



INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII II KLINIKA NEUROLOGICZNA

Kierownik: Prof. dr hab.n.med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska



adres: ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa; tel. +48-22-4582537; fax:+48-22-8429322; e-mail: neuro2@icpin.edu.pl

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie
nauki medyczne lekarza Patryka Chunowskiego**

Tytuł rozprawy: Aspekty diagnostyczne atypowych parkinsonizmów.

Promotor dr hab. n med. Piotr Alster

Strona formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny praca została wykonana w Klinice Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Praca doktorska przedstawiona do oceny jest cyklem 3 publikacji obejmującym pracę przeglądową oraz dwie prace oryginalne. Są to:

1. **Chunowski P** [aut. koresp.], 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,
2. **Chunowski P** [aut. koresp.], 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: 2,7, punkty MNiSW: 100,0,
3. **Chunowski P**, Otto-Ślusarczyk D, Duszyńska-Wąs K, Drzewińska A, Załęski A, Madetko-Alster N, Wiercińska-Drapała 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.

We wszystkich publikacjach doktorant jest pierwszym autorem co świadczy o jego pierwszoplanowej roli w tworzeniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu jej, analizie wyników i napisaniu publikacji. Całość

doktoratu zaopatrzona jest wstępem wyjaśniającym wspólne podstawy do stworzenia cyklu publikacji, jakim jest poszukiwanie wskaźników pozwalających na poprawę procesu diagnostycznego w atypowych parkinsonizmach.

Problem badawczy

Problemem badawczym podjętym przez doktoranta są trudności diagnostyczne atypowych parkinsonizmów. Jest to problem wielu chorób neurodegeneracyjnych, w których przebieg kliniczny pozwala na rozpoznanie określonego zespołu chorobowego (zespołu określonych cech klinicznych z dodatkiem np. strukturalnych badań obrazowych), a nie biologicznego podłoża choroby. Cechy kliniczne, obrazowe oraz rozwój biomarkerów oznaczanych w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym być może w najbliższej przyszłości pozwoli nam z pewnością (pełną lub większą) rozpoznawać choroby jako określony proces patologiczny, szczególnie jeśli będą dostępne terapie hamujące proces chorobowy. Choć nadal pewne rozpoznanie stawia się w badaniu neuropatologicznym to obecnie w chorobie Alzheimera z dużym, jeśli nie pełnym, prawdopodobieństwem można zobaczyć i zmierzyć np. patologię amyloidową obserwowaną dotychczas tylko w badaniach pośmiertnych. To samo jest przed nami również w rozpoznawaniu innych chorób neurodegeneracyjnych. Jak pokazują badania neuropatologiczne, w każdej z rozpoznanych przyżyciowo chorób neurodegeneracyjnych odsetek różnych podłoży biologicznych danego obrazu klinicznego jest duży. Wśród chorych selekcjonowanych do badania klinicznego w chorobie Alzheimera u 25% nie znaleziono w badaniu PET patologii amyloidowej. W badaniach pośmiertnych od wielu lat zwraca się uwagę, że prawidłowe rozpoznania kliniczne są na poziomie 30-50%. Biorąc to pod uwagę poszukiwania metod na lepszą dokładność rozpoznań klinicznych jest bardzo ważnym zagadnieniem, dlatego problem podjęty w pracy doktorskiej jest bardzo ważny.

W obecnej pracy doktorant wziął pod uwagę asymetrię w objawach klinicznych i obrazowych jako jedną z cech pozwalających na rozróżnienie atypowych parkinsonizmów oraz biomarkery stanu zapalnego.

Cykl publikacji

Pierwszy artykuł z cyklu stanowi przegląd literatury dotyczący roli asymetrii w zespołach atypowego parkinsonizmu (APS), takich jak MSA, PSP, CBS i DLB. Autorzy stawiają sobie za cel zgromadzenie i podsumowanie aktualnych badań klinicznych i neuroobrazowych, które rzucają światło na stopień symetrii lub asymetrii objawów i zmian patologicznych w tych schorzeniach, oraz zbadanie potencjalnej użyteczności oceny asymetrii w procesie diagnostycznym i identyfikacji zaburzeń neuropsychologicznych.

W pracy bardzo cenne jest zestawienie asymetrii w objawach klinicznych poszczególnych zespołów, wskazując na najwyższą asymetrię w CBS i największą symetrię w PSP-RS. Podsumowuje całościowo zmiany w MRI w poszczególnych chorobach jak również zestawia szereg cech odnajdywanych w MRI charakterystycznych dla poszczególnych zespołów (np. postępujący zanik śródmózgowia w PSP, objaw hiperintensywnego w T2/Flair zmiany w formie krzyża w moście w MSA, asymetryczny zanik tylnej części skorupy w MSA, który na obrazach FLAIR może objawiać się jako "znak obręczy skorupy"). Omówione są również inne metody obrazowania, jak DaT-SPECT w kontekście poszukiwania asymetrii, oraz FDG-PET jako techniki stosowanej obecnie w diagnostyce (różne wzorce hipometabolizmu struktur mózgu charakterystyczne dla różnych atypowych parkinsonizmów) również w kontekście asymetrii zmian. Artykuł podsumowuje szeroko perfuzję w badaniu SPECT, która wykazuje dużą korelację ze stanem klinicznym i miejscami uszkodzenia mózgu. Artykuł skutecznie łączy obserwacje kliniczne dotyczące asymetrii objawów ruchowych i pozaruchowych (np. apraksja) w różnych podtypach parkinsonizmów z wynikami badań neuroobrazowych, takich jak MRI (ocena zaników), DTI (ocena istoty białej) i SPECT. Pokazuje, jak zróżnicowane wzorce asymetrii manifestują się na poziomie strukturalnym i funkcjonalnym mózgu.

Można się zgodzić z autorami, że ocena asymetrii, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby, może być pomocnym dodatkowym narzędziem w różnicowaniu atypowych parkinsonizmów od PD oraz pomiędzy sobą, co jest kluczowe dla poprawy dokładności diagnozy i w konsekwencji dla właściwego planowania leczenia i opieki.

Drugi artykuł opisuje wskaźniki zapalne (NHR, NLR) w zespole korowo-podstawnym i postępującym porażeniu nadjądrowym. W chorobach neurodegeneracyjnych miejscowa reakcja zapalna glejowa, z produkcją cytokin może nasilać uszkodzenie neuronów, może być zaangażowana w cały proces patologiczny (np. transmisja białka tau). W pracy stwierdzono statystycznie istotną **ujemną korelację** między wskaźnikiem obwodowego stanu zapalnego wyrażonego poprzez wskaźnik NHR (wskaźnik neutrofilowo-HDL) a perfuzją (przepływem krwi w SPECT) w korze wyspy i we wzgórzu u pacjentów z CBS, nie zaś z u pacjentów z PSP i PD. Autorzy sugerują, że może to być dodatkowy (razem ze SPECT) wskaźnik różnicujący CBS i PSP, choć wyrażają wątpliwości zważywszy na ograniczenia badania wynikające z doboru grupy pacjentów (brak pewnego rozpoznania) i niespecyficzności oznaczanych wskaźników.

Trzecia praca opisuje związek między obwodowymi markerami stanu zapalnego a funkcjami poznawczymi u 24 pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym (PSP). Doktorant stwierdził, że wyższe wartości wskaźników NLR (stosunek neutrofili do limfocytów) i PLR (stosunek płytek krwi do limfocytów) są istotnie powiązane z niższymi wynikami w teście MoCA, który ocenia ogólne funkcje

poznawcze. Wyższy wskaźnik NLR korelował również z gorszymi wynikami w teście FAB, oceniającym funkcje wykonawcze (związane z płatem czołowym). Wykazano również słabą, ale istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem IL-1 β a wynikami testu MoCA i nie znaleziono istotnego statystycznie związku między poziomem IL-6 a wynikami testów poznawczych MoCA i FAB. Doktorant wyciąga więc wniosek, że łatwo mierzalne, obwodowe markery stanu zapalnego, takie jak NLR i PLR, odzwierciedlają stopień pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów z PSP, a ich zmiana zależy od aktywacji stanu zapalnego w mózgu. Jednocześnie, wyniki dotyczące IL-1 β sugerują jej złożoną rolę w procesach neurodegeneracyjnych choć Autorzy ostrożnie sugerują, że może odgrywać ochronną rolę w zachowaniu funkcji poznawczych u pacjentów z PSP.

Tłumacząc otrzymane wyniki, Doktorant, powołując się na inne badania wyjaśnia, że nagromadzenie nieprawidłowego białka tau w mózgu prowadzi do aktywacji mikrogleju i neurozapalenia. Ten centralny proces zapalny w mózgu ma swoje odbicie w ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej, co prowadzi do zmian w proporcjach komórek krwi, takich jak wzrost stosunku neutrofili do limfocytów (NLR) i zmiany stężenia cytokin. Doktorant cytuje meta-analizę, która wykazała, że pacjenci z PSP mają istotnie wyższe wskaźniki PLR i NLR w porównaniu do zdrowych grup kontrolnych, podobnie jak pacjenci z chorobą Alzheimera (AD) i chorobą Parkinsona, SLA czy udarem mózgu.

Mimo wykluczenia obwodowego stanu zapalnego i chorób wpływających na układ białokrwinkowy powstaje pytanie jak można wytłumaczyć powiązanie liczby komórek krwi z neurozapaleniem czy uszkodzeniem mózgu. Czy jeśli oba wskaźniki korelują z zaburzeniem funkcji poznawczych czyli też postępem choroby, to jak można to wytłumaczyć od strony biologicznej jaki byłby potencjalny mechanizm takiej regulacji. Trudno jest również powiązać poziom IL1 β w surowicy z jej poziomem w mózgu. Czy jej poziom nie odzwierciedla raczej zależności w układzie komórek krwi niż zmiany zachodzące w mózgu. IL1 β jest oczywiście produkowana przez monocyty i makrofagi na obwodzie i jej poziom w surowicy bardziej odzwierciedla stan układu białokrwinkowego niż zapalenie za nieuszkodzoną bariera krew-mózg. Badania porównujące poziomy cytokin w PMR i surowicy u pacjentów z różnymi chorobami neurologicznymi (w tym chorobą Alzheimera, Parkinsona czy PSP) dają niejednoznaczne wyniki. Większość z nich nie znajduje istotnej korelacji, co potwierdza, że pomiar w surowicy jest mało wiarygodny do oceny stanu zapalnego w mózgu. Mając na uwadze takie wątpliwości co może znaczyć znaleziona korelacja poziomu IL1 β w surowicy z zachowaniem funkcji poznawczych w PSP?

Mocne strony pracy

1. Dwie publikacje z cyklu to prace oryginalne oparte na pracach własnych. Trzecia publikacja stanowi przegląd piśmiennictwa pozwalający podsumować asymetrię objawów klinicznych i obrazowych. We wszystkich trzech pracach doktorant jest pierwszym autorem. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, o zasięgu międzynarodowym.
2. **Na uwagę zasługuje trafność podjętego zagadnienia:** Atypowe postacie parkinsonizmu stwarzają duże trudności diagnostyczne, powodują wysoki wskaźnik wstępnych błędnych diagnoz (często ze względu na zróżnicowany przebieg i ich rzadkość występowania). Choć nie ma dla nich obecnie leczenia, prawidłowa diagnoza jest ważna dla planowania dalszego postępowania, opieki, włączenia lub nie terapii objawowej (brak lub przemijająca odpowiedź na leczenie lewodopą).
3. Rola asymetrii jako potencjalnego narzędzia diagnostycznego w zespołach parkinsonowskich ma również dużą wartość praktyczną. Przedstawiony artykuł stanowi solidny przegląd tematu asymetrii w atypowych zespołach parkinsonowskich. Prezentuje zróżnicowanie klinicznej i obrazowej asymetrii w tych schorzeniach i przekonująco argumentuje za potencjalną wartością oceny asymetrii jako narzędzia wspomagającego diagnostykę i lepsze zrozumienie deficytów funkcjonalnych i neuropsychologicznych.
4. Prace dotyczące aspektów neurozapalenia i obwodowych wskaźników zapalnych są również cennym wkładem w poszerzenie wiedzy na temat chorób neurodegeneracyjnych i ich powiązań z obwodowym układem immunologicznym. Jeśli chodzi o markery będące przydatne w diagnostyce PSP wydaje się, że zarówno techniki obrazowe (np. PET Tau, PET amyloid) i specyficzne biomarkery z surowicy krwi będą bardziej przydatne w diagnostyce i ocenie stanu zaawansowania choroby niż niespecyficzne wskaźniki zapalenia. Otrzymane zaś wyniki bardziej niż w aspekt diagnostyczny są poznawczo ciekawe, ze względu na powiązania układu nerwowego i immunologicznego.

Pytania i uwagi dotyczące przedstawionych prac

1. Obwodowe wskaźniki stanu zapalnego mogą lub nie odzwierciedlać tego co dzieje się w ośrodkowym układzie nerwowym, dlatego zawsze trudno odnosić ich zmiany do patologii mózgowej. Dodatkowo są wrażliwe na wiele czynników zakłócających wynikających ze stanu całego organizmu, a nie są one specyficzne dla mózgu. Z drugiej strony również mogą odzwierciedlać ledwo poznane lub nie związane z daną patologią szlaki o których nie wiemy lub które nie zostały zbadane. Choć wskaźniki poszukiwane w pracy nr 2 NHR i NLR są badane w bardzo wielu chorobach chciałabym zapytać dlaczego one właśnie zostały wybrane i jaki mogą mieć wpływ na obserwowane patologie.
2. To samo dotyczy również wskaźników NLR czy NPR. Czy nie należałoby poszukać szlaków sygnałowych mózg-układ immunologiczny jako przyczynę obserwowanych zmian wskaźników niż wiązać je ze zmianami zapalnymi w ośrodkowym układzie nerwowym.

3. Poszukiwanie możliwości diagnostyki różnicowej chorób neurodegeneracyjnych przyspieszyły i idą w kierunku poszukiwania bądź specyficznych biomarkerów co jest bardzo trudne lub panelu biomarkerów, których układ mógłby wskazywać na konkretne rozpoznanie. Czy znalezione zależności mogłyby stanowić część takiego panelu biomarkerów.

Podsumowując, całość pracy Doktoranta oceniam bardzo dobrze. Zarówno temat podjętej pracy jak również wykonanie i prezentacja wyników są interesujące i przedstawione w sposób wyczerpujący. Przedstawiony cykl prac spełnia wszystkie wymagania stawiane pracy doktorskiej.

Wszystkie publikacje przeglądowa i dwie oryginalne są opublikowane w recenzowanych czasopismach z wysokim współczynnikiem oddziaływania tym samym przeszły już proces recenzji i zostały ocenione bardzo dobrze. W pracach zastosowano prawidłowe metody badawcze, nie pozostawiając wątpliwości co do jakości metodologicznej wykonanych badań.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarza Patryka Chunowskiego, zatytułowana: : Aspekty diagnostyczne atypowych parkinsonizmów”, jest samodzielnym dorobkiem naukowym doktoranta.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”.

Iwona Kurkowska-Jastrzębska

Warszawa 08.06.2025