

# **AUTOREFERAT**

**Proces zapalny i zaburzenia metaboliczne w atypowych zespołach parkinsonowskich**

**dr n. med. Natalia Katarzyna Madetko-Alster**

**Klinika Neurologii**

**Wydział Nauk o Zdrowiu**

**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

1. **DANE OSOBOWE:** Natalia Katarzyna Madetko-Alster

2. **POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z  
PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH  
UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:**

2017                    Dyplom lekarza, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im.  
Piastrów Śląskich we Wrocławiu – studia ukończone z wyróżnieniem

2017                    Lekarski Egzamin Końcowy, Centrum Egzaminów Medycznych  
w Łodzi

2020                    Stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki  
medyczne uzyskany z wyróżnieniem – Rada Dyscypliny Nauk  
Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastrów Śląskich  
we Wrocławiu

Tytuł rozprawy: Ocena zaburzeń połykania i mowy w chorobie  
Parkinsona – korelacje wybranych parametrów klinicznych,  
endoskopowych i akustycznych

Promotor: dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, prof. UMW

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Anna Krygowska-Wajs

dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska

2023                    uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie neurologii, Centrum  
Egzaminów Medycznych w Łodzi

### **3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU**

#### **PRACY ZAWODOWEJ**

- 2017-2018      lekarz stażysta, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
- 2018-2020      lekarz rezydent, Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny – szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie neurologii
- 2020-2023      lekarz rezydent, Zespół Oddziałów Neurologii, Mazowiecki Szpital Bródnowski - szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie neurologii
- 2017-2020      studia doktoranckie w Katedrze Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2020-2021      wolontariat - Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2021-obecnie      konsultacje w Poradni Parkinsonizmu i Chorób Układu Pozapiramidowego, Mazowiecki Szpital Bródnowski
- 2021- obecnie      asystent badawczo-dydaktyczny w Klinice Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, koordynator dydaktyki na Wydziale Lekarskim w Klinice Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu
- 2024-obecnie      specjalista neurolog, Zespół Oddziałów Neurologii, Mazowiecki Szpital Bródnowski

### **4. INFORMACJA O DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ I ORGANIZACYJNEJ**

- 2014-2017      Przewodnicząca Studenckiego Koła Naukowego Neuropatofizjologii „Neuropata” przy Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

- 2017-2020 Prowadzenie zajęć z neurologii ze Studentami V roku Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego i Wydziału Lekarskiego English Division na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2019 Członek Lokalnego Komitetu Organizacyjnego 17th European Congress of Clinical Neurophysiology
- 2020 - obecnie Prowadzenie zajęć z neurologii na Wydziale Nauk o Zdrowiu, kierunki: pielęgniarstwo – studia I i II st., dietetyka – studia – I i II st., ratownictwo medyczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2020 - obecnie Prowadzenie spotkań Studenckiego Koła Naukowego NEKON, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2021 - obecnie Koordynowanie dydaktyki i prowadzenie zajęć na Wydziale Lekarskim na V i VI roku w Klinice Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu, członkostwo w Radzie Pedagogicznej V roku Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2021 - 2022 Prowadzenie zajęć w ramach fakultetu dla Wydziału Lekarskiego zatytułowanego „Postępy w neurologii: choroby neurodegeneracyjne”
- 2023-obecnie Promotor pracy magisterskiej z zakresu elektroradiologii pt. „Wiedza i postawy wobec padaczki wieku dorosłego wśród społeczeństwa z uwzględnieniem studentów uczelni medycznych w Polsce” – Edyta Rzepka, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2023-obecnie Promotor pomocniczy projektu badawczego pt. „Role of gut microbiota in inflammatory process among patients with atypical parkinsonian syndromes” – lek. Dominika Przewodowska, Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2023 Członek Jury w sesji Neurology Case Report w ramach 18. edycji  
Warsaw International Medical Congress

## **5. INFORMACJA O DZIAŁANOŚCI POPULARYZUJĄCEJ NAUKĘ**

2015 Wrocławskie Dni Promocji Zdrowia, Fundacja Ochrony Zdrowia  
Psychicznego „Harmonia” – wykład "O dopalaczach - mocarny po  
mocarzu?"

2018 Spotkania Szkoleniowe Koła Przyjaciół Ludzi z Chorobą Parkinsona  
TWK-Wrocław:

1. „Zaburzenia połykania i zaburzenia mowy w chorobie Parkinsona”
2. „Nowe metody leczenia infuzyjnego choroby Parkinsona –  
apomorfina”

## **6. CZŁONKOSTWO W STOWARZYSZENIACH:**

Polskie Towarzystwo Neurologiczne

Sekcja Chorób Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych zaburzeń ruchowych

Sekcja Młodych Neurologów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Europejskie Towarzystwo Neurologiczne (Associate Member)

## 7. PRACA NAUKOWA – PODSUMOWANIE

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/korespondencyjnym/ostatnim autorstwem (11 prac) = 46,247

Indeks Hirscha wg bazy Scopus = 10

Indeks Hirscha wg bazy Web of Science = 10

Liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Scopus= 260

Liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Web of Science=244

**Calkowity IF (31 prac) = 117,38**

**Punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW)= 3000**

## 8. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT.

### 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.

Cykl prac – „Proces zapalny i zaburzenia metaboliczne

w atypowych zespołach parkinsonowskich ”

	Tytuł, autorzy pracy	Punktacja
1.	<b>Madetko-Alster N</b> , Alster P, Bartošová T, Klempíř J, Migda B, Przewodowska D, Migda A, Friedman A. Could hyperlipidemia be a risk factor for corticobasal syndrome? - a pilot study. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2023;57(2):177-182. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0078. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36519660.	<b>IF 2,9; MNiSW 140</b>
2.	<b>Madetko-Alster N</b> , Otto-Ślusarczyk, D, Struga M, Kutylowski M, Drzewińska A, Duszyńska-Wąs K, Migda B, Alster P. Glucose Metabolism and Cognitive Decline in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Preliminary Study. <i>J. Clin. Med.</i> 2024, 13, x.	<b>IF 3,9; MNiSW 140</b>
3.	<b>Madetko-Alster N</b> , Otto-Ślusarczyk D, Wiercińska-Drapała A, Kozirowski D, Szlufik S, Samborska-Ćwik J, Struga M, Friedman A, Alster P. Clinical Phenotypes of Progressive Supranuclear Palsy-The Differences in Interleukin Patterns. <i>Int J Mol Sci.</i> 2023 Oct 13;24(20):15135. doi: 10.3390/ijms242015135. PMID: 37894815; PMCID: PMC10606588.	<b>IF 5,6; MNiSW 140</b>
4.	<b>Madetko N</b> , Migda B, Alster P, Turski P, Kozirowski D, Friedman A. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio may reflect differences in PD and MSA-P neuroinflammation patterns. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2022;56(2):148-155. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0014. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35118638.	<b>IF 2,9; MNiSW 100</b>
5.	Alster P, <b>Madetko N</b> , Friedman A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at boundaries of Progressive Supranuclear Palsy Syndrome (PSPS) and Corticobasal Syndrome (CBS). <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2021;55(1):97-101. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0097. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33315235.	<b>IF 2,223 MNiSW 100</b>
	<b>Sumaryczna punktacja</b>	<b>IF= 17,523, MNiSW= 620 pkt.</b>

### **8.1. Wprowadzenie, cel badań:**

Atypowe zespoły parkinsonowskie (APS) stanowią grupę chorób zwyrodnieniowych o zróżnicowanej neuropatologii. Do parkinsonizmów atypowych zalicza się zanik wieloukładowy (MSA) będący, podobnie jak choroba Parkinsona (PD), alfa-synukleinopatią, oraz postępujące porażenie nadjądrowe (PSP) i zespół korowo-podstawny (CBS), będące najczęściej manifestacją czteropowtórzeniowej tauopatii. Najbardziej zmienną pod kątem podłoża neuropatologicznego jednostką chorobową zaliczaną do grupy parkinsonizmów atypowych jest CBS, często kojarzony ze zwyrodnieniem korowo-podstawnym (CBD). Jednakże podobna manifestacja kliniczna może być obserwowana m.in. na podłożu patologii alzheimerowskiej, FTLTD-TDP, choroby z ciałami Lewy'ego, choroby Creutzfeldt'a-Jakob'a, czy też na podłożu naczyniowym. Obraz kliniczny APS obejmuje cechy zespołu parkinsonowskiego, tj. bradykinezę, sztywność mięśniową, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia odruchów posturalnych, a także objawy dodatkowe, niecharakterystyczne dla PD, takie jak nasilona dysautonomia, zaburzenia funkcji wykonawczych, zaburzenia poznawcze, wczesne zaburzenia równowagi i upadki, cechy uszkodzenia struktur korowych, wzmożone napięcie mięśniowe szczególnie w zakresie mięśni osiowych, słaba odpowiedź na lewodopę czy też szybki postęp choroby prowadzący w stosunkowo krótkim czasie do znacznej niesprawności i zgonu.

Niejednoznaczny obraz kliniczny APS i nakładające się, szczególnie w początkowych latach choroby objawy stanowią duże wyzwanie w diagnostyce różnicowej, a tym samym doborze adekwatnego postępowania terapeutycznego. Zbliżona manifestacja kliniczna może powodować znaczne trudności podczas próby postawienia rozpoznania przyżyciowo, tj. bez weryfikacji histopatologicznej, szczególnie w przypadku różnicowania pomiędzy PD, MSA a PSP w wariantcie parkinsonowskim (PSP-P), czy też pomiędzy PSP a CBS.

Dodatkowo, mimo wieloletnich badań, nadal nie określono jednoznacznie mechanizmu odpowiedzialnego za postępującą neurodegenerację. Spośród wielu teorii obecnych w literaturze, hipoteza o dominującej roli przewlekłego stanu zapalnego wydaje się najlepiej udokumentowana.

APS stanowią wyzwanie również w zakresie terapeutycznym. Aktualnie, pomimo licznych badań nad możliwościami leczenia przyczynowego, rekomendowane postępowanie pozostaje leczeniem objawowym o ograniczonej skuteczności.

Trudności diagnostyczne oraz niezadowalające efekty aktualnie dostępnych metod leczenia skłaniają do poszukiwania nowych metod różnicowania i postępowania terapeutycznego nakierowanego na zredukowanie nasilenia lub spowolnienie progresji choroby.

Głównymi przesłankami do realizacji opisanego poniżej cyklu prac były:

- weryfikacja możliwości wykorzystania parametrów stanu zapalnego w diagnostyce różnicowej atypowych zespołów parkinsonowskich
- ocena wpływu potencjalnie modyfikowalnych zaburzeń metabolicznych na występowanie i przebieg kliniczny atypowych parkinsonizmów

## **8.2. Omówienie poszczególnych prac:**

**I praca:** Madetko-Alster N [aut.koresp.], Alster P, Bartošová T, Klempíř J, Migda B, Przewodowska D, Migda A, Friedman A. Could hyperlipidemia be a risk factor for corticobasal syndrome? - a pilot study. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(2):177-182. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0078. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36519660.

Przesłanką do zrealizowania pracy były doniesienia literaturowe sugerujące potencjalne znaczenie patologii naczyniowej w patogenezie zespołu korowo-podstawnego. Celem pracy była ocena, czy u pacjentów spełniających kryteria kliniczne rozpoznania CBS częściej niż u chorych z PSP w wariacie Richardsona-Steel'a (PSP-RS) występują zaburzenia gospodarki lipidowej – znanego naczyniowego czynnika ryzyka. Do badania włączono 70 chorych – 51 z rozpoznaniem klinicznym PSP-RS (19 kobiet i 32 mężczyzn) w wieku od 62 do 83 lat oraz 19

chorych z rozpoznaniem klinicznym CBS (18 kobiet, 1 mężczyzna) w wieku od 57 do 87 lat. We wszystkich przypadkach czas choroby wynosił od 3 do 6 lat. Z badania wykluczono pacjentów z wodogłowiem, po przebytych udarze mózgu, z nasilonymi zmianami naczyniopochodnymi stwierdzanymi w OUN za pomocą rezonansu magnetycznego, z hiperlipidemią w wywiadzie, stosujących leki mogące wpływać na gospodarkę lipidową, ze zmianami nowotworowymi OUN, chorych z cukrzycą, otyłych i palących tytoń. Analizowano dane dotyczące profilu lipidowego, nadciśnienia tętniczego oraz dane uzyskane przy pomocy ankiety dotyczącej nawyków żywieniowych chorych.

Wykazano, że nadciśnienie tętnicze definiowane jako wartości  $>140/90$  mmHg występowało częściej w populacji chorych w CBS. W grupie CBS obserwowano także istotnie wyższe stężenie całkowitego cholesterolu w porównaniu z pacjentami z PSP-RS (213 vs 179 mg%,  $p = 0.0039$ ). Na podstawie ankiety żywieniowej wykazano, że chorzy z PSP-RS spożywali posiłki o wyższej kaloryczności niż grupa z CBS, co przynajmniej częściowo może tłumaczyć różnicę płci występującą między analizowanymi grupami – w populacji z CBS dominowały kobiety.

Badanie ma kilka ograniczeń – brak neuropatologicznej weryfikacji rozpoznania (jednakże u żadnego z uczestników badania nie doszło do zgonu), przesiewowa metoda oceny gospodarki lipidowej oraz dysproporcja płci między badanymi grupami (brak możliwości dopasowania pod kątem płci związany jest z rzadkością występowania ww. jednostek chorobowych).

Wyniki uzyskane w pracy sugerują obecność związku między występowaniem CBS a zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz mogą stanowić potwierdzenie hipotezy o naczyniowym podłożu CBS.

Badanie przeprowadzono we współpracy z Kliniką Neurologii Uniwersytetu Karola w Pradze.

**II praca: Madetko-Alster N [aut.koresp.], Otto-Ślusarczyk, D, Struga M, Kutylowski M, Drzewińska A, Duszyńska-Wąs K, Migda B, Alster P. Glucose Metabolism and Cognitive Decline in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Preliminary Study. J. Clin. Med. 2024, 13, x.**

W wielu publikacjach analizowano korelacje pomiędzy chorobą Alzheimera a cukrzycą; niewiele jednak wiadomo na temat zaburzeń poznawczych w przebiegu atypowych zespołów parkinsonowskich u chorych z zaburzeniami metabolizmu glukozy. Celem badania była ocena związku między deterioracją poznawczą a nieprawidłową gospodarką węglowodanową u pacjentów z PSP i CBS.

Do badania włączono łącznie 22 chorych z PSP i CBS, czas trwania choroby we wszystkich przypadkach wynosił od 3 do 6 lat. Wszyscy pacjenci charakteryzowali się podobnym stopniem wykształcenia (od 12 do 15 lat edukacji). Przeprowadzono oznaczenia stężeń hemoglobiny glikowanej (HbA1c), glikemii na czczo, poziomu c-peptydu, obecności mikroalbuminurii oraz przeprowadzono doustny test obciążenia glukozą (OGTT). Na podstawie uzyskanych wartości obliczono zmienność glikemii, średnią glikemię, odchylenie standardowe glikemii i współczynnik zmienności glikemii (%CV). Uczestnicy badania zostali poddani ocenie psychologicznej przy pomocy skal Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE) oraz Frontal Assessment Battery (FAB). Wszystkim uczestnikom badania wykonano badanie MR mózgowia w aparacie o mocy 3 tesli z następującą oceną nasilenia zaniku przyśrodkowych części płatów skroniowych przy pomocy skali Medial Temporal Atrophy Visual Rating Scale (MTA).

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. Praca wskazuje na konieczność prowadzenia interdyscyplinarnej opieki nad pacjentami z PSP/CBS celem optymalizacji leczenia i potencjalnego spowolnienia tempa deterioracji poznawczej w tej

grupie chorych. Jak dotąd, jest to pierwsza publikacja oceniająca znaczenie zmienności glikemii w przebiegu atypowych zespołów parkinsonowskich.

**III praca: Madetko-Alster N [aut.koresp.], Otto-Ślusarczyk D, Wiercińska-Drapała A, Kozirowski D, Szlufik S, Samborska-Ćwik J, Struga M, Friedman A, Alster P. Clinical Phenotypes of Progressive Supranuclear Palsy-The Differences in Interleukin Patterns. Int J Mol Sci. 2023 Oct 13;24(20):15135. doi: 10.3390/ijms242015135. PMID: 37894815; PMCID: PMC10606588.**

Dane literaturowe wskazują na istotną rolę stanu zapalnego w patogenezie postępującego porażenia nadjądrowego. Aktualnie obowiązujące kryteria rozpoznania wyróżniają 8 fenotypów choroby; jak dotąd nie określono jednoznacznie mechanizmów odpowiedzialnych za tak zróżnicowany obraz kliniczny. Około 50% przypadków stanowi postać PSP-RS, a kolejne 30% przypadków PSP w wariacie parkinsonowskim. Publikacja opisuje różnice w profilu cytokinowym dwóch najczęstszych fenotypów klinicznych PSP, tj. wariantów RS i P.

Do badania włączono łącznie 36 osób – 12 pacjentów z PSP-P, 12 z PSP-RS oraz 12 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Czas trwania choroby u pacjentów z PSP wynosił od 3 do 6 lat. Za pomocą oznaczeń biochemicznych oceniano stężenia interleukiny 1 beta (IL-1 $\beta$ ) 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). Z uwagi na brak możliwości weryfikacji neuropatologicznej rozpoznania (u żadnego z uczestników badania nie doszło do zgonu), jako ekwiwalent oceny histopatologicznej potwierdzające rozpoznanie tauopatii zastosowano ocenę stężenia białka tau w PMR. W obu podgrupach PSP uzyskano istotnie wyższe stężenie białka tau w PMR w porównaniu z grupą kontrolną. Najniższe stężenia interleukin w surowicy i PMR obserwowano w podgrupie PSP-RS; pacjenci z rozpoznaniem PSP-P oraz grupa kontrolna wykazywały istotnie wyższe stężenia cytokin prozapalnych w PMR i surowicy. W podgrupie PSP-RS wykazano istotną statystycznie korelację między stężeniem IL-6 w surowicy a poziomem PLR, co może

sugerować większe znaczenie tego parametru w kontekście oceny nasilenia procesów zapalnych w przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych. Uzyskane wyniki dowodzą istnienia odrębnych profili cytokinowych występujących w przebiegu dwóch najczęstszych fenotypów klinicznych PSP; mogą sugerować także neuroprotekcijną rolę podwyższonej aktywności zapalnej – obserwowano wyższe stężenia cytokin prozapalnych w grupie kontrolnej i podgrupie PSP-P, tj. fenotypie o korzystniejszym przebiegu klinicznym.

W pracy przedstawiono hipotezę, że u pacjentów z PSP-RS, tj. fenotypem charakteryzującym się bardzo szybką deterioracją, największa aktywność zapalna występuje w początkowym okresie choroby i inicjuje szybko postępującą neurodegenerację. W przypadku PSP-P aktywność zapalna może mieć raczej stabilne, nieco mniejsze nasilenie, przez co może powodować powolniejsze postępowanie procesu zwyrodnieniowego, a przez to korzystniejszy przebieg kliniczny. Z uwagi na podobny czas trwania choroby u analizowanych pacjentów, powyższa teoria mogłaby tłumaczyć otrzymane wyniki – na tym etapie u chorych z PSP-RS aktywność zapalna powinna być znikoma, dominuje proces neurozwyrodnieniowy. W przypadku PSP-P założono, że aktywność zapalna może mieć bardziej stabilny charakter i tym samym wydłużony w porównaniu z PSP-RS czas trwania. Alternatywnym wyjaśnieniem otrzymanych wyników jest przedstawiona w pracy hipoteza dotycząca neuroprotekcijnego działania zwiększonej aktywności zapalnej, co mogłoby wyjaśniać obecność najwyższych stężeń IL-1 $\beta$  w PMR uzyskanym od grupy kontrolnej.

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.

**IV praca: Madetko N [aut.koresp.], Migda B, Alster P, Turski P, Koziorowski D, Friedman A. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio may reflect differences in PD and MSA-P neuroinflammation patterns. Neurol Neurochir Pol. 2022;56(2):148-155. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0014. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35118638.**

Praca przedstawia ocenę przydatności zastosowania niespecyficznych 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. U żadnego z uczestników badania nie stwierdzono występowania czynników (np. chorobowych, polekowych) mogących wpływać na morfologię krwi obwodowej lub stan zapalny. Oceniane parametry obliczono na podstawie morfologii krwi obwodowej. Pacjenci z PD charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami współczynników NLR i PLR w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0.05$ ). W grupie MSA-P, tylko NLR był istotnie wyższy w porównaniu ze zdrową kontrolą ( $p < 0.05$ ), co więcej, wykazano pozytywną korelację wartości tego współczynnika z czasem trwania choroby ( $R_s = 0.5$ ,  $p < 0.05$ ). 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. Praca uzyskała najwyższy współczynnik Immediacy Index (II) spośród manuskryptów opublikowanych w Neurologii i Neurochirurgii Polskiej w roku 2022 [Wszolek ZK, Stolarczyk Ł, Sławek J. Latest bibliometrics of Polish Journal of Neurology and Neurosurgery. Neurol Neurochir Pol. 2023;57(4):329-331. doi: 10.5603/pjnns.97095. PMID: 37655647.]. Przedstawione w publikacji wyniki były częścią

metaanalizy Samaneh Hosseini i wsp. [Hosseini S, Shafiabadi N, Khanzadeh M, Ghaedi A, Ghorbanzadeh R, Azarhomayoun A, Bazrgar A, Pezeshki J, Bazrafshan H, Khanzadeh S. Neutrophil to lymphocyte ratio in parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2023 Sep 21;23(1):333. doi: 10.1186/s12883-023-03380-7. PMID: 37735638; PMCID: PMC10512499]. Uzyskano wyniki zbieżne z innymi badaniami podejmującymi tematykę NLR w chorobie Parkinsona, metaanaliza nie objęła jednak tego zagadnienia w kontekście zaniku wieloukładowego.

**V praca: Alster P, Madetko N, Friedman A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at boundaries of Progressive Supranuclear Palsy Syndrome (PSPS) and Corticobasal Syndrome (CBS). Neurol Neurochir Pol. 2021;55(1):97-101. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0097. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33315235.**

W publikacji przedstawiono 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. Czas trwania choroby w podgrupach PSP-RS i CBS wahał się od 2 do 6 lat. U żadnego z uczestników badania nie stwierdzono występowania czynników (np. chorobowych, polekowych) mogących wpływać na morfologię krwi obwodowej lub stan zapalny. Analizowany parametr obliczono na podstawie morfologii krwi obwodowej. Analiza statystyczna wykazała obecność istotnych różnic między wartością NLR pomiędzy PSP-RS a grupą kontrolną ( $p = 0.006413$ ), 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. Wyniki opisane w publikacji sugerują obecność procesu zapalnego w przebiegu PSP i CBS i wskazują na obecność różnic w stanie zapalnym w przebiegu poszczególnych jednostek

chorobowych. Jest to pierwsza praca opisująca zastosowanie NLR w ocenie stanu zapalnego w przebiegu CBS.

### **8.3. Wnioski**

Przedstawione powyżej prace dowodzą istotnej roli stanu zapalnego w patogenezie atypowych zespołów parkinsonowskich. Uzyskane wyniki wskazują na istnienie różnic we wzorcach stanu zapalnego w przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych i fenotypów klinicznych, co może mieć zastosowanie w diagnostyce różnicowej prowadzonej przyżyciowo. Przetawione powyżej prace dowodzą znaczenia stanu zapalnego dla przebiegu objawów chorobowych oraz wskazują kierunek dalszych badań nad możliwościami terapeutycznymi związanymi z modulacją stanu zapalnego w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych.

Podsumowując, publikacje włączone do cyklu habilitacyjnego dowodzą, że:

- PSP-RS i PSP-P różnią się profilem cytokinowym – w PSP-P występują istotnie wyższe stężenia cytokin prozapalnych w PMR i surowicy w porównaniu z wariantem RS, natomiast stężenia cytokin prozapalnych są niższe w PSP-RS niż u osób zdrowych, co może sugerować neuroprotekcijną rolę stanu zapalnego lub zróżnicowany wzorzec procesu zapalnego w OUN odrębny dla każdego fenotypu.
- wskaźnik PLR może mieć większe znaczenie w kontekście oceny nasilenia procesów zapalnych w przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych.
- obwodowe markery stanu zapalnego, tj współczynniki NLR i PLR są istotnie podwyższone w przebiegu PD, natomiast w przypadku MSA-P tylko NLR był istotnie wyższy w porównaniu ze zdrową kontrolą. Uzyskane wyniki, mimo zastosowania niespecyficznych parametrów, sugerują istnienie odrębności w przebiegu procesów zapalnych obserwowanych w analizowanych alfasynukleinopatiach.

- wykazano istotny wzrost wartości NLR u pacjentów z PSP-RS w porównaniu ze zdrową kontrolą, powyższych różnic nie obserwowano porównując grupę PSP-RS z CBS oraz CBS z grupą kontrolą. Uzyskane wyniki potwierdzają obecność procesu zapalnego w przebiegu PSP i CBS oraz sugerują różnice w tym procesie specyficzne dla poszczególnych jednostek chorobowych.

Nadal niejasnym pozostaje, czy obecny w przebiegu atypowych zespołów parkinsonowskich stan zapalny jest przyczyną, czy też skutkiem przewlekle postępującej neurodegeneracji. Powyższy problem wymaga dalszych badań.

Uzyskane wyniki opublikowane w pracach wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego podkreślają istotną rolę modyfikowalnych, metabolicznych czynników ryzyka w rozwoju i progresji objawów atypowych zespołów parkinsonowskich. Przedstawione publikacje podkreślają wagę interdyscyplinarnej, holistycznej opieki uwzględniającej leczenie znanych zaburzeń metabolicznych mogących nasilać lub przyspieszać postępującą w przebiegu atypowych parkinsonizmów deteriorację stanu neurologicznego, w szczególności zdolności poznawczych.

Wykazano, że:

- pacjenci z CBS częściej niż chorzy z PSP-RS są obciążeni nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią; uzyskane wyniki potwierdzają hipotezę o naczyniowym podłożu CBS
- 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

Wobec obecnego braku metod leczenia przyczynowego i niewielkiej skuteczności terapii objawowej, powyższe doniesienia stanowią istotną wskazówkę dotyczącą metod optymalizacji opieki nad chorymi z APS.

## 9. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

### 9.1. Seria prac dotycząca zastosowania metod obrazowania w diagnostyce atypowych parkinsonizmów:

1. Alster P, Dunalska A, Migda B, **Madetko N [aut. koresp.]**, Królicki L. The Rate of Decrease in Brain Perfusion in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome May Be Impacted by Glycemic Variability-A Pilot Study. *Front Neurol.* 2021 Nov 8;12:767480. doi: 10.3389/fneur.2021.767480. PMID: 34819913; PMCID: PMC8606811.

**IF = 4,086 MNiSW = 100**

2. Alster P, Migda B, **Madetko N**, Duszyńska-Wąs K, Drzewińska A, Charzyńska I, Starczyński M, Szepelska A, Królicki L, Friedman A. The Role of Frontal Assessment Battery and Frontal Lobe Single-Photon Emission Computed Tomography in the Differential Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy Variants and Corticobasal Syndrome-A Pilot Study. *Front Neurol.* 2021 Feb 4;12:630153. doi: 10.3389/fneur.2021.630153. PMID: 33613435; PMCID: PMC7891101.

**IF=4,086 MNiSW=100**

3. Alster P, Nieciecki M, Migda B, Kutylowski M, **Madetko N**, Duszyńska-Wąs K, Charzyńska I, Koziorowski D, Królicki L, Friedman A. The Strengths and Obstacles in the Differential Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant (PSP-P) and Multiple System Atrophy (MSA) Using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 2;12(2):385. doi:

10.3390/diagnostics12020385. PMID: 35204476; PMCID: PMC8871165.

**IF=3,6 MNiSW=70**

4. Alster P, **Madetko N**, Migda B, Nieciecki M, Kutylowski M, Królicki L, Friedman A. The Significance of Asymmetry in the Assessment of Brain Perfusion in Atypical Tauopathic Parkinsonian Syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 9;12(7):1671. doi: 10.3390/diagnostics12071671. PMID: 35885575; PMCID: PMC9317015.

**IF=3,6 MNiSW=70**

5. Alster P, **Madetko-Alster N**, Migda B, Nieciecki M, Koziorowski D, Królicki L. The Assessment of Subregions in the Frontal Lobe May Be Feasible in the Differential Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant (PSP-P) and Multiple System Atrophy (MSA). *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 7;12(10):2421. doi: 10.3390/diagnostics12102421. PMID: 36292111; PMCID: PMC9600948.

**IF=3,6 MNiSW=70**

6. **Madetko N [aut. koresp.]**, Alster P, Kutylowski M, Migda B, Nieciecki M, Koziorowski D, Królicki L. Is MRPI 2.0 More Useful than MRPI and M/P Ratio in Differential Diagnosis of PSP-P with Other Atypical Parkinsonisms? *J Clin Med*. 2022 May 10;11(10):2701. doi: 10.3390/jcm11102701. PMID: 35628828; PMCID: PMC9147601.

**IF=3,9 MNiSW=140**

7. **Madetko-Alster N [aut. koresp.]**, Alster P, Migda B, Nieciecki M, Koziorowski D, Królicki L. The Use of Cerebellar Hypoperfusion Assessment in the Differential Diagnosis of Multiple System Atrophy with Parkinsonism and Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 2;12(12):3022. doi: 10.3390/diagnostics12123022. PMID: 36553028; PMCID: PMC9776891.

**IF=3,6 MNiSW=70**

8. Kutylowski M, Alster P, **Madetko-Alster N**, Migda AM, Królicki L, Migda B. The Role of the Evans Index and the Maximal Width of the Frontal Horns of the Lateral Ventricles in the Diagnostic Imaging of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple-System Atrophy. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 20;13(16):2711. doi: 10.3390/diagnostics13162711. PMID: 37627970; PMCID: PMC10453144.

**IF=3,6 MNiSW=70**

Seria prac dotyczy zastosowania obrazowania metodą rezonansu magnetycznego oraz perfuzji SPECT HMPAO w diagnostyce różnicowej atypowych zespołów parkinsonowskich.

W pierwszej z prac opisano wpływ zmienności glikemii na spadek perfuzji w rejonie hipokampa u pacjentów z PSP/CBS, co zinterpretowano jako czynnik mogący pogarszać funkcjonowanie poznawcze w tej grupie chorych. Powyższą hipotezę dotyczącą negatywnego wpływu zaburzeń metabolizmu glikemii na zdolności poznawcze w populacji pacjentów z PSP i CBS potwierdzono w opublikowanej później pracy, która została włączona do cyklu habilitacyjnego.

W drugiej pracy opisano zastosowanie oceny neuropsychologicznej przy pomocy testu FAB połączonej z oceną perfuzji SPECT HMPAO w diagnostyce różnicowej PSP-RS, PSP-P i CBS. Wykazano istotne znaczenie oceny neuropsychologicznej w różnicowaniu podtypów PSP, nie stwierdzono natomiast przewagi zastosowania połączenia wyników testu FAB z oceną perfuzji w diagnostyce różnicowej analizowanych parkinsonizmów.

W kolejnej pracy przedstawiono zastosowanie SPECT HMPAO, rezonansu magnetycznego i przesiewowej oceny funkcji poznawczych w diagnostyce różnicowej PSP-P i MSA-P. Wykazano przydatność oceny stosunku objętości śródmózgowia do mostu (M/P ratio) jak i jego pochodnych tj. Magnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI), oceny spadku objętości śródmózgowia oraz hipoperfuzji płatów czołowych. Przesiewowe testy psychologiczne nie były przydatne w różnicowaniu PSP-P i MSA-P.

W czwartej pracy ocenie poddano asymetrię perfuzji jako narzędzie różnicujące CBS, PSP-RS i PSP-P. Wykazano istotną asymetrię perfuzji w zakresie ciał migdałowatych u chorych z CBS, umożliwiającą różnicowanie z PSP-RS, ale nie z PSP-P. Jest to pierwsza praca poruszająca zagadnienie analizy asymetrii perfuzji w diagnostyce różnicowej CBS.

Piąta praca opisuje zastosowanie oceny perfuzji regionów płatów czołowych w diagnostyce różnicowej PSP-P i MSA-P. Do badania włączono łącznie 35 chorych (21 z MSA-P, 14 z PSP-P). Wykazano, że hipoperfuzja prawego środkowego zakrętu płata czołowego była najbardziej charakterystyczna dla PSP-P.

W kolejnej pracy analizie poddano przydatność parametrów radiologicznych oceniających śródmózgowie, tj. współczynnik M/P (śródmózgowie/most), MRPI, MPRI 2.0., w diagnostyce różnicowej PSP, CBS i MSA-P. Do badania włączono

75 chorych (19 z PSP-RS, 16 z PSP-P, 19 z CBS, 21 z MSA-P) oraz 16 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Wszystkim uczestnikom badania wykonano MR mózgowia w aparacie o mocy 3 tesli. Wykazano, że jedynie współczynnik P/M oraz MRPI różnicują PSP-P i MSA-P; co ciekawe współczynnik MRPI 2.0. nie pozwalał na różnicowanie tych zespołów klinicznych.

W siódmej pracy opisano zastosowanie SPECT HMPAO w diagnostyce różnicowej PSP-P i MSA-P poprzez analizę hipoperfuzji niewielkich rejonów mózdzku. Do badania włączono 31 chorych (20 z MSA-P i 11 z PSP-P). Najistotniejsze różnice między grupami obserwowano w zakresie perfuzji przedniego płacika czworokątnego (H IV i V) po stronie lewej – wykazano znaczny spadek perfuzji tego regionu u chorych z MSA-P.

W ostatniej pracy oceniano badania MR mózgowia 27 chorych – 19 z PSP i 8 z MSA. Dokonano pomiarów maksymalnej szerokości rogów przednich oraz wskaźnika Evansa. Wykazano, że te stosunkowo proste metody pomiarów mogą być przydatne w przyżyciowej diagnostyce różnicowej – chorzy z PSP uzyskiwali wyższe wartości obydwu parametrów.

## 9.2. Seria prac poglądowych dotyczących zaburzeń zapalnych i mechanizmów neurodegeneracji w zespołach parkinsonowskich:

1. \* **Madetko N [aut.koresp.]**, Marzec W, Kowalska A, Przewodowska D, Alster P, Koziorowski D. Anti-IgLON5 Disease - The Current State of Knowledge and Further Perspectives. *Front Immunol.* 2022 Mar 1;13:852215. doi: 10.3389/fimmu.2022.852215. PMID: 35300333; PMCID: PMC8921982.

**IF=7,3 MNiSW=140**

\* Praca napisana pod moją opieką z udziałem Studentów z Studenckiego Koła Naukowego NEKON przy Klinice Neurologii WNoZ WUM

2. Leńska-Mieciek M, **Madetko-Alster N**, Alster P, Królicki L, Fiszer U, Koziorowski D. Inflammation in multiple system atrophy. *Front Immunol.* 2023 Jun 22;14:1214677. doi: 10.3389/fimmu.2023.1214677. PMID: 37426656; PMCID: PMC10327640.

**IF=7,3 MNiSW=140**

3. Koziorowski D, Figura M, Milanowski ŁM, Szlufik S, Alster P, **Madetko N**, Friedman A. Mechanisms of Neurodegeneration in Various Forms of Parkinsonism- Similarities and Differences. *Cells.* 2021 Mar 16;10(3):656. doi: 10.3390/cells10030656. PMID: 33809527; PMCID: PMC7999195.

**IF=7,666 MNiSW=140**

W pierwszej pracy przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą choroby z przeciwciałami anti-IgLON5, ze szczególnym uwzględnieniem patomechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie objawów, przebiegu klinicznego, diagnostyki różnicowej oraz

opisywanych w literaturze metod leczenia. Na podstawie danych literaturowych zasugerowano immunoterapię z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez oraz rytuksymabu jako potencjalnie najskuteczniejszą obecnie dostępną metodę terapii.

W drugiej pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat roli stanu zapalnego w patogenezie zaniku wieloukładowego. Opisano mechanizmy zapalne związane z neurodegeneracją oraz markery mogące mieć potencjalne zastosowanie w diagnostyce różnicowej. Publikacja przedstawia także współczesne dane dotyczące potencjalnej skuteczności immunoterapii w tej grupie chorych.

Ostatnia praca przedstawia opis różnych patomechanizmów prowadzących do neurodegeneracji i klinicznych objawów parkinsonizmu. W publikacji zawarto dane dotyczące roli czynników genetycznych, proteinopatii, zaburzeń funkcji mitochondriów, stresu oksydacyjnego, roli stanu zapalnego w układzie nerwowym, wpływu czynników toksycznych oraz urazów. Stwierdzono, że pomimo różnorodnych mechanizmów prowadzących do procesu neurozwyrodnieniowego, obraz kliniczny przedstawia się podobnie niezależnie od czynnika wywołującego. Jednakże, różnicowanie przyczyn prowadzących do postępującej neurodegeneracji może mieć szczególne znaczenie w przypadku przyszłego wdrażania zindywidualizowanej i dopasowanej do mechanizmu inicjującego proces zwyrodnienia terapii.

### **9.3 Pozostałe prace po obronie pracy doktorskiej:**

1. Brzecka A, Madetko N, Nikolenko VN, Ashraf GM, Ejma M, Leszek J, Daroszewski C, Sarul K, Mikhaleva LM, Somasundaram SG, Kirkland CE, Bachurin SO, Aliev G. Sleep Disturbances and Cognitive Impairment in the Course of Type 2 Diabetes-A Possible Link. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(1):78-91. doi:

10.2174/1570159X18666200309101750. PMID: 32148197; PMCID: PMC7903492.

**IF=7,708 MNiSW=140**

2. \* Przewodowska D, Marzec W, **Madetko N**. Novel Therapies for Parkinsonian Syndromes-Recent Progress and Future Perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2021 Aug 26;14:720220. doi: 10.3389/fnmol.2021.720220. PMID: 34512258; PMCID: PMC8427499.

**IF=6,261 MNiSW=140**

\* Praca napisana pod moją opieką z udziałem Studentów z Studenckiego Koła Naukowego NEKON przy Klinice Neurologii WNoZ WUM

3. \* Krzosek P, **Madetko N**, Migda A, Migda B, Jaguś D, Alster P. Differential Diagnosis of Rare Subtypes of Progressive Supranuclear Palsy and PSP-Like Syndromes-Infrequent Manifestations of the Most Common Form of Atypical Parkinsonism. *Front Aging Neurosci*. 2022 Feb 9;14:804385. doi: 10.3389/fnagi.2022.804385. PMID: 35221993; PMCID: PMC8864174.

**IF=4,8 MNiSW=100**

\* Praca napisana pod moją opieką z udziałem Studentów z Studenckiego Koła Naukowego NEKON przy Klinice Neurologii WNoZ WUM

4. Ejma M, **Madetko N**, Brzecka A, Alster P, Budrewicz S, Koszewicz M, Misiuk-Hojło M, Tomilova IK, Somasundaram SG, Kirkland CE. The Role of Stem Cells in the Therapy of Stroke. *Curr Neuropharmacol*. 2022 Mar 4;20(3):630-647. doi: 10.2174/1570159X19666210806163352. PMID: 34365923; PMCID: PMC9608230.

**IF=5,3 MNiSW=140**

5. Alster P, **Madetko-Alster N [aut.koresp.]**, Otto-Ślusarczyk D, Migda A, Migda B, Struga M, Friedman A. Role of orexin in pathogenesis of neurodegenerative parkinsonisms. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(4):335-343. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0044. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37461841.

**IF=2,9 MNiSW=140**

6. Alster P, **Madetko-Alster N [aut.koresp.]**, Migda A, Migda B, Kutylowski M, Królicki L, Friedman A. Sleep disturbances in progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) and corticobasal syndrome (CBS). *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(3):229-234. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0019. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36928793.

**IF=2,9 MNiSW=140**

7. Alster P, **Madetko N**, Koziorowski D. Rola ultrasonografii przezczaszkowej w diagnostyce i różnicowaniu atypowych parkinsonizmów na przykładzie postępującego porażenia nadjądrowego. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2022;18(1):21-25

**MNiSW=40**

#### **9.4. Rozprawa doktorska:**

Rozprawę doktorską „Ocena zaburzeń połykania i mowy w chorobie Parkinsona – korelacje wybranych parametrów klinicznych, endoskopowych i akustycznych” opublikowano w formie 123 stron monografii. Praca stanowi próbę wykazania zależności między zaburzeniami połykania a nieprawidłowościami mowy ocenianymi za pomocą analizy

akustycznej. Celem pracy było określenie rozpowszechnienia i nasilenia dysfagii i dyzartrii w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona, ocena występowania zależności między nasileniem zaburzeń mowy i połykania, stwierdzenie, czy występowanie zaburzeń połykania i mowy koreluje z nasileniem objawów klinicznych choroby, określenie przydatności analizy akustycznej mowy do przesiewowej oceny zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń połykania, stwierdzenie, jakie parametry akustyczne mowy korelują z ryzykiem dysfagii.

Badaniem objęto 40 pacjentów w wieku od 36 do 82 lat spełniających kryteria rozpoznania choroby Parkinsona. W badanej populacji przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne, w fazie „on” dokonano oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona w skali UPDRS, Hoehn-Yahra, Schwab and England Activities of Daily Living Scale.

Przeprowadzono badania ankietowe z wykorzystaniem kwestionariuszy: SDQ - Swallowing Disturbance Questionnaire, Munich Dysphagia Test-Parkinsons Disease (MDT-PD), Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWAL-QOL). Przeprowadzono analizę akustyczną mowy na podstawie nagrania mowy zarejestrowanego w pomieszczeniu o poziomie hałasu ok. 30 dB. Analiza materiału dźwiękowego została przeprowadzona za pomocą programu komputerowego DiagnoScope Specjalista. Wykonano endoskopową ocenę połykania metodą FEES (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) za pomocą endoskopu CMOS Video Rhino-Laryngoscope, 2.9 mm KIT firmy KARL STORZ. Nagranie mowy w celu przeprowadzenia analizy akustycznej oraz badanie endoskopowe wykonywano w fazie „on” osiąganą przez najlepszą możliwą farmakoterapię doustną.

W zbadanej grupie chorych nieprawidłowości fazy ustno-gardłowej połykania oceniane metodą endoskopową były obecne u 92,5% badanych. Subiektywne występowanie dysfagii zgłosiło 7,5 % badanych. Nasilone zaburzenia charakteryzujące się dużym zaleganiem treści pokarmowej w okolicy krtani, spowolnieniem pasażu i brakiem odruchów obronnych stwierdzono u 35% chorych. W fazie gardłowej połykania charakterystyczne było znaczne

nasilenie zalegania treści pokarmowej w okolicy nagłośni, niemal zawsze co najmniej równe, a u przeważającej liczby chorych (67,5%) o większym nasileniu niż w zachyłkach gruszkowatych. Często zaleganie śliny i treści pokarmowej w okolicy krtani nie wywoływało odruchowego połykania ani też obronnego kaszlu, co wskazuje na istnienie zaburzeń somatosensorycznych. W przygotowanym do wykrywania dysfagii w chorobie Parkinsona kwestionariuszu MDT-PD obecność zaburzeń wykazano u 62,5% chorych, a w kwestionariuszu SDQ u 35% pacjentów. Wykazano częstsze występowanie dysfagii u chorych z fenotypem PIGD oraz większe nasilenie zaburzeń połykania u mężczyzn. Nie stwierdzono zależności między stadiem dysfagii ustno-gardłowej a nasileniem objawów klinicznych choroby Parkinsona ocenianych za pomocą skal UPDRS, H&Y, S&E. Wykazano, że zaburzenia połykania wpływają negatywnie na odmienne aspekty jakości życia w zależności od płci chorych, niezależnie od ogólnej sprawności motorycznej. Nie stwierdzono bezpośredniego związku między nasileniem zaburzeń połykania ocenianymi endoskopowo a jakością życia. Uzyskane wyniki endoskopowo-akustyczne pozwoliły na stworzenie przesiewowego testu słownego, służącego do wstępnej oceny występowania i nasilenia dysfagii ustno-gardłowej u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Wnioski:

- 1) Dysfagia ustno-gardłowa występuje u około 90 % pacjentów z chorobą Parkinsona.
- 2) Badanie podmiotowe i kwestionariusze przeznaczone do określenia stopnia nasilenia dysfagii w PD nie pozwalają na precyzyjną ocenę kliniczną zaburzeń połykania.
- 3) Dysfagia ustno-gardłowa wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów z chorobą Parkinsona.
- 4) Zaburzenia połykania są niezależnym objawem choroby Parkinsona, którego nasilenie nie koreluje z ogólnym stanem sprawności ruchowej chorego.
- 5) Zaburzenia połykania w chorobie Parkinsona bardzo często współistnieją z dyzartrią.

- 6) Wyniki endoskopowego badania połykania (FEES) korelują z parametrami akustycznymi mowy w chorobie Parkinsona.
- 7) Analiza akustyczna mowy może być stosowana jako narzędzie diagnostyczne w przesiewowej ocenie zaburzeń połykania w chorobie Parkinsona. Zaproponowany test akustyczny pozwala na wstępną, przesiewową, nieinwazyjną diagnostykę zaburzeń połykania.

Rozprawa doktorska obroniona z wyróżnieniem.

### **9.5. Pozostałe prace przed obroną pracy doktorskiej:**

1. **Madetko N**, Wojciechowska A, Biezuńska-Kusiak K, Saczko J, Zalewski J. Evaluation of apoptotic signals in human cancer malignant melanoma Me45 and ovarian carcinoma SKOV3 cell death after chemotherapeutic reaction with cisplatin. Journal of Biotherapy. 2016;(2):1-7
2. **Madetko N [aut.koresp.]**, Budrewicz S, Koszewicz M, Słotwiński K. Dysfagia ustno-gardłowa w zaburzeniach ruchowych. Polski Przegląd Neurologiczny. 2018;14(2):105-111  
**MNiSW=10**
3. Alster P, **Madetko NK**, Kozirowski DM, Królicki L, Budrewicz S, Friedman A. Accumulation of Tau Protein, Metabolism and Perfusion-Application and Efficacy of Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Imaging in the Examination of Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and Corticobasal Syndrome (CBS). Front Neurol. 2019 Feb 14;10:101. doi: 10.3389/fneur.2019.00101. PMID: 30837933; PMCID: PMC6383629.

**IF=2,889 MNiSW=100**

4. Alster P, Madetko N, Kozirowski D, Friedman A. Microglial Activation and Inflammation as a Factor in the Pathogenesis of Progressive Supranuclear Palsy (PSP). *Front Neurosci.* 2020 Sep 2;14:893. doi: 10.3389/fnins.2020.00893. PMID: 32982676; PMCID: PMC7492584.

**IF=4,677 MNiSW=100**

5. Alster P, Madetko N, Kozirowski D, Friedman A. Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant (PSP-P)-A Clinical Challenge at the Boundaries of PSP and Parkinson's Disease (PD). *Front Neurol.* 2020 Mar 10;11:180. doi: 10.3389/fneur.2020.00180. PMID: 32218768; PMCID: PMC7078665.

**IF=4,003 MNiSW=100**

6. Ejma M, Madetko N, Brzecka A, Guranski K, Alster P, Misiuk-Hojło M, Somasundaram SG, Kirkland CE, Aliev G. The Links between Parkinson's Disease and Cancer. *Biomedicines.* 2020 Oct 14;8(10):416. doi: 10.3390/biomedicines8100416. PMID: 33066407; PMCID: PMC7602272.

**IF=6,081 MNiSW=100**

7. Ejma M, Madetko N, Waliszewska-Prosół M. Neurologiczne powikłania zespołu Sjogrena. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2017;13(3):120-131

**MNiSW=10**

8. Budrewicz S, Słotwiński K, Madetko N, Koszewicz M. Zaburzenia połykania w chorobach układu nerwowego – diagnostyka i leczenie. Polski Przegląd Neurologiczny, 2018;14(1):28-34
- MNiSW=10**

#### **9.6. Doniesienia zjazdowe i wykłady:**

1. Współautorstwo wykładów prezentowanych podczas Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Postępy Neurologii i Neurofizjologii Klinicznej”, 2018:
  - „Neurofizjologia kliniczna – wczoraj i dziś”
  - „Dysfagia ustno-gardłowa w chorobie Parkinsona”
2. Prezentacja ustna na XVIII spotkaniu z cyklu „Seminaria Kliniki Neurologii na Bródnie”: „Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in patients with extrapyramidal disorders”, 2018
3. Ustna prezentacja „Obraz dysfagii w chorobach neurozwyrodnieniowych”, VI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Łódź, 2019
4. Sesja posterowa, „Parkinson's disease - can the occurrence of dysphagia be predicted?, The 13th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), Madryt, 2019
5. Sesja posterowa, “Speech and swallowing disorders in Parkinson’s disease – is there a link?”, zjazd Movement Disorders Society, Nicea, 2019; Abstrakt: N. Madetko, S. Budrewicz. Speech and swallowing disorders in Parkinson’s disease – is there a link? [abstract]. Mov Disord. 2019; 34 (suppl 2).  
<https://www.mdsabstracts.org/abstract/speech-and-swallowing-disorders-in-parkinsons-disease-is-there-a-link/>.

6. Sesja posterowa, “Is acoustic speech analysis applicable for evaluation of swallowing impairment in patients with Parkinson’s disease (PD)?”, zjazd Movement Disorders Society, MDS Virtual Congress 2020, Abstrakt: N. Madetko, S. Budrewicz. Is acoustic speech analysis applicable for evaluation of swallowing impairment in patients with Parkinson’s disease (PD)? [abstract]. *Mov Disord.* 2020; 35 (suppl 1).  
<https://www.mdsabstracts.org/abstract/is-acoustic-speech-analysis-applicable-for-evaluation-of-swallowing-impairment-in-patients-with-parkinsons-disease-pd/>.
7. Prezentacja pracy: „Ocena zaburzeń połykania i mowy w chorobie Parkinsona – korelacje wybranych parametrów klinicznych, endoskopowych i akustycznych” w ramach sesji doktoratów obronionych z wyróżnieniem w trakcie VI Zjazdu Sekcji Pozapiramidowej Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w kwietniu 2021 r.
8. Prezentacja pracy: „Lipid profile as a differentiating factor in PSP-Richardson-Steele syndrome and Corticobasal syndrome” podczas XXVII World Congress on Parkinson’s and Related Disorders 2022 w Pradze
9. Współautorstwo pracy dr Piotra Alstera “Progressive Supranuclear Palsy Parkinsonism-Predominant (PSP-P) – a problematic entity in the examination of parkinsonisms” prezentowanej podczas XXVII World Congress on Parkinson’s and Related Disorders 2022 w maju 2022 r. Pradze
10. Plakat: „Hypertension in PSP-Parkinsonism Predominant and Corticobasal Syndrome” European Academy of Neurology, Wiedeń, czerwiec 2022 r.
11. Plakat: „Is perfusion in the mesencephalon and pons a differentiating feature of variants of progressive supranuclear palsy?” European Academy of Neurology, Wiedeń, czerwiec 2022 r.
12. Prezentacja ustna “Wzmoczone napięcie mięśniowe– co to jest?” – Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w Lublinie, wrzesień 2022 r.

13. Plakat: “Naczyniowe czynniki ryzyka w różnicowaniu postępującego porażenia nadjąrdowego z zespołem korowo-podstawnym” Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w Lublinie, wrzesień 2022 r.
14. Wygłoszenie wykładu dotyczącego zastosowania DaTSCANu przedstawianego w ramach spotkania Oddział Białostockiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w lutym 2022 r.
15. Współautorstwo postera „Laryngeal clinical biomarkers in atypical Parkinsonism – results from an international multicenter study”, 2023 International Congress Movement Disorders Society, Abstrakt: F. Gandor, A. Vogel, L. Berger, D. Gruber, I. Claus, P. Corelli, G. Giannini, **N. Madetko-Alster**, G. Höglinger, M. Klietz, C. Schrader, B. Falkenburger, T. Shimohata, K. Kunieda, J. Kassubek, R. Kassubek, MJ. Marti, G. Wenning, A. Fanciulli, C. Pototschnig, T. Gurevich, Y. Manor, HJ. Kim, D. Weise, P. Urban, R. Dziewas, T. Warnecke. Laryngeal clinical biomarkers in atypical Parkinsonism – results from an international multicenter study [abstract]. *Mov Disord.* 2023; 38 (suppl 1). <https://www.mdsabstracts.org/abstract/laryngeal-clinical-biomarkers-in-atypical-parkinsonism-results-from-an-international-multicenter-study/>.
16. Prezentacja postera „The perfusion of the parietal region as a feature of Progressive Supranuclear Palsy subtypes” w ramach Guided Poster Tour Session, XXVIII World Congress on Parkinson’s Disease and Related Disorders, Chicago, 2023

## **10. RECENZOWANIE ARTYKUŁÓW W CZASOPISMACH**

- BMJ Open
- Asian Journal of Research and Reports in Neurology
- Journal of Cancer and Tumor International
- Neurology International

- Journal of Clinical Medicine
- Biomedicines
- Brain Sciences
- International Journal of Environmental Research and Public Health
- Frontiers in Immunology
- Frontiers in Neurology
- Frontiers in Aging Neuroscience – sekcja Parkinson’s Disease and Aging-related Movement Disorders
- Frontiers in Human Neuroscience – sekcja Brain Health and Clinical Neuroscience
- Diagnostics
- International Journal of Molecular Sciences
- Biology

## 11. ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH

Współautorstwo 2 rozdziałów w monografii „Dystonie – od diagnozy do leczenia” - Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2020 pod redakcją dr. hab. n. med. Dariusza Kozirowskiego

Rozdziały:

- Badania dodatkowe w diagnostyce dystonii – P. Alster, **N. Madetko**
- Dystonia – przypadki kliniczne dystonii objawowych – **N. Madetko**, P. Alster

Autorstwo rozdziału w monografii „Nowe strategie w kształceniu studentów: dobre praktyki – rekomendacje”, red. Żanetta Kaczmarek, Janusz Morbitzer, Wrocław 2018, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ISBN 978-83-7055-379-1

Rozdział:

- Konspekt zajęć [Choroby nerwowo-mięśniowe - objawy, diagnostyka elektrofizjologiczna, leczenie] przedmiot: neurologia – **N. Madetko**

## 12. PROJEKTY BADAWCZE I GRANTY

1. Kierownik – Projekt Młodego Badacza nr M/MB/09/22 pod tytułem: Ocena wpływu stanu przedcukrzycowego na funkcje poznawcze u pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym i zespołem korowo-podstawnym – eksternalizacja wyników w postaci pracy w cyklu habilitacyjnym „Glucose Metabolism and Cognitive Decline in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Preliminary Study”.
2. Wykonawca - Projekt Młodego Badacza nr MB/M/09(16) pod tytułem: Powiązanie stanu zapalnego z patogenezą postępującego porażenia nadjądrowego (PSP) na przykładzie zróżnicowanego wpływu w wariacie Richardsona (PSP-RS) i parkinsonowskim (PSP-P) (Kierownik Projektu: dr hab. n. med. Piotr Alster) - eksternalizacja wyników w postaci pracy w cyklu habilitacyjnym „Clinical Phenotypes of Progressive Supranuclear Palsy-The Differences in Interleukin Patterns”.

## 13. WSPÓLPRACA:

I. Współpraca z Zakładem Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Zakładem Medycyny Nuklearnej Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka oraz Narodowym Instytutem Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher przy realizacji prac związanych z badaniami izotopowymi i obrazowymi atypowych parkinsonizmów

- **Madetko-Alster N**, Alster P, Migda B, Nieciecki M, Kozirowski D, Królicki L. The Use of Cerebellar Hypoperfusion Assessment in the Differential Diagnosis of Multiple System Atrophy with Parkinsonism and Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 2;12(12):3022. doi: 10.3390/diagnostics12123022. PMID: 36553028; PMCID: PMC9776891.
- **Madetko N**, Alster P, Kutylowski M, Migda B, Nieciecki M, Kozirowski D, Królicki L. Is MRPI 2.0 More Useful than MRPI and M/P Ratio in Differential Diagnosis of PSP-P with Other Atypical Parkinsonisms? *J Clin Med*. 2022 May 10;11(10):2701. doi: 10.3390/jcm11102701. PMID: 35628828; PMCID: PMC9147601.
- Alster P, **Madetko-Alster N**, Migda B, Nieciecki M, Kozirowski D, Królicki L. The Assessment of Subregions in the Frontal Lobe May Be Feasible in the Differential Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant (PSP-P) and Multiple System Atrophy (MSA). *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 7;12(10):2421. doi: 10.3390/diagnostics12102421. PMID: 36292111; PMCID: PMC9600948.
- Alster P, **Madetko N**, Migda B, Nieciecki M, Kutylowski M, Królicki L, Friedman A. The Significance of Asymmetry in the Assessment of Brain Perfusion in Atypical Tauopathic Parkinsonian Syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 9;12(7):1671. doi: 10.3390/diagnostics12071671. PMID: 35885575; PMCID: PMC9317015.
- Alster P, Nieciecki M, Migda B, Kutylowski M, **Madetko N**, Duszyńska-Wąs K, Charzyńska I, Kozirowski D, Królicki L, Friedman A. The Strengths and Obstacles in the Differential Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism Predominant (PSP-P) and Multiple System Atrophy (MSA) Using

Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 2;12(2):385. doi: 10.3390/diagnostics12020385. PMID: 35204476; PMCID: PMC8871165.

II. Współpraca z Katedrą i Zakładem Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach projektów „Ocena wpływu stanu przedcukrzycowego na funkcje poznawcze u pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym i zespołem korowo-podstawnym” oraz „Powiązanie stanu zapalnego z patogenezą postępującego porażenia nadjądrowego (PSP) na przykładzie zróżnicowanego wpływu w wariacie Richardsona (PSP-RS) i parkinsonowskim (PSP-P)”

III. Współpraca z I Kliniką Neurologii Uniwersytetu Karola w Pradze w ramach publikacji ujętej w cyklu habilitacyjnym – „Could hyperlipidemia be a risk factor for corticobasal syndrome? - a pilot study.

IV. Współpraca z Central European Institute of Technology (CEITEC) w Brnie w ramach prac dotyczących elektrofizjologicznej oceny choroby Parkinsona – eksternalizacja wyników w toku

V. Współpraca w ramach wielośrodkowego międzynarodowego badania dotyczącego krtaniowych markerów endoskopowych atypowych parkinsonizmów; współpracę zainicjowano podczas stażu klinicznego w Klinice Neurologii Uniwersytetu w Münster

- „Laryngeal clinical biomarkers in atypical Parkinsonism – results from an international multicenter study”, 2023 International Congress Movement Disorders Society, Abstrakt: F. Gandor, A. Vogel, L. Berger, D. Gruber, I. Claus, P. Corelli,

G. Giannini, **N. Madetko-Alster**, G. Höglinger, M. Kietz, C. Schrader, B. Falkenburger, T. Shimohata, K. Kunieda, J. Kassubek, R. Kassubek, MJ. Marti, G. Wenning, A. Fanciulli, C. Pototschnig, T. Gurevich, Y. Manor, HJ. Kim, D. Weise, P. Urban, R. Dziewas, T. Warnecke. Laryngeal clinical biomarkers in atypical Parkinsonism – results from an international multicenter study [abstract]. *Mov Disord.* 2023; 38 (suppl 1). <https://www.mdsabstracts.org/abstract/laryngeal-clinical-biomarkers-in-atypical-parkinsonism-results-from-an-international-multicenter-study/>.

#### 14. STAŻ ZAGRANICZNY

- Staż kliniczno-naukowy w Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Niemcy – 1 tydzień – grudzień 2019
- Staż kliniczny w I Klinice Neurologii Uniwersytetu Karola w Pradze – 3 tygodnie – luty 2022 r.
- Staż kliniczno-naukowy w Klinice Neurologii Szpitala św. Anny w Brnie oraz Środkowo-Europejskim Centrum Technologii w Brnie – 12 tygodni – wrzesień–listopad 2022 r.

#### 15. NAGRODY

- 1) Nagroda Zespołowa I stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy organizacyjnej (17th European Congress of Clinical Neurophysiology), 2020 r.

- 2) Nagroda Zespołowa I stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za publikację w czasopiśmie umieszczonym w bazie Journal Citation Reports (praca „Sleep Disturbances and Cognitive Impairment in the Course of Type 2 Diabetes-A Possible Link”), 2022
- 3) Nagroda Zespołowa III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za pracę przeglądową dotyczącą diagnostyki podtypów postępującego porażenia nadjądrowego, 2023
- 4) Nagroda Zespołowa III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za pracę poglądową dotyczącą diagnostyki i leczenia choroby z przeciwciałami anty-IgLON5, 2023