
Katowice, 5 lipca 2025r.

**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Patryka Chunowskiego
pt. „Aspekty diagnostyczne atypowych parkinsonizmów”
Promotor: dr hab. n. med. Piotr Alster, Klinika Neurologii,
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Warszawskiego**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Patryka Chunowskiego, pod kierownictwem promotora w osobie dr hab. n. med. Piotra Alstera z Kliniki Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Warszawskiego, została przygotowana w formie cyklu trzech publikacji: jednego artykułu poglądowego oraz dwóch artykułów oryginalnych - wszystkie opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej, kolejno Journal of Clinical Medicine, Frontiers in Neurology oraz International Journal of Molecular Sciences. Wskaźniki naukometyczne tego cyklu są wysokie i wynoszą: współczynnik oddziaływania (IF) - 10.6, a punktacja MNiSW - 380 punktów. Manuskrypty zostały opatrzone zwięzłym omówieniem w języku polskim. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem co świadczy o znaczącym zaangażowaniu w badania i przygotowanie publikacji.

Temat podjęty w dysertacji jest istotny i aktualny, bowiem Doktorant koncentruje się na zagadnieniu diagnostyki parkinsonizmów atypowych, stanowiących nieustannie wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Liczba nieprawidłowych diagnoz może tu sięgać ponad 20%, wątpliwości diagnostyczne generują m.in. dodatkowe zbędne badania, koszty i niepewność pacjenta. Brak precyzyjnej diagnozy może skutkować opóźnieniami we wdrażaniu właściwego postępowania. Zastosowane w pracy Doktoranta podejście w celu zniwelowania tych problemów jest interdyscyplinarne. Jednoczesne badania nad ośrodkowym układem

nerwowym i układem immunologicznym a także łączne wykorzystanie w tych badaniach narzędzi obrazowych, testowych i laboratoryjnych, czego podjął się Doktorant, mogą stanowić właściwą drogę do opracowania szybszej i bardziej precyzyjnej diagnozy tych schorzeń. Identyfikacja i włączenie nowych biomarkerów – także zapalnych - do przyszłych kryteriów diagnostycznych parkinsonizmów atypowych może dalej przyczyniać się do znalezienia modyfikowalnych czynników ryzyka w celu zapobiegania i oddziaływania terapeutycznego w tych chorobach. W tym znaczeniu prace lekarza Patryka Chunowskiego wpisują się w najbardziej aktualne kierunki badawcze. W związku z powyższym wybór tematu uważam za trafny, a przedstawioną przez Doktoranta analizę uzyskanych wyników - za w pełni uzasadnioną oraz klinicznie i naukowo ważną.

Recenzowana rozprawa ma układ i strukturę typowe dla pracy doktorskiej, liczy 79 stron i obejmuje wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, hipotezę badawczą, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską oraz wykaz publikacji stanowiących całość dorobku naukowego Doktoranta, wprowadzenie, omówienie cyklu, wnioski, uwagi, bibliografię, kopie opublikowanych prac, erratę i oświadczenia wszystkich współautorów publikacji. Załączone przez Autora piśmiennictwo, obejmuje 44 pozycje, które są aktualne, właściwie dobrane i zacytowane w tekście pracy. Przemawia to za dobrą znajomością tematu przez Doktoranta.

Autor sformułował jedną hipotezę badawczą: potencjalne znaczenie symetrii, czynników zapalnych w diagnostyce atypowych parkinsonizmów i ich potencjalny wpływ na manifestację kliniczną. Hipoteza ta jest klarowna. Uważam tylko, że lepiej byłoby:

- 1) na etapie hipotezy unikać terminu potencjalne/potencjalny,
- 2) mówić o związku zamiast o wpływie ponieważ brak jest ustalonej relacji przyczynowo-skutkowej tych zjawisk oraz
- 3) doprecyzować jaka symetria będzie przedmiotem badań. W przypadku tego ostatniego zagadnienia to sama symetria objawów ma już znaczenie w ocenie parkinsonizmów i sama jest elementem manifestacji klinicznej, o której mowa w hipotezie, jednak Autor wychodzi poza te ustalone kwestie i warto byłoby to uaktualnione podejście wyeksponować.

Pierwsza praca cyklu to praca pogładowa, która stanowi bardzo dobry przegląd piśmiennictwa dotyczący zagadnień szeroko rozumianej asymetrii w obrazie klinicznym i neuroobrazowaniu w parkinsonizmach atypowych [Chunowski P, Madetko-Alster N, Alster P, Asymmetry in atypical Parkinsonian syndromes - a review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Punkty IF: 3,0, punkty MNiSW: 140,0]. Autorzy pracy akcentują ważną ocenę symetrii zmian w kontekście właściwej diagnozy różnicowej. W przeprowadzonym przez Autorów przeglądzie postępujące porażenie nadjądrowe-zespół Richardsona (PSP-RS) jest najbardziej symetryczną patologią spośród parkinsonizmów atypowych, natomiast najmniej symetrii

obserwowane jest w zespole korowo-podstawnym (CBS). Sposób analizy, zakres piśmiennictwa, forma przedstawienia wyników wcześniejszych obserwacji innych badaczy oraz dyskusja świadczą o dobrej znajomości tematu i rzetelności naukowej Autora.

Kolejne dwie prace zawierają wyniki badań własnych lekarza Piotra Chunowskiego. Pierwsza praca oryginalna [Chunowski P, Migda B, Madetko-Alster N, Migda A, Kutylowski M, Królicki L, Alster P, The possible connection between neutrophil-to-high-density lipoprotein ratio and cerebral perfusion in clinically established corticobasal syndrome: a pilot study. *Frontiers in Neurology*. 2024. Punkty IF: 3,0, punkty MNiSW: 140,0] obejmowała 71 pacjentów (19 z CBS, 37 z PSP i 15 z chorobą Parkinsona), u których przeprowadzono analizę wybranych, niespecyficznych parametrów zapalenia obwodowego i perfuzji SPECT mózgu. Wyniki tej pracy wskazują na istotnie statystycznie bardziej nasiloną hipoperfuzję wyspy i wzgórze u osób badanych z parkinsonizmem atypowym w porównaniu do grupy kontrolnej z rozpoznaniem idiopatycznej choroby Parkinsona. Autor wykazał odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stosunkiem neutrofili do lipoproteiny wysokiej gęstości (NHR), a perfuzją w zakresie wyspy i wzgórza u chorych z zespołem korowo-podstawnym (CBS), a nie innymi parkinsonizmami. Doktorant tłumaczy ten wynik możliwym związkiem NHR i hipoperfuzji – szczególnie okolicy wzgórza - z nasileniem stanu zapalnego, co może się także przekładać na obecność i nasilenie innych objawów choroby takich jak upośledzenie funkcji poznawczych związanych lokalizacyjnie ze wzgórzem. Ta obserwacja może być istotna dla diagnostyki różnicowej parkinsonizmów, wymaga ona jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach ze względu na limitacje takie jak mała liczebność grupy, ograniczony stopień pewności rozpoznań w badanej populacji czy niespecyficzność wskaźnika obwodowego stanu zapalnego. Warto odnotować, że przede wszystkim lepszym metodologicznie wyborem byłyby większe badane grupy, aczkolwiek biorąc pod uwagę niską częstość występowania atypowych parkinsonizmów badacze napotykają na trudności w rekrutacji grup. Z pewnością Doktorant musiał włożyć dużo wysiłku w zgromadzenie tej liczby pacjentów w jednym ośrodku. Uważam, że na podkreślenie zasługuje również fakt, że praca Doktoranta jest pierwszym w populacji polskiej tego typu badaniem, podejmującym temat związku między obwodowymi markerami neurozapalnymi tj. stosunkiem neutrofili do limfocytów (NLR), stosunkiem płytek krwi do limfocytów (PLR), stosunkiem neutrofili do lipoproteiny o wysokiej gęstości (NHR) a lokalnymi zaburzeniami perfuzji mózgu w badaniu SPECT w parkinsonizmach atypowych. Należy zaznaczyć, że w przyszłości to najpewniej specyficzne biomarkery procesu neurodegeneracyjnego odegrają wiodącą rolę w diagnostyce i monitorowaniu tych schorzeń, zatem badania z ich oceną byłyby ciekawą kontynuacją prac lekarza Patryka Chunowskiego. Otwarte pozostaje pytanie czy i jakie biomarkery rozważyłby zatem Doktorant w tym kontekście? W odniesieniu do opisywanej hipoperfuzji w badaniu SPECT dobrze byłoby wskazać w omówieniu,

że nie odnotowano w tych rejonach jednocześnie zmian strukturalnych w badaniu tomografii czy rezonansu magnetycznego. Nie budzi przy tym wątpliwości, że badanie perfuzji mózgu stanowi niezwykle istotne badanie w diagnostyce różnicowej schorzeń neurozwyrodnieniowych, szczególnie gdy wykonywane jest i interpretowane przez tak doświadczony zespół jak Autorzy tej publikacji.

Druga praca oryginalna [Chunowski P, Otto-Ślusarczyk D, Duszyńska-Wąs K, Drzewińska A, Załęski A, Madetko-Ister N, Wiercińska-Drapało A, Struga M, Alster P, Possible impact of peripheral inflammatory factors and interleukin-1β (IL-1β) on cognitive functioning in progressive supranuclear palsy-richardson syndrome (PSP-RS) and progressive supranuclear palsy- predominant parkinsonism (PSP-P). *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Punkty IF: 4,9, punkty MNiSW: 140,0] przedstawia wyniki badania funkcji poznawczych przy pomocy narzędzi Montreal Cognitive Assessment (MoCA) oraz Frontal Assessment Battery (FAB) w grupie 24 uczestników z atypowym parkinsonizmem - 12 z PSP-RS i 12 z PSP-P oraz 12 osób grupy kontrolnej. Wyniki tych testów korelowano z poziomami wybranych markerów zapalnych tj. interleukin - IL-1β, IL6 oraz NLR i PLR . Ważną informację stanowią wyniki analizy pokazujące istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy NLR i PLR a wynikami testu MoCA (wyższe wartości wskaźników i niższe wyniki MoCA), istotną ujemną korelację pomiędzy wartością NLR a wynikiem FAB i wreszcie istotną (choć słabą) ujemną korelację między IL-1β i MoCA. Badanie Doktoranta wskazuje, że markery stanu zapalnego, takie jak NLR i PLR mogą wiązać się ze zmianami funkcji poznawczych u pacjentów z PSP, a szczególnie ważnym, choć ostrożnym wnioskiem jest ten wskazujący, że IL-1β może odgrywać ochronną rolę dla funkcjonowania poznawczego chorych z PSP. Ograniczeniem tej pracy jest zastosowanie dość ogólnych testów poznawczych. MoCA jest testem przesiewowym w ogóle, a FAB jest testem przesiewowym dla zaburzeń funkcji czołowych. Myślę, że Doktorant mógł uzyskać kolejne ciekawe wyniki poszukując subtelnych zmian w szerszej ocenie funkcji poznawczych. Jeśli jednak pozostajemy przy teście MoCA pojawia się pytanie czy można powiedzieć aby któryś z badanych w nim aspektów (pamięć, nazywanie, abstrahowanie itd.) wiązał się ze zmianami biologicznymi? Czy może wyniki w podtestach związanych z funkcjami czołowymi (jak funkcje wzrokowo-przestrzenne, wykonawcze czy abstrahowanie) - badanymi także w FAB - determinowały wynik całkowity czy różnice między grupami? Nasuwa mi się także refleksja, że o ile w pierwszej pracy oryginalnej stosunkowo łatwe jest wyjaśnienie przekładania się neurozapalenia na hipoperfuzję i objawy kliniczne parkinsonizmu o tyle w drugiej pracy kwestie zmian obwodowych wskaźników zapalenia w przebiegu procesu neurodegeneracyjnego nie są jasne i wymagałyby poszerzenia komentarza Doktoranta. Szczególnie przedyskutowany powinien zostać także zaobserwowany związek IL-1β z lepszym funkcjonowaniem poznawczym, wiemy bowiem, że może ona działać poprzez BDNF, ale indukowane przez nią zmiany zależą od stężeń i mogą być ukierunkowane zarówno neuroprotekcynie jak i neurodegeneracyjnie. Korzystniejsza dla wyników – co oczywiste – byłaby również większa grupa

badawcza. Wszystkie komentarze i zapytania nie zmieniają mojej opinii, że praca jest bardzo interesującym, wartościowym badaniem i dobrze przygotowaną publikacją.

Cała rozprawa jest spójna, przygotowana została właściwie, zgodnie z wymaganiami formalnymi dla prac doktorskich. W pracy obecne są pojedyncze błędy stylistyczne i edytorskie, ale nie merytoryczne. Główne ograniczenia metodologiczne Autor wskazał w poszczególnych publikacjach, brakuje mi nieco podsumowania limitacji w omówieniu wyników, co zwykle stanowi wartościową część dyskusji i może kształtować plany dalszych badań.

Podsumowując, całą pracę przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Sposób opracowania podjętego zagadnienia ma elementy nowatorskie a Doktorant ma zdolność dostrzegania ważnych i interesujących związków. Bardzo doceniam, że w pracy została podjęta tematyka funkcjonowania poznawczego chorych z atypowym parkinsonizmem, ten aspekt wymaga bowiem szczególnej uwagi środowiska naukowego i klinicznego, w związku ze znaczeniem problemów jakie sprawia pacjentom oraz w związku ze swoim potencjałem diagnostycznym. Wszystkie poczynione drobne uwagi nie wpływają na moją jednoznacznie wysoką ocenę pracy Doktoranta.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską oraz oświadczeniami Doktoranta i współautorów publikacji składających się na przedłożony do oceny cykl stwierdzam, że lekarz Patryk Chunowski wykazał się niezbędną wiedzą oraz umiejętnością samodzielnego zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych. Badania te dotyczą aktualnych zagadnień o istotnym znaczeniu poznawczym i praktycznym, szczególnie dla specjalistów zajmujących się pacjentami z zaburzeniami ruchowymi. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018, poz. 1668) i dlatego mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.