

### Recenzja

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt. „Głęboka stymulacja mózgu i jej wpływ na postęp choroby Parkinsona w obserwacji długoterminowej” lekarza Stanisława Szlufika.**

Opinia niniejsza została sporządzona na podstawie nadesłanej w formie elektronicznej rozprawy doktorskiej.

Przesłana do oceny praca dotyczy przebiegu choroby Parkinsona (PD), schorzenia neurodegeneracyjnego powodującego postępujące pogorszenie sprawności ruchowej. Spowolnienie ruchowe, zwiększone napięcie mięśniowe, drżenie spoczynkowe i osłabienie odruchów posturalnych prowadzą do zaburzeń chodu i pogorszenia aktywności codziennej. W późniejszym okresie choroby mogą wystąpić także inne objawy, w tym zaburzenia poznawcze, które dodatkowo znacznie pogarszają samodzielność chorych i jakość życia, stopniowo ograniczając samodzielność. Objawy PD u zdecydowanej większości chorych występują w wieku podeszłym, co w związku z coraz liczniejszą populacją ludzi starszych, stanowi coraz większy problem. Biorąc pod uwagę konsekwencje medyczne, ekonomiczne i społeczne rosnącej liczby chorych zrozumiałe jest szczególne zainteresowanie możliwościami terapeutycznymi. Liczne prace poświęcone są skuteczności zarówno leczeniu farmakologicznego jak i głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Prowadzone badania dotyczą głównie określenia wskazań, skuteczności leczenia i występowania objawów niepożądanych. Pewna stagnacja w zakresie możliwości leczenia farmakologicznego powoduje coraz większe zainteresowanie leczeniem za pomocą głębokiej stymulacji mózgu. Udowodniony objawowy efekt leczenia ciągle nie daje odpowiedzi czy stosowane dotychczas metody leczenia wpływają na przebieg choroby, w szczególności czy mogą prowadzić do jej spowolnienia. W odniesieniu do potwierdzonego licznymi badaniami korzystnego działania objawowego głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego (DBS STN), nie potwierdzono dotychczas u chorych wpływu na naturalny przebieg choroby. Stąd racjonalna jest przyjęta przez Autora, jako cel badania, ocena tempa progresji PD u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, poddanych leczeniu operacyjnemu przy zastosowaniu obustronnej (DBS STN) w porównaniu z grupą chorych leczonych najlepszą dostępną terapią farmakologiczną (BMT). Jako dodatkowe zadanie badawcze przyjął określenie potencjalnych biomarkerów pozwalających na ocenę postępu choroby. To zadania badawcze w pełni celowe i klinicznie bardzo wartościowe. Obiektywizacja efektów stosowanych metod terapeutycznych oraz optymalizacja metodologii stosowanych narzędzi do oceny wyników są kluczem do działania poznawczego i oceny przydatności stosowanych metod w działalności klinicznej.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska stanowi omówienie zaplanowanych i

wykonanych zgodnie z przyjętymi kryteriami badań, które zostały zawarte w trzech publikacjach w recenzowanych czasopismach posiadających współczynnik wpływu: Szlufik S, Kloda M, Friedman A, Potrzebowska I, Gregier K, Mandat T, Przybyszewski A, Dutkiewicz J, Figura M, Habela P, Kozirowski D. The Neuromodulatory Impact of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Gait and Postural Instability in Parkinson's Disease Patients: A Prospective Case Controlled Study. *Front Neurol*. 2018 Oct 31;9:906. MNISW=30 pkt IF=2,635. Szlufik S, Przybyszewski A, Dutkiewicz J, Mandat T, Habela P, Kozirowski D. Evaluating reflexive saccades and UDPRS as markers of Deep Brain Stimulation and Best Medical Treatment improvements in Parkinson's disease patients: a prospective controlled study. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(5):341-347. MNISW=40 pkt IF=1,006, Szlufik S, Duszyńska-Lysak K, Przybyszewski A, Laskowska-Levy I, Drzewinska A, Dutkiewicz J, Mandat T, Habela P, Kozirowski D. The potential neuromodulatory impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation on Parkinson's disease progression. *J Clin Neurosci*. 2020 Jan 27. MNISW=70 pkt IF=1,593,

We wszystkich pracach lek. Stanisław Szlufik jest pierwszym autorem i w każdej pracy posiada wymagany istotny wkład co potwierdzone jest oświadczeniami pozostałych współautorów poszczególnych publikacji. Na przeprowadzenie badań wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym 8 lipca 2014 roku.

Przedstawiona mi w formie elektronicznej praca została poprzedzona spisem treści i wykazem stosowanych skrótów, streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz załącznikami. Umieszczone pełne teksty, wymienionych wyżej publikacji łącznie z piśmiennictwem, poprzedzone są zwięzłymi i przejrzystymi napisanymi wprowadzeniem, założeniami i celem pracy. Całość zamykają podsumowanie i wnioski po których Autor umieszcza 33 pozycje piśmiennictwa w języku angielskim, odnoszące się do wprowadzenia.

Badania przeprowadzono w grupie 54 osób (25 k, 29 m) z idiopatyczną postacią PD. Część pacjentów (N 40) została zrandomizowana do jednej z dwóch grup: 1/ grupa kontrolna (BMT), leczona tylko farmakologicznie: (N 20) (średni wiek 56,7 lat, 11 k, 9 m) ocenianych trzykrotnie w okresach ok. 9±2-miesięcznych. 2/ grupa badana (DBS): (N 20) (średni wiek 51,1 lat, 8 k, 12 m) ocenianych jednokrotnie przed zabiegiem obustronnej (DBS STN) oraz ocenianych dwukrotnie w okresach ok. 9±2-miesięcznych po DBS STN celem oceny krótkoterminowego wpływu DBS na tempo progresji PD, 3/ grupa pooperacyjna (POP): 14 lub 15 chorych (w zależności od możliwości wykonywania testów parametrycznych), poddanych wcześniej DBS STN (mediana czasu po operacji 30 miesięcy), oceniani trzykrotnie w okresach ok. 9±2-miesięcznych celem zbadania długoterminowego wpływu DBS na tempo progresji PD.

U wszystkich chorych, podczas każdej wizyty, zarówno na lekach lub bez leków tzn BMT-ON/BMT-OFF oraz na włączonym lub wyłączonym DBS tzn DBSON/DBS-OFF, wykonywano

badanie skalą UPDRS, testami neuropsychologicznymi, okulografią, badaniach posturograficzne (na platformie TechnoBody Prokin-M-line) oraz testy równoważne.

W przeprowadzonych badaniach wykonano analizy statystyczne z użyciem złożonego modelu liniowego, z zastosowaniem oprogramowania LME4 (wersja 1.1).

W oparciu o uzyskane wyniki opublikowane i omówione w trzech pracach, w których materiał stanowiła ta sama grupa badanych, Autor wyciągnął poniższe wnioski.

1. DBS STN ma neuromodulacyjny wpływ na tempo progresji choroby Parkinsona, co udowodniono na podstawie istotnych statystycznie zmian w grupie DBS, nie obserwowanych w grupie BMT zarówno w ocenie na podstawie skali UPDRS III jak również w testach parametrycznych (okulografia, posturografia, testy równoważne). 2. DBS STN w pierwszym okresie pooperacyjnym ma wpływ na przyspieszenie postępu PD, po czym po kolejnych miesiącach dochodzi do stopniowej stabilizacji stanu neurologicznego (UPDRS III). 3. DBS STN ma istotny wpływ na zaburzenia równowagi i chodu u pacjentów z PD w pierwszych 18 miesiącach po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym – początkowo poprawia parametry równowagi statycznej i dynamicznej, ale w kolejnych miesiącach może wystąpić ich znaczne nasilenie, nie obserwowane w grupie leczonej farmakologicznie. 4. DBS STN ma wpływ na nasilenie zaburzeń poznawczych (w stosunku do grupy leczonej farmakologicznie) we wczesnym okresie pooperacyjnym głównie w zakresie fluencji słownej, uczenia się i procesów pamięciowych oraz w późniejszym okresie pooperacyjnym głównie w zakresie funkcji uwagowych i pamięci roboczej.

W przedstawionej pracy doktorskiej wiadomości przydatne do uzasadnienia celu pracy, opis przyjętej metodologii oraz wyniki badań w poszczególnych pracach są spójnie zebrane w tekście. Podobnie został omówiony opis badanego materiału łącznie z charakterystyką grupy badanej, zastosowanymi metodami badawczymi oraz oceną statystyczną. Całość stanowi zwięzłe i bardzo dobre merytorycznie połączenie tekstów prezentowanych w publikacjach.

Dyskusja zawarta odrębnie w każdej publikacji nie została przeniesiona do zbiorczego opracowania, które zawiera jedynie podsumowanie i wnioski. Szkoda, ponieważ omówienie wyników z kompetentnym komentarzem pozwala na ostrożne wyciąganie i formułowanie wniosków, co ma miejsce w poszczególnych publikacjach. Podkreślone są w nich obiecujące prognostycznie wyniki z jednoczesnym wskazaniem na słabości wynikające z niezbyt licznej grupy badanej, względnie krótkiego czasu OFF w grupie DBS przed badaniem funkcji ruchowych oraz ograniczonego czasu badania. W konkluzji sugeruje się kontynuację badań zwiększając liczbę badanych i wydłużając czas OFF a także wydłużając czas badania aby potwierdzić uzyskane wyniki i zwiększyć ich jakość. Brakuje tego w omówieniu wniosków. Stwierdzenie „DBS STN ma neuromodulacyjny wpływ na tempo progresji choroby Parkinsona, co udowodniono w obecnym projekcie na podstawie istotnych statystycznie zmian w grupie DBS, których nie obserwowano w

grupie BMT” jest prawdziwe dla badanej grupy. Dlatego, w tekście omawiającym wyniki, tak jak w publikacjach, zamiast „ma” powinno być „może mieć”.

Odrębną kwestią, wyłącznie w przypadku kontynuacji badań jest farmakoterapia w grupie DBS. Zabieg jest wykonywany u chorych leczonych, jak należy przyjąć, także BMT. Zwykle po wykonanym zabiegu możliwa jest redukcja dawek przyjmowanych leków, a rzadko, ich odstawienie. A więc jest DBS STN i farmakoterapia czyli terapią skojarzoną. Tak więc, warte jest rozważenia, czy uzyskane wyniki są efektem tylko DBS czy skojarzonego działania.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska jest wykonana poprawnie, metodologicznie prosta z jasno określonymi celami choć złożona w zakresie wykonania. Wnioski wyciągnięte są z pracy i odpowiadają na postawione cele. Autor wykazuje się dużą wiedzą nieodzowną do dojrzałego przeprowadzenia przyjętych założeń. Omówienie zbiorcze jest napisana przejrzyście, zrozumiałym i ładnym językiem.

Dokonując ogólnej oceny rozprawy stwierdzam, że została ona prawidłowo zaplanowana, poprawnie wykonana a wnioski z badań Doktoranta są interesujące, dobrze uzasadnione i poszerzają naszą dotychczasową wiedzę. W analizie pracy poza wspomnianymi uwagami łatwymi do poprawienia nie znajduję istotnych zarzutów i wysoko oceniam całość rozprawy jak również jej przydatność utylitarną.

Przedstawiona do recenzji praca lek. Stanisława Uflika odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim i spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (D. U. nr 65, poz 596 z późn. zm.) w związku z art 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce ( Dz.U. Z 2018 r. poz 1669 z późn. zm.).

Biorąc pod uwagę oryginalny charakter pracy, wartość utylitarną uzyskanych wyników, wskazanie ważnego kierunku dalszych badań, określenie potencjalnych biomarkerów pozwalających na ocenę postępu choroby oraz publikację wyników w czasopismach o łącznym IF 5,234 wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Stanisława Szluflika. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wniosek o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

8.08. 