

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Stanisława Szlufika**

**pt. „Głęboka stymulacja mózgu i jej wpływ na postęp choroby Parkinsona w obserwacji długoterminowej – cykl publikacji”**

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski

Leczenie chirurgiczne choroby Parkinsona (*Parkinson disease* – PD) polegające na obustronnej implantacji stymulatorów jąder niskowzgórzowych (*subthalamic nucleus deep brain stimulation* – STN-DBS) zmniejsza nasilenie bradykinezji, drżenia oraz dyskinez i fluktuacji ruchowych w zaawansowanym okresie choroby, jednak wpływ na objawy osiowe choroby, takie jak zaburzenia stabilności postawy, chodu oraz objawy pozaruchowe, obejmujące zaburzenia funkcji poznawczych, nie został poznany. Wpływ STN DBS na postęp procesu neurodegeneracyjnego jest niejasny, a zmniejszenie zaburzeń chodu i niestabilności postawy stwierdzone we wczesnym okresie po STN DBS związane jest ze zmniejszeniem bradykinezji oraz dyskinez ruchowych. Biomarkery progresji procesu neurodegeneracji w PD nie zostały jak dotąd poznane. Badania zmierzające do identyfikacji markerów procesu neurodegeneracji oraz określenie wpływu STN DBS na progresję procesu neurodegeneracji w PD przyczyniają się do poprawy standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Autor niniejszej dysertacji doktorskiej podejmuje taką próbę, realizując swój ambitny projekt.

Praca doktorska przesłana do recenzji opiera się na cyklu monotematycznych publikacji w prestiżowych czasopiśmie naukowych.

Cel badania został precyzyjnie sformułowany jako określenie wpływu obustronnej głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego mózgu na postęp PD w ocenie krótko- i długoterminowej w porównaniu z postępowaniem choroby u osób leczonych farmakologicznie. Dodatkowe zadanie badawcze w ramach obecnego projektu stanowiło określenie potencjalnych biomarkerów pozwalających na ocenę postępu choroby u osób z PD.

W celu realizacji wymienionych powyżej celów autor zaprojektował protokół badania, w którym weryfikuje swoje hipotezy naukowe.

W pierwszej pracy z cyklu badano wpływ STN DBS na zaburzenia stabilności postawy u osób z PD leczonych operacyjnie w obserwacji krótko- i długoterminowej w porównaniu

z grupą chorych leczonych farmakologicznie. Oceniano grupę 20 chorych z PD (średni wiek 51,1 roku; 8 kobiet i 12 mężczyzn) przed STN DBS oraz 2 i 9 miesięcy po STN DBS w porównaniu z grupą 14 chorych (średni wiek 51,4 roku; 6 kobiet i 8 mężczyzn), u których ocenę przeprowadzono 30 miesięcy po STN DBS. Grupę kontrolną stanowiło 20 chorych (średni wiek 56,7 roku; 11 kobiet i 9 mężczyzn) leczonych farmakologicznie. Ocenę stopnia nasilenia zaburzeń ruchowych przeprowadzono z zastosowaniem skali UPDRS, ocenę statycznej i dynamicznej stabilności postawy zaś z zastosowaniem platformy posturograficznej oraz testów pomiaru czasu Time Up and Go, Dual Task-Timed Up And Go, a także testu tandemowego Tandem Walking przed STN DBS oraz 2 i 9 miesięcy po STN DBS w okresie ON i OFF.

W grupie osób leczonych farmakologicznie stwierdzono stopniową progresję objawów, natomiast w grupie osób leczonych chirurgicznie – zmniejszenie zaburzeń chodu i niestabilności postawy w ciągu 9 miesięcy po STN DBS oraz następowe nasilenie zaburzeń stabilności postawy stwierdzone w testach Time Up, Go i Tandem Tandem Walking Test oraz w badaniu posturograficznym w kolejnych miesiącach. Wyniki badania sugerowały, że STN DBS może wykazywać działanie modulacyjne na statyczną i dynamiczną niestabilność postawy u osób z PD – w ciągu pierwszych 9 miesięcy po przeprowadzeniu STN DBS przejściowo zmniejsza zaburzenia równowagi, ale z możliwym nasilaniem objawów w następnych miesiącach.

W drugiej pracy analizowano związek między ruchami sakkadycznymi a poprawą sprawności ruchowej ocenianą na podstawie skali UPDRS u chorych leczonych STN DBS. Do badania włączono 20 chorych z PD leczonych STN DBS. Grupa pooperacyjna obejmowała 14 osób. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób leczonych farmakologicznie. Ocenę stopnia nasilenia zaburzeń ruchowych wg skali UPDRS oraz odruchów sakkadycznych przeprowadzono przed STN DBS oraz 2 i 9 miesięcy po STN DBS w okresie ON i OFF. W grupie chorych leczonych STN DBS stwierdzono zwiększenie latencji ruchów sakkadycznych, redukcję amplitudy i prędkości sakkad oraz poprawę parametrów odruchowych sakkad poziomych w fazie ON i OFF. Większą poprawę latencji odruchów sakkadycznych wykazano w fazie ON niż OFF w grupie chorych leczonych STN DBS, co wskazuje na większy wpływ STN DBS niż leczenia farmakologicznego na układ sakkad. Wykazano korelację między latencją odruchów sakkadycznych i pogorszeniem sprawności ruchowej ocenianej wg skali UPDRS we wszystkich badanych grupach, najbardziej zaznaczoną w III części skali UPDRS w fazie ON – większą w grupie chorych leczonych STN DBS. Uzyskane wyniki sugerują,

że okulografia jest potencjalnym biomarkerem stopnia nasilenia zaburzeń ruchowych zarówno u osób leczonych operacyjnie, jak i farmakologicznie.

W trzeciej pracy oceniano wpływ STN DBS na zaburzenia ruchowe i funkcje poznawcze u osób z PD w porównaniu z grupą osób leczonych farmakologicznie. Ocenę sprawności ruchowej na podstawie skali UPDRS przeprowadzano 3, 6 i 30 miesięcy po STN DBS w okresie OFF. Ocena funkcji poznawczych wykazała wyraźną różnicę między grupą leczoną farmakologicznie i po STN DBS, w której odnotowano pogorszenie funkcji wykonawczych, zwłaszcza fluencji słownej, we wczesnym okresie po STN DBS oraz pogorszenie uwagi i pamięci roboczej w dłuższej obserwacji. Stwierdzono znaczącą poprawę sprawności ruchowej w fazie OFF. Depresja zmniejszyła się w grupie osób leczonych STN DBS, podczas gdy w grupie leczonej farmakologicznie obserwowano nasilenie zaburzeń nastroju.

Wszystkie trzy prace cyklu zostały napisane jasno i zrozumiale, co świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta. Przyjęte metody badawcze są prawidłowe i odpowiadają standardom obowiązującym dla tego typu prac naukowych. Przedstawione wnioski stanowią podsumowanie prezentowanych wyników i odpowiadają wyznaczonym na wstępie celom pracy.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zachęcić Doktoranta do podjęcia badań obejmujących znacznie większe grupy chorych oceniających dłuższy okres obserwacji i przedyskutowania aspektu działania modulacyjnego STN DBS, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu fluktuacji i dyskinez oraz poprawy sprawności ruchowej, a także ocenę funkcji poznawczych w obserwacji długoterminowej.

Podsumowując, lek. med. Stanisław Szlufik przedstawił do recenzji pracę, która została zrealizowana w oparciu o rzetelny warsztat badawczy. Doktorat zapoznał się z piśmiennictwem poświęconym zagadnieniom z zakresu podjętego tematu badawczego. Sformułowanie planu badawczego, przeprowadzona analiza oraz krytyczne przedstawienie uzyskanych wyników świadczą o umiejętności przeprowadzenia badania naukowego. Uzyskane wyniki dostarczają nowych informacji na temat znaczenia STN DBS w leczeniu zaawansowanego okresu choroby Parkinsona.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Stanisława Szlufika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm.).”*