną, z istotnie podwyższoną wartością NLR w grupie PSP-RS. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między CBS a grupą kontrolną ani między PSP-RS i CBS. To ostatnie wydaje się zrozumiałe, nawet w kontekście możliwych mieszanych przyczyn i fenotypów CBS (możliwy CBS-PSP). Tu znowu niezbyt szczęśliwe wydaje się umieszczanie w analizach CBS- świadomie autorzy używają nazwy zespołu, a nie choroby (CBD), co jakby a priori wprowadza niepewność co do rozpoznania i wyciąganych tych samym wniosków, szczególnie, że nie ma markera przyżyciowego dla CBD, a żaden z chorych nie miał badania autopsyjnego. Dodatkowo, jest to także taupatia (CBD), zatem porównanie 2 różnych schorzeń o potencjalnie podobnej patogenezie ma nieco mniejszy sens niż np. różnicowanie taupatii od synukleinopatii czy TDP-43 – patii.

Podsumowując, cykl prac przedstawionych do oceny jako osiągnięcie, mimo moich uwag metodologicznych spełnia wymagania co do innowacyjności i oryginalności podejścia do

tematu różnicowania atypowych zespołów parkinsonowskich. Moje uwagi są oczywiście prywatną opinią niejako „superrecenzenta”, bowiem prace te przeszły już przez sito recenzji i zostały przyjęte do publikacji w recenzowanych czasopismach o uznanej renomie, uzyskując w sumie za cały cykl ponad 17 punktów IF. Co ważne, są one także cytowane (sprawdziłem w bazach), co świadczy o ich oryginalności i znaczeniu dla podejmowanej tematyki. W mojej ocenie jest to wystarczający dorobek do przystąpienia do przewodu habilitacyjnego.

Ogólny dorobek dr Natalii Madetko-Alster to: łączny Impact Factor (IF) przed uzyskaniem stopnia doktora = 17,650 (4 prace z IF, 4 prace bez IF), łączny IF po uzyskaniu stopnia doktora = 99,730 (22 prace z IF, 1 praca bez IF), łączny IF prac z pierwszym lub korespondencyjnym lub ostatnim autorstwem (11 prac) = 46,247. Indeks Hirscha wg bazy Scopus wynosi 10, podobnie wg bazy Web of Science. Liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Scopus= 260, liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Web of Science=244. Całkowity IF (31 prac) = 117,38, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW)= 3000.

Jej aktywność to także obecność w postaci wystąpień oraz zgłaszanych prac i prezentacji posterowych na zjazdach zarówno krajowych jak i zagranicznych (łącznie wykłady i postery w liczbie 16) jak i 2 rozdziały w podręczniku polskojęzycznym, poświęconym dystonii.

Kandydatka odbyła także staże zagraniczne: 2 krótkie pobyty w Pradze i Munster oraz jeden dłuższy, 3 miesięczny na Uniwersytecie w Brnie. Była aktywna naukowo już od początku drogi zawodowej jako Przewodnicząca Studenckiego Koła Naukowego Neuropatofizjologii „Neuropata” przy Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Dr Natalia Madetko-Alster publikuje także w czasopismach polskojęzycznych o charakterze bardziej szkoleniowym, co wypełnia zalecenie aktywności edukacyjnej. Ta przejawia się także w prowadzeniu zajęć dla studentów na WNoZ WUM. Ma także osiągnięcie na polu popularyzacji nauki.

Była kierownikiem jednego i wykonawczynią drugiego grantu, współpracuje z licznymi jednostkami naukowymi, szczególnie polskimi m.in. Zakładem Medycyny Nuklearnej oraz Katedrą Biochemii WUM, ale także z Uniwersytetem w Brnie i Kliniką Neurologii na Uniwersytecie Karola w Pradze. Jest laureatką (czterokrotnie) nagród rektorskich.

Podsumowując, mimo uwag zgłaszanych w recenzji w stosunku do prac z cyklu publikacyjnego uważam, że całość dorobku dr Natalii Madetko-Alster jest wystarczająca do podjęcia starań o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Młody wiek kandydatki świadczy o jej pracowitości, ale z drugiej przyznanie jej stopnia naukowego, który otwiera drogę do tytułu profesora w roku zdania egzaminu specjalizacyjnego z neurologii to także zobowiązanie do dalszego rozwoju zarówno naukowego jak i zawodowego oraz związanej z tym odpowiedzialności.

W podsumowaniu, w mojej opinii jakość osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji oraz całkowitego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Natalii Madetko-Alster, spełnia wszelkie wymogi Ustawy - art. 219 - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm. - Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) i stanowi podstawę do wszczęcia dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek



Signed by /  
Podpisano przez:  
Jarosław Wojciech  
Sławek  
Date / Data:  
2024-07-15 13:10