

Dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska, prof. SUM
Katedra Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziołowa 45-47; 40-752 Katowice
tel. 32 359 83 06; email:agorzowska@sum.edu.pl

Katowice, 26 marca 2026 roku

**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Markiewicza pt.
„Zaburzenia depresyjne i jakości życia w postępującym porażeniu nadjądrowym”**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Alster, Klinika Neurologii,

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Bartosz Migda,

Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Michała Markiewicza powstała pod kierownictwem promotora dr hab. n. med. Piotra Alstera oraz promotora pomocniczego dr hab. n. med. Bartosza Migdy, została przygotowana w formie cyklu trzech publikacji: jednego artykułu poglądowego oraz dwóch artykułów oryginalnych - wszystkie opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej, kolejno *Frontiers in Neurology, Diseases*, oraz *International Journal of Molecular Sciences*. Wskaźniki naukometryczne tego cyklu są wysokie i wynoszą: współczynnik oddziaływania (IF) - 10.7, a punktacja MNiSW - 260 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.

Tematyka pracy dotyczy związku pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi, jakością życia oraz markerami zapalnymi i neurotroficznymi w postępującym porażeniu nadjądrowym (PSP). Wybór tego zagadnienia jako przedmiotu rozprawy uważam za trafny. PSP jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną należącą do tauopatii, której obraz kliniczny obejmuje nasilone zaburzenia ruchowe oraz istotne symptomy pozaruchowe. Wśród tych ostatnich szczególne znaczenie mają objawy neuropsychiatryczne, w tym depresyjne, które wyraźnie wpływają na funkcjonowanie i jakość życia pacjentów, a pomimo tego są często niedocenianym komponentem choroby. W patogenezie depresji w PSP istotną rolę przypisuje się zarówno uszkodzeniom struktur mózgowych zaangażowanych w regulację nastroju, jak i procesom neurozapalnym oraz zaburzeniom w obrębie czynników neurotroficznym, które towarzyszą neurodegeneracji. Zjawiska te mogą stanowić kluczowe ogniwo łączące zmiany biologiczne z manifestacją objawów afektywnych. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabiera identyfikacja biomarkerów odzwierciedlających zarówno nasilenie procesów

zapalnych, jak i zmiany w zakresie czynników neurotroficznych, w tym analiza zależności pomiędzy nieswoistymi markerami zapalnymi krwi obwodowej a objawami depresyjnymi oraz jakością życia chorych. Podejście Doktoranta wpisuje się w aktualny nurt badań translacyjnych, ukierunkowanych na integrację danych patofizjologicznych z obrazem klinicznym choroby. Należy zauważyć, że uwzględnienie jakości życia jako istotnego punktu odniesienia nadaje temu podejściu szczególną wartość, gdyż pozwala na ocenę konsekwencji procesów biologicznych z perspektywy pacjenta. Integracja markerów biologicznych z pomiarami zgłaszanymi przez pacjentów (patient-reported outcomes) umożliwia bardziej całościową charakterystykę przebiegu choroby oraz może sprzyjać identyfikacji klinicznie istotnych – tak dla praktyki jak i dalszych badań – zależności.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy:

1. Markiewicz M., Madetko-Alster N., Alster P. Quality of life in patients with progressive supranuclear palsy: a review of literature and implications for practice. *Frontiers in Neurology*. 2024 (IF 2,8; MNiSW 100; Q2).
2. Markiewicz M., Madetko-Alster N., Otto-Ślusarczyk D., Duszyńska-Wąs K., Migda B., Chunowski P., Struga M., Alster P. Possible Significance of Neutrophil-Hemoglobin Ratio in Differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Depression: A Pilot Study. *Diseases*. 2025 (IF 3,0; MNiSW 20; Q2).
3. Markiewicz M., Migda B., Otto-Ślusarczyk D., Madetko-Alster N., Wiercińska-Drapała A., Darewicz M., Struga M., Alster P. Inflammatory and Neurotrophic Factors and Their Connection to Quality of Life in Progressive Supranuclear Palsy—Single-Center Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 (IF 4,9; MNiSW 140; Q1).

Cykl publikacji jest spójny i logicznie uporządkowany. Pierwsza praca stanowi dobrze opracowane wprowadzenie do zagadnienia jakości życia w PSP. Druga publikacja jest badaniem pilotażowym i ocenia wprowadzony przez Doktoranta nowy wskaźnik NHGB-R (neutrofile - hemoglobina) w kontekście – związanej z jakością życia - depresji w przebiegu PSP. Trzecia praca rozszerza analizy jakości życia o wybrane markery zapalne i czynniki neurotroficzne.

Recenzowana rozprawa ma układ i strukturę typowe dla pracy doktorskiej, stanowiącej cykl publikacji i obejmuje wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, hipotezę badawczą, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską oraz wykaz publikacji stanowiących całokształt dorobku naukowego Doktoranta, wprowadzenie, omówienie cyklu, wnioski, uwagi, erratę, bibliografię, kopie opublikowanych prac, oświadczenia wszystkich współautorów publikacji i oświadczenie z Komisji Bioetycznej. Załączone przez Autora piśmiennictwo, obejmuje 27 pozycji, które są właściwie dobrane i zacytowane w tekście pracy. Autor sformułował jedną hipotezę badawczą: potencjalne powiązanie zaburzeń jakości życia i depresyjnych z wybranymi czynnikami patofizjologicznymi w postępującym porażeniu nadjądrowym. Hipoteza ta jest czytelna i naukowo uzasadniona. Należy przy tym zauważyć, że jej forma jest nieco zbyt ogólna

(wybrane czynniki patofizjologiczne), opisowa i nie w pełni testowalna. Lepiej byłoby gdyby Doktorant wskazał w hipotezie konkretne zmienne i zasugerował kierunek zależności.

Pierwsza praca cyklu ma charakter poglądowy i stanowi uporządkowany przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego jakości życia u pacjentów z PSP oraz implikacji klinicznych wynikających z jej oceny [Markiewicz M., Madetko-Alster N., Alster P. Quality of life in patients with progressive supranuclear palsy: a review of literature and implications for practice. *Frontiers in Neurology*. 2024]. Doktorant przedstawił narzędzia oceny jakości życia opracowane specjalnie dla chorych z PSP, adaptowane z oceny w chorobie Parkinsona oraz zaprojektowane do szerokiego użycia w medycynie i psychologii a wykorzystywane w PSP z racji swojej uniwersalności. W publikacji wskazano na ich charakterystyczne cechy oraz ewentualną przewagę albo brak takiej w grupie chorych z PSP. Nie zostało tutaj wskazane narzędzie szczególnie rekomendowane do szerokiego stosowania w tym wskazaniu. Autor przedstawia w pracy wielowymiarowy charakter jakości życia w PSP, uwzględniając zarówno objawy ruchowe, jak i pozaruchowe, w tym zaburzenia poznawcze i neuropsychiatryczne. Na uwagę klinicysty zasługuje podkreślenie różnic w przebiegu poszczególnych podtypów PSP co komplikuje ocenę i wnioski z badań dotyczących jakości życia chorych z tym rozpoznaniem. Istotne jest także zwrócenie uwagi w pracy na ograniczenia dostępnych narzędzi oceny oraz potrzebę indywidualizacji postępowania terapeutycznego. Mocne strony pracy obejmują szeroki zakres uwzględnionego piśmiennictwa, logiczną strukturę opracowania oraz trafne wnioski o znaczeniu praktycznym. W kontekście pracy mam drobną uwagę dotyczącą braku jednoznacznego wskazania metodologii przeglądu, co ogranicza możliwość oceny kompletności doboru źródeł. W uwzględnionych w przeglądzie badaniach stosowano odmienne kryteria diagnostyczne, co pozostaje konsekwencją zmian w klasyfikacjach na przestrzeni lat. Okoliczność ta została nie wynika z przyjętej metodologii przeglądu, niemniej może wpływać na heterogeniczność analizowanych danych oraz ograniczać bezpośrednią porównywalność wyników.

Kolejna praca cyklu ma charakter badania pilotażowego i dotyczy oceny potencjalnego znaczenia wskaźnika neutrofile - hemoglobina (NHGB-R) w rozwoju zaburzeń depresyjnych w PSP [Markiewicz M., Madetko-Alster N., Otto-Ślusarczyk D., Duszyńska-Wąs K., Migda B., Chunowski P., Struga M., Alster P. Possible Significance of Neutrophil-Hemoglobin Ratio in Differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Depression: A Pilot Study. *Diseases*. 2025]. Praca odwołuje się do koncepcji udziału przewlekłego stanu zapalnego w mechanizmach patogenetycznych prowadzących do rozwoju zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. W badanej grupie pacjentów z PSP i współistniejącą depresją wykazano istotnie wyższe wartości wskaźnika NHGB-R w porównaniu z grupą PSP bez depresji ($p = 0,01$), przy jednoczesnym braku istotnych różnic w pozostałych parametrach związanych z neutrofilami oraz w ogólnej ocenie morfologii krwi. Wnioski z pracy wskazują na znaczenie obwodowych markerów zapalnych u pacjentów z PSP obciążonych zaburzeniami depresyjnymi i sugerują istnienie zależności pomiędzy takimi nieswoistymi markerami zapalnymi a zaburzeniami afektywnymi w tej chorobie. Interesujące jest w tym kontekście czy

i jak leki, przede wszystkim przeciwdepresyjne, mogą wpływać na wartości badanych przez Doktoranta parametrów laboratoryjnych. Mocną stroną pracy jest innowacyjność podejścia oraz próba identyfikacji łatwo dostępnego biomarkera o potencjalnym zastosowaniu klinicznym. Natomiast najważniejsze ograniczenia pracy wynikają przede wszystkim z pilotażowego charakteru badania, w tym niewielkiej liczebności grupy, niestabilności zaproponowanego wskaźnika oraz braku walidacji wyników w niezależnej kohorcie.

Trzecia praca cyklu stanowi oryginalne badanie kliniczno-biochemiczne, którego celem była analiza zależności pomiędzy czynnikami zapalnymi i neurotroficznymi a jakością życia u pacjentów z PSP [Markiewicz M., Migda B., Otto-Ślusarczyk D., Madetko-Alster N., Wiercińska-Drapała A., Darewicz M., Struga M., Alster P. Inflammatory and Neurotrophic Factors and Their Connection to Quality of Life in Progressive Supranuclear Palsy—Single-Center Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025]. Główne obserwacje badania stanowi: stwierdzenie ujemnej korelacji między stanem klinicznym ocenianym na podstawie mPSPRS (Modified Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale) a stężeniem czynnika neurotroficznego GDNF ($r = -0,772727$, $p = 0,003$) w surowicy, stwierdzenie słabszej ujemnej korelacji między parametrem jakości życia - PSP-QoL a stężeniem GDNF ($r = -0,68390$, $p = 0,011$) w surowicy, a także stwierdzenie braku korelacji w analizach jakości życia i czynników zapalnych w badanej grupie. Ponadto odnotowano, że niższe poziomy GDNF wiązały się z wyraźniejszym pogorszeniem stanu klinicznego chorych z PSP. Wyniki te potwierdzają potencjalną rolę czynników neurotroficzných w kształtowaniu objawów pozaruchowych w parkinsonizmie. Mocne strony pracy obejmują spójną koncepcję badawczą, interdyscyplinarne podejście łączące aspekty kliniczne i molekularne oraz potencjalne znaczenie wyników dla dalszych badań nad patofizjologią choroby, które mogą mieć także potencjał translacyjny np. w zakresie ustalania celów terapeutycznych. Ograniczeniami tej pracy, które należy odnotować są: jednoośrodkowy charakter badania, niewielka – dla tego typu prac – grupa badana oraz brak analizy przyczynowo-skutkowej, co utrudnia jednoznaczną interpretację zależności. Ważnym ograniczeniem interpretacji uzyskanych wyników jest również brak jednoznacznego i szerszego uwzględnienia potencjalnych czynników zakłócających, takich jak wiek, czas trwania choroby czy stosowane leczenie, które mogą wpływać na obserwowane zależności pomiędzy czynnikami neurotroficznymi a jakością życia. W odniesieniu do przyjętej koncepcji i uzyskanych wyników warto zaznaczyć, że interesująca byłaby obserwacja badanych parametrów w czasie, a Doktorant mógłby zaplanować badania longitudinalne pozwalające ocenić dynamikę zmian markerów zapalnych, neurotroficzných i klinicznych.

Po zapoznaniu się z publikacjami i opracowaniem mam do Doktoranta kilka pytań:

1. Jakiego Doktorant identyfikuje konkretne czynniki (kliniczne, w tym pozaruchowe), które w największym stopniu determinują jakość życia pacjentów z PSP w dostępnych badaniach?

2. Które z omawianych narzędzi oceny jakości życia w PSP Doktorant uznaje za najbardziej adekwatne do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej na podstawie dokonanego przeglądu?
3. Czy Doktorant uwzględnił wpływ czynników ogólnoustrojowych na wartość wskaźnika NHGB-R na etapie projektowania badania, analizy danych oraz interpretacji wyników? Czy przeprowadzono dodatkowe analizy potwierdzające stabilność uzyskanych wyników w tym zakresie?
4. Czy któryś z analizowanych markerów w pracach oryginalnych (drugiej i trzeciej) – poza GDNF - wykazuje potencjał prognostyczny w zakresie progresji choroby lub pogorszenia jakości życia?

Cała rozprawa przygotowana została właściwie, zgodnie z wymaganiami formalnymi dla prac doktorskich. We wszystkich pracach Doktorant stosował aktualne kryteria diagnostyczne PSP, odnosił się do zwalidowanych narzędzi, przeprowadził klarowną analizę wybranych w badaniu parametrów, przedstawił dyskusję wyników i ograniczenia badań. W pracy / omówieniu cyklu obecne są pojedyncze błędy stylistyczne i edytorskie, ale nie merytoryczne. W tytule pracy lepiej byłoby użyć sformułowania „jakość życia” zamiast „jakości życia” jako terminu pojęciowego odnoszącego się do kategorii badawczej i używanego w liczbie pojedynczej w rozumieniu konstruktu teoretycznego. Do drobnych niedoskonałości należy także pominięcie niektórych skrótów jak NHGB-R czy GDNF, w ich wykazie. Wszystkie poczynione drobne uwagi nie wpływają na moją jednoznacznie pozytywną ocenę pracy Doktoranta.

Po zapoznaniu się z rozprawą dokorską oraz oświadczeniami Doktoranta i współautorów publikacji składających się na przedłożony do oceny cykl stwierdzam, że lekarz Michał Markiewicz wykazał się niezbędną wiedzą oraz umiejętnością samodzielnego zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych. Badania Doktoranta dotyczą aktualnych zagadnień o istotnym znaczeniu naukowym i klinicznym. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego 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.

dr hab. n. med.
Agnieszka Gorzkowska prof. SUM