

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Patryka Chunowskiego „Aspekty diagnostyczne atypowych parkinsonizmów” na prośbę Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Diagnozowanie zespołu parkinsonowskiego i rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona (chP) (a zwłaszcza różnicowanie z tzw. atypowym parkinsonizmem) jest niewątpliwie trudnym zadaniem zwłaszcza na początku występowania objawów klinicznych. W grupie atypowych parkinsonizmów wyróżnia się postępujące porażenie nadjądrowe (PSP), zespół korowo-podstawny (CBS) i zanik wieloukładowy (MSA). Jak podaje Kandydat „fenotypy tych zaburzeń nakładają się na siebie, co stanowi trudność w odpowiednim zaklasyfikowaniu schorzenia”. Obecnie w chorobach neurodegeneracyjnych prowadzone są badania kliniczne nowych terapii, które wymagają wczesnego precyzyjnego rozpoznania. Atypowe parkinsonizmy różnią się od chP pod względem dostępnych opcji leczenia, reakcji na terapię, rokowania i oczekiwanej długości życia.

Ocena kliniczna dostarcza użytecznych wskazówek do diagnozy fenotypów klinicznych parkinsonizmów i ich różnicowania z chP. Różnicowanie między tymi schorzeniami wymaga opracowania i zastosowania biomarkerów specyficznych dla danej patologii. Zaawansowane obrazowanie (np. tau PET), biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego i testy na obecność α -synukleiny poprawiają dokładność diagnostyczną, ale wymagają dalszej walidacji. Obrazowanie strukturalne, takie jak rezonans magnetyczny, może być pomocne, ale nie jest wystarczająco specyficzne w diagnostyce patologicznej. Aktualnie powstają nowe koncepcje biologicznych definicji schorzeń neurodegeneracyjnych, a to wymaga dokładnego poznania ich patogenez. Zagadnienia te są obecnie przedmiotem badań i publikacji.

Temat badania prowadzonego przez Kandydata należy uznać za uzasadniony.

W recenzji używam tradycyjnej nazwy: atypowe parkinsonizmy (podobnie jak Kandydat w rozprawie), są sugestie aby wprowadzać nazwę „zaburzenia parkinsonowskie” „zaburzenia podobne do chP” – (*Parkinson-like disorders*).

Uważa się, że termin „parkinsonizm atypowy” jest mylący, często przygnębiający dla pacjentów i różnie używany przez środowisko medyczne.

Zastąpienie terminu „atypowy parkinsonizm” terminem „zaburzenia parkinsonowskie” pozwoliłoby na zmniejszenie niejasności terminologicznych, doprecyzowanie znaczenia i uniknięcie poczucia „inności” i stygmatyzacji, która może wynikać z bycia „atypowym”. (*Siddiqui i. Golbe. Time to retire the term "atypical Parkinsonism" Parkinsonism Relat Disord 2025 Jun 17*)

Ocena formalna rozprawy

Praca została wykonana w Katedrze i Klinice Neurologii Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pana dr hab. med. med. Piotra Alstera

Rozprawa doktorska stanowi samodzielną i wyodrębnioną część pracy zbiorowej.

Rozprawa oparta jest o trzy publikacje (2 prace oryginalne IF – 2.7; 4.9; łącznie 10,6 i MNiSW 380).

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

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 NINiSW: 140,0

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

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 function 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

W dokumentacji zawarte jest oświadczenie współautora prac co do zgody na wykorzystanie ich jako części rozprawy doktorskiej Kandydata.

Lek. Patryk Chunowski jest pierwszym Autorem artykułów będących podstawą cyklu pracy doktorskiej.

Załączony jest także wykaz publikacji stanowiących całość dorobku naukowego IF 17,306 MNiSW 520, liczba cytowań 57 (Scopus)

Rozprawa doktorska liczy 79 stron, zawiera: wykaz używanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, hipoteza badawcza, wprowadzenie, omówienie cyklu, wnioski, uwagę, bibliografię oraz kopie publikacji będące podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej.

Nie dołączona jest dokumentacja zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie na przeprowadzenie badania, ale w publikacjach podano że uzyskano odpowiednie zgody.

Ocena merytoryczna rozprawy

We wprowadzeniu Kandydat omawia narzędzie diagnostyczne i hipotezy patofizjologii tych schorzeń, dotychczasowy stan wiedzy i nowatorski aspekt pracy w oparciu o współczesne piśmiennictwo oraz uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl.

Wartościowe jest przedstawienie zaburzeń immunologicznych występujących w tych schorzeniach i uzasadnienie wyboru parametrów ocenianych w badaniu.

Cel pracy jest określony jasno.

Celem niniejszego cyklu publikacji jest przedstawienie trudności diagnostycznych parkinsonizmów atypowych oraz dodatkowych narzędzi, które mogą być potencjalnie użyteczne w różnicowaniu chorób, a także analiza czynników potencjalnie związanych z ich patofizjologią.

Materiał i Metody są opisane w publikacjach.

Chunowski P [aut. koresp.], Madetko-Alster N, Alster P. Asymmetry in atypical Parkinsonian syndromes – a review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024.

Praca przeglądowa obejmuje szczegółowy przegląd literatury, Autorzy korzystają z medycznych publikacji dostępnych w bazie PubMed. Wybrane badania poddano ocenie i analizie w kontekście możliwej asymetrii w badaniach klinicznych i obrazowych występującej w atypowych parkinsonizmach. Wyniki przedstawiono w bardzo sugestywnej figurze 2. Praca świadczy o dużej wiedzy Autorów w tym zakresie.

Chunowski P [aut. koresp.], Migda B, Madetko-Alster N, Mligda 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.

W publikacji tej u chorych z PSP (37 osób) i CBS (19 osób) oraz chP (15) zbadano perfuzji wybranych struktur mózgu przy pomocy tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), a następnie pobrano od każdego uczestnika próbkę krwi obwodowej. Oznaczano obwodowe czynniki zapalne, które mogą wykazywać zależność z neurodegeneracją. Szkoda, że nie porównywano z grupą kontrolą osób bez chorób neurologicznych.

Chunowski P, Otto-Ślusarczyk D, Duszyńska-Wąs K, Drzewińska A, Załęski A, Madetko-Alster N, Wiercińska-Drapało A, Struga M, Alster P. Possible impact of peripheral inflammatory factors and interleukin-1β (IL-1β) on cognitive function in progressive supranuclear palsy-richardson syndrome (PSP-RS) and progressive supranuclear palsy- predominant parkinsonism (PSP-P). *International Journal of Molecular Sciences*. 2024

W kolejnej pracy badano najczęstsze typy PSP jakimi są postępujące porażenie nadjądrowe - zespół Richardsona (PSP-RS)(12 osób) i postępujące porażenie nadjądrowe typu parkinsonowskiego (PSP-P)(12 osób) oraz grupą kontrolną (12 osób). Do oceny funkcji poznawczych każdego uczestnika użyto Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA) i testu Frontal Assessment Battery (FAB). Zbadano surowicę uczestników badania oraz obliczono na jej podstawie wartości obwodowych czynników zapalnych jak w uprzedniej pracy. Analizę poszerzono o ocenę stężeń interleukin otrzymanych zarówno z surowicy jak i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) co znacznie podwyższyło wartość uzyskanych wyników.

Wyniki i wnioski

Stwierdzono negatywną korelację między stosunkiem neutrofili do lipoproteiny wysokiej gęstości (NHR) a obustronną perfuzją wysp i wzgórz wśród chorych z rozpoznaniem CBS oraz negatywną zależność pomiędzy punktacją w MoCA, a wskaźnikami takimi jak stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR) i stosunek neutrofili do limfocytów (NLR). Ostatni wskaźnik wykazuje także ujemną korelację z wynikami uzyskanymi w teście FAB.

Stwierdzono pozytywną zależność stężenia interleukiny 1β (IL-1β) w surowicy w odniesieniu do funkcji poznawczych mierzonych z pomocą MoCA.

Kandydat pisze „Cykl przedstawia zasadność oceny obwodowych markerów zapalnych w ramach rutynowych badań u pacjentów z podejrzeniem APS”. Wydaje się, że to jednak zbyt optymistyczne stwierdzenie. Zaburzenia zapalne obwodowe występują w wielu schorzeniach neurologicznych. Dopiero stworzenie modelu tych zaburzeń może być pomocne w diagnostyce atypowych parkinsonizmów (*Bougea i wsp. Fluid biomarkers in atypical Parkinsonism: current state and future perspectives J Neural Transm (Vienna), 2025 May 20*).

Zgadzam się natomiast w pełni z opinią Kandydata, że „W ramach niniejszego cyklu wskazano na konieczność dalszych badań na większych grupach pacjentów, w ramach szerszych paneli parametrów stanu zapalnego, co może pomóc w bardziej wnikliwym zrozumieniu mechanizmów chorobowych i identyfikacji potencjalnych celów terapeutycznych w APS w przyszłości”.

Oczywiście badania nad biomarkerami umożliwiające wczesną identyfikację i prognozę pacjentów z atypowym parkinsonizmem wymagają współpracy wielu ośrodków, walidacji i diagnostyki, pomimo niedojrzałych jeszcze biologicznych systemów klasyfikacji.

Badania przedstawione w rozprawie są wartościowe, zostały one przeprowadzone na odpowiednich dobrze opisanych grupach badawczych – co należy szczególnie podkreślić przy tak rzadkich chorobach.

Rozprawa przygotowana jest bardzo starannie pod względem redakcyjnym.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska lek. Patryka Chunowskiego przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Prace oryginalne mają nowatorski charakter, zostały opublikowane w dobrych recenzowanych czasopismach. Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

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).

Wobec powyższego wnioskuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Patryka Chunowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KLINIKA
Kliniki Neurologii i Epileptologii
prof. dr hab. med. Wiesław Niewiarowski
12.07. 2025