



Krakowska Akademia

im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

WYDZIAŁ LEKARSKI I NAUK O ZDROWIU

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
tel. (12) 252 45 05, (12) 252 45 20, fax: (12) 252 45 02
e-mail: wlnz@afm.edu.pl

Prof. dr hab. med. Monika Rudzińska-Bar

Email: mrudzinska@afm.edu.pl

Kraków 26.09.2019

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Piotra Alstera

stanowiącej cykl publikacji zatytułowany

„Korelacja zmian morfologicznych i neuropsychologicznych parkinsonizmów atypowych

w rozwoju zaburzeń zdolności poznawczych oraz depresji na przykładzie choroby

Steele'a-Richardsona Olszewskiego (PSP), zespołu korowo-podstawnego (CBS) oraz

zaniku wieloukładowego MSA”

Przewodniczący Rady
Dyscypliny Nauk Medycznych WUM
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Fijpiak
07.11.2019

Przesłana do recenzji praca doktorska obejmująca cykl 3 publikacji. Jest to osiągnięcie naukowe na stopień doktora nauk medycznych, które zostało zatytułowane: „Korelacja zmian morfologicznych i neuropsychologicznych parkinsonizmów atypowych w rozwoju zaburzeń zdolności poznawczych oraz depresji na przykładzie choroby Steele'a-Richardsona Olszewskiego (PSP), zespołu korowo-podstawnego (CBS) oraz zaniku wieloukładowego MSA” i składa się z następujących publikacji:

1. Alster P, Nieciecki M, Koziorowski DM, Cacko A, Charzyńska I, Królicki L, Friedman A. Thalamic and cerebellar hypoperfusion in single photon emission computed tomography may differentiate multiple system atrophy and progressive

2. Alster P, Madetko NK, Koziorowski 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 1-24, IF=2,635
3. Alster P, Krzyżanowska E, Koziorowski D, Szlufik S, Różański D, Noskowska J, Mianowicz J, Michno A, Królicki L, Friedman A. Difficulties in the diagnosis of four repeats (4R) tauopathic parkinsonian syndromes. Neurol Neurochir Pol. 2018 Aug;52(4):459-464 IF=1,006

Należy podkreślić, że tak szeroko zakrojony temat jest wyzwaniem bardzo ambitnym a jednocześnie dotyczy niezwykle ważnego tematu w zakresie badań chorób zwyrodnieniowych mózgu. Atypowe parkinsonizmy są chorobami rzadkimi a jednocześnie prezentują olbrzymią różnorodność fenotypową co powoduje, że wyróżniamy kilka typów PSP, CBS i MSA, dlatego postawienie rozpoznania klinicznego przeżyciowo jest trudne a nawet czasami niemożliwe.

Powyższy cykl publikacji został uzupełniony o krótkie wprowadzenie, sprecyzowanie jednej hipotezy badawczej, zwięzłe omówienie cyklu prac oraz sformułowanie wniosków. Rozprawa na stopień doktora nauk lek. Piotra Alstera zawiera także spis treści, listę i objaśnienia skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię, na którą się składa 50 pozycji piśmiennictwa głównie z ostatnich lat, dwie tabele oraz podsumowanie całkowitego dorobku naukowego, który stanowią oprócz powyższego cyklu 3 prac, 4 opisy przypadków oraz 3 prace poglądowe o łącznym IF 2,635 punktów i 95 punktów MNiSW.

Wszystkie oceniane prace stanowiące cykl 3 prac będących rozprawą na stopień doktora nauk medycznych doktoranta zostały opublikowane w ostatnich dwóch latach: 2018-2019.

Każda z nich ukazała się w czasopiśmie z IF powyżej 1,00 a ich łączny IF wynosi 5,511 punktów co jest równoważne 80 punktów MNiSW. We wszystkich powyższych publikacjach lek. Piotr Alster jest pierwszym autorem.

Badania do publikacji zostały wykonane w Oddziale Neurologii Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego, Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badanie było przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetyki WUM.

Przedstawione prace nie budzą żadnych wątpliwości co do oryginalności. Opis metodologii i przedstawione wyniki są odpowiednio dokładne i umożliwiają innym badaczom powtórzenie badania w celu weryfikacji wyników na innym materiale.

Cykl publikacji dotyczy diagnostyki różnicowych atypowych parkinsonizmów, takich jak tauopatie np. PSP i CBS oraz synukleinopatie czyli MSA-P, MSA-C. Diagnostyka różnicowa powyższych zespołów jest trudna i obarczona dużą możliwością błędu ze względu na podobny obraz kliniczny na początku choroby, który istotnie zmienia dopiero wraz z jej progresją. We wszystkich powyższych zespołach rozpoznanie pewne stawiane jest dzięki badaniu neuropatologicznemu. Podobnie brak biomarkerów biochemicznych dostępnych przeżyciowo oraz obiektywnych metod aparaturowych o dużej swoistości i czułości w znaczącym stopniu utrudnia diagnostykę różnicową. W ostatnich latach rozwój badań w zakresie medycyny nuklearnej i możliwości zastosowania jej metod do diagnostyki chorób neurozwyrodnieniowych wydaje się być obiecującym kierunkiem badań. Metody medycyny nuklearnej są stosowane w diagnostyce choroby Alzheimera (np. Pittsburgh-B PET) jak również są rozważane jako metody mogące być pomocne w diagnostyce tauopatii. Zespoły atypowych parkinsonizmów należą do rzadkich prezentacji chorób zwyrodnieniowych co również powoduje duże trudności w zebraniu właściwej liczebnie grupy chorych aby przeanalizować różne procedury diagnostyki różnicowej. Ze względu na zwiększającą się zachorowalność na chorobę Parkinsona i zespołu parkinsonowskie takie narzędzie do diagnostyki różnicowej obiektywnej oparte na metodzie czulej i swoistej jest niezwykle potrzebne. Poprzez wyniki przeprowadzonych badań doktorant starał się ocenić na ile badanie

przepływu krwi techniką SPECT, którego dostępność jest duża a cena badania umiarkowana, może być przydatne w diagnostyce klinicznej atypowych parkinsonizmów. Dlatego temat pracy doktoranta dotyczący roli tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) w badaniu atypowych parkinsonizmów a także porównanie metody z innymi dostępnymi w ramach diagnostyki radiologicznej uznaję za bardzo interesujący poznawczo jak również niezwykle istotny klinicznie, mieszczący się w cyklu badań poszukiwania czulej i swoistej obiektywnej metody diagnostycznej.

Tytuł jednak rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Piotra Alstera, który brzmi „Korelacja zmian morfologicznych i neuropsychologicznych parkinsonizmów atypowych w rozwoju zaburzeń zdolności poznawczych oraz depresji na przykładzie choroby Steele’a-Richardsona Olszewskiego (PSP), zespołu korowo-podstawnego (CBS) oraz zaniku wieloukładowego MSA” jedynie w pewnej części odzwierciedla treść przedstawionego do recenzji cyklu 2 prac oryginalnych i jednej przeglądowej. Zapewne doktorant zamierza kontynuować badania w tym zakresie i wyniki zaprezentuje w kolejnych publikacjach.

W pierwszej z prezentowanych prac porównano wyniki badania SPECT w niewątpliwie dużej grupie 45 chorych w wieku od 45 do 82 lat z rozpoznaniem PSP, CBD lub MSA względem norm opracowanych dla grupy zdrowych wolontariuszy. Należy podkreślić nowatorstwo tej pracy polegające na analizie badania SPECT jednocześnie u chorych z tauopatiami i synukleinopatiami oraz przeprowadzeniu badania na największej jak dotychczas grupie chorych z atypowymi parkinsonizmami. Do badania włączono bowiem 21 chorych z klinicznym rozpoznaniem PSP, 14 z rozpoznaniem CBS oraz 10 z MSA-P. Wykluczono z badania chorych z otępieniem naczyniowym, przebytym udarem i przeciwwskazaniami do badania SPECT. W powyższej pracy udokumentowano istotne różnice w zakresie przepływu krwi w wybranych rejonach mózgowia takich jak np. wzgórze i mózdzek. Udokumentowano, że występowanie wyraźnej obustronnej hipoperfuzji wzgórza było charakterystyczna dla PSP, a hipoperfuzja mózdzku była typowa dla MSA-P. Istotną różnicę pomiędzy PSP a MSA-P wykazano w zakresie lewej półkuli mózdzku. Prawdopodobnie z powodu nielicznej grupy

• chorych z MSA wyniki dla prawej półkuli mózdzku były nieistotne statystycznie. Nie
• stwierdzono istotnych różnic w perfuzji krwi w mózgowiu między zespołami CBS vs PSP oraz CBS vs MSA.

Kolejna praca jest publikacją poglądową w której autorzy omawiają znaczenie badania przepływu krwi metodą SPECT po podaniu Tc-HMPAO do pozostałych metod radioizotopowych i wskazują ich potencjalną rolę w diagnostyce różnicowej atypowych parkinsonizmów. Powyższa praca przeglądowa wskazała na istnienie innych metod oceny poza SPECT takich jak metabolizm oceniany pozytronową tomografią emisyjną lub metody z zastosowaniem innych radioznaczników dedykowanych białku tau. Szczegółowa analiza tych ostatnich ujawniła jednak że metody z zastosowaniem radioznaczników mają ograniczoną swoistość. Ponadto wysoka cena i ograniczona dostępność badań z zastosowaniem F-AV1451 lub F-THK5351 w pozytronowej tomografii emisyjnej powoduje, że metody powyższe wymagają dalszych analiz aby móc być stosowane do badań naukowych a w przyszłości być może zaimplementowane do panelu rutynowych procedur diagnostycznych. Publikacja bardzo szczegółowo opisuje ograniczenia wynikające z zastosowania różnych radioznaczników w diagnostyce tauopatii takie jak np. brak korelacji z obrazem klinicznym lub wpływ na wyniki innych neurotransmiterów.

W trzeciej pracy autorstwa doktoranta i jego współpracowników analizowano 5 chorych z tauopatiami i mieszanymi fenotypami PSP z elementami CBS. Poszerzona diagnostyka w zakresie badań MRI głowy oraz badania perfuzji krwi w mózgowiu nie wykazała charakterystycznego profilu perfuzyjnego i charakterystycznych atrofii typowego dla tych odmiennych tauopatii CDS vs PDS. Praca powyższa wykazała w tzw. mieszanych fenotypach występowanie niecharakterystycznej hipoperfuzji w wzgórzu, płatach ciemieniowych, skroniowych i jadrach podstawy oraz zmniejszenie objętości śródmózgowia typowe dla PSP i jednocześnie asymetryczne zaniki typowe dla CBD. Wyniki pracy potwierdziły ograniczenia obecnych metod diagnostycznych i konieczność poszerzenie ich o badania oparte na nowoczesnej medycynie nuklearnej. Weryfikacja ostatecznego rozpoznania powyższych fenotypów mieszanych nie została dokonana ponieważ nie wykonano badania autopsyjnego.

Podsumowując osiągnięcie naukowe lek. Piotra Alstera można stwierdzić, że wszystkie składające się na nie 3 prace, w których doktorant jest pierwszym autorem ze znacznym udziałem, mają istotne znaczenie naukowe. Wszystkie prace dotyczą tego samego tematu i zastosowania badania przepływu SPECT w diagnostyce atypowych parkinsonizmów a szczególnie tauopatii. Powstały w nawiązaniu do wcześniejszych doniesień innych autorów, odpowiadają na ważne pytania naukowe. Wszystkie zostały opublikowane w znaczących specjalistycznych czasopismach naukowych i uzupełniają światowe piśmiennictwo w poruszanych tematach.

Przedstawione cykl 3 prac doktoranta, odpowiadają w mojej opinii stawianym obecnie wymogom dla uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Na tej podstawie przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. Piotra Alstera do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na oryginalność tematu, rzetelną metodologię oraz bardzo interesujące poznawczo opracowanie wyników wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Monika Rudnicka-Boz