

Opinia

dotycząca rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Dulskiego
pt.: „Wpływ głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu na zaburzenia
pozaruchowe w chorobie Parkinsona ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu”

Współczesna wiedza na temat choroby Parkinsona uległa znacznemu rozwojowi. Wiemy, że jest to choroba złożona, niewątpliwie pozostająca pod wpływem czynników genetycznych i środowiska. Istnieje bardzo rozbudowane leczenie objawów ruchowych jednakże cały czas pozostajemy bez technologii, która spowolniła tempo progresji choroby czy istotnie wpływała na objawy pozaruchowe.

W kontekście tych wstępnych uwag, podjęcie przez lek. Jarosława Dulskiego tematu dotyczącego znaczenia głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu dla objawów pozaruchowych w chorobie Parkinsona pozostaje bardzo aktualne. Dane literaturowe dotycząca tego tematu pozostają nadal niewystarczające. W ciągu ostatnich lat pojawiło się kilka opracowań klinicznych, które pokazują korzystny wpływ nowych technologii leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona na objawy pozaruchowe. Temat ten jednak wymaga podejmowania dalszych opracowań naukowych.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje jednotematyczny cykl 3 publikacji, w których Doktorant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Sumaryczna punktacja dla osiągnięcia naukowego wyniosła: IF = 5.955 oraz MNiSW = 97. Artykuły zostały opublikowane w pismach recenzowanych a jedno z nich w bardzo prestiżowym periodyku „Parkinsonism and Related Disorders”. W skład dorobku będącego podstawą o ubiegania się o stopień doktora i będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej weszły następujące publikacje:

Dulski J, Schinwelski M, Konkel A, Sławek J. Sleep disorders in Parkinson's disease. Postępy Psychiatrii i Neurologii Volume 24, Issue 3, July–September 2015, Pages 147–155. doi:10.1016/j.pin.2015.08.002

MNiSW=13 pkt IF=0

Dulski J, Schinwelski M, Konkel A, Grabowski K, Libionka W, Wąż P, E J Sitek, Sławek J. The impact of subthalamic deep brain stimulation on polysomnographic sleep pattern in patients with Parkinson's disease - Preliminary report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2018 Aug;52(4):514-518. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.05.006. Epub 2018 Jun 1.

MNISW=15pkt IF= 0.817

Dulski J, Schinwelski M, Konkel A, Grabowski K, Libionka W, Wąż P, Sitek EJ, Sławek J. The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.001>.

MNISW=35pkt IF= 4.721

Powyższe artykuły poprzedzone są wprowadzeniem, w którym autor w sposób przejrzysty dostarcza czytelnikowi aktualnego stanu wiedzy na temat spektrum objawów pozaruchowych choroby Parkinsona. Choroba Parkinsona jest schorzeniem głównie ruchowym, jednak spektrum objawów pozaruchowych jest szerokie i obejmuje objawy neuropsychiatryczne, pogorszenie funkcji poznawczych, dolegliwości czuciowe, dyzautonomię, zaburzenia snu i czuwania. Szczególne zainteresowanie objawami pozaruchowymi wynika z ich wpływu na jakość życia chorych. Wydają się, że zaburzenia snu są jednymi z najważniejszych objawów wpływających na obniżoną jakość życia pacjentów jak i ich opiekunów. Głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych mózgu (DBS-STN) ma korzystny wpływ na objawy ruchowe, jednak jej oddziaływanie na objawy pozaruchowe, a sen w szczególności, nie jest do końca poznane. Poprzednie badania snu u pacjentów leczonych DBS-STN miały wiele ograniczeń, takich jak krótki okres obserwacji i mała liczbę pacjentów.

Cel pracy został przez Doktoranta określony w sposób jasny. Celem pracy była ocena wpływu DBS-STN na zaburzenia pozaruchowe u pacjentów z chorobą Parkinsona, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu.

W kolejnej części pracy Autor w sposób zwięzły przedstawił materiał i metodykę wspólną dotyczące dwóch oryginalnych prac wchodzących do cyklu publikacji. Do badania włączono 36 pacjentów (21 mężczyzn i 15 kobiet) z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Średni wiek wynosił 59.2 ± 7.8 lat, a średni czas trwania choroby wynosił 11.4 ± 4.3 lat. Dwudziestu czterech pacjentów zostało zbadanych za pomocą polisomnografii (PSG) w medianie 1,5 tygodnia przed zabiegiem operacyjnym i ponownie w medianie 6,5 miesięcy po programowaniu DBS. Badania PSG były wykonywane przez dwie noce aby wywołać efekt

przyzwyczajenia, przez co chciałem podkreślić staranność wykonania pracy. Cała grupa (36 pacjentów) przeszła kompleksową ocenę obejmującą badanie neurologiczne i neuropsychologiczne, badanie skalami ruchowymi i pozaruchowymi (w szczególności zaburzenia snu) oraz jakości życia, przed zabiegiem operacyjnym oraz dwukrotnie w medianie 6,3 i 12,3 miesięcy po programowaniu DBS. Uzyskano świadomą pisemną zgodę od wszystkich pacjentów, a badanie zostało zaaprobowane przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Następnie Autor dołączył spis 14 pozycji literatury naukowej najistotniejszych z punktu widzenia całego opracowania.

Kolejna część to dołączone trzy publikacje wchodzące w skład dorobku do rozprawy doktorskiej.

Pierwsza praca włączona do cyklu jest artykułem pogładowym Autor przedstawił w niej w sposób bardzo przejrzysty przegląd wszystkich zaburzeń snu występujących u pacjentów z chorobą Parkinsona. Praca stanowi bardzo dobry przegląd kliniczny z epidemiologią zaburzeń oraz opisem ich patomechanizmu. Autor przytacza tu również odniesienie do potencjonalnego leczenia zaburzeń snu w przebiegu choroby Parkinsona, co czyni z tej pracy bardzo ważną pozycję w tej dziedzinie neurologii. Artykuł zawiera bardzo bogate piśmiennictwo złożone z 61 pozycji.

Kolejne dwie prace badawcze przedstawiają wpływ DBS-STN na zaburzenia pozaruchowe. Doktorant stwierdza poprawę subiektywnej jakości snu pod wpływem DBS-STN, podczas gdy senność w ciągu dnia pozostała na stałym poziomie. W przeciwieństwie do poprzednich badań, zaobserwowano ogólne pogorszenie obiektywnej jakości snu pod wpływem DBS-STN, co znalazło odzwierciedlenie w większości parametrów w kontrolnym badaniu polisomnograficznym (PSG). Stwierdzono redukcję całkowitego czasu snu, wydajności snu, najbardziej odnawiających i regenerujących stadiów snu N3, snu paradoksalnego (REM) i N2, podczas gdy najpłytsze stadium snu N1, czuwanie wtrącone i latencja snu uległy wydłużeniu. Zaobserwowano ustąpienie objawów zespołu niespokojnych nóg (RLS) u 43% pacjentów (6/14). Podobnie jak w poprzednich badaniach, stwierdzono istotną statystycznie poprawę większości innych zaburzeń pozaruchowych, w szczególności zmęczenia, objawów żołądkowo-jelitowych, zaburzeń czuciowych, a także aktywności dnia codziennego, stygmatyzacji społecznej i jakości życia. W przeciwieństwie do poprzednich badań, zaobserwowano również poprawę w zakresie objawów sercowo-naczyniowych (objawy

hipotonii ortostatycznej) i zaburzeń seksualnych. Badanie jest pierwszym, które stwierdza związek pomiędzy nastrojem i subiektywnymi parametrami snu.

Doktorant kończy pracę częścią podsumowującą oraz wnioskami, w którym zawiera odpowiedź na tezę postawioną w celu:

- DBS-STN pogorszył obiektywne parametry snu, podczas gdy, istotnie poprawił subiektywną jakość snu, pozostałe objawy pozaruchowe i jakość życia.
- Obserwowana subiektywna poprawa była najbardziej wyrażona w ciągu pierwszych kilku miesięcy po DBS-STN, następnie uległa zmniejszeniu, co korespondowało z odpowiednimi zmianami nastroju.

To, co można uznać za pewien „niedosyt” to brak chociażby bardzo skrótowego omówienie każdej publikacji w części wstępnej. Prace zwarte w rozprawie były wcześniej recenzowane przed ukazaniem się w druku w związku w tym nie wnoszę żadnych uwag krytycznych w stosunku do nich. Podsumowując, przedstawiona Praca Doktorska to starannie przemyślany, opracowany i zrealizowany projekt. Podjęte i przeprowadzone badania dostarczają ważnych i potrzebnych danych do opracowywanie strategii leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona.

Wniosek końcowy.

Przedstawiona powyżej opinia upoważnia mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie lek. Jarosława Dulskiego 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 o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). Jednocześnie, biorąc pod uwagę bardzo innowacyjny temat, sposób przeprowadzenia badań, jego staranność wykonania oraz opublikowanie w wysoko impaktowanym czasopiśmie wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie tej pracy.


dr hab. med. Dariusz Koziorowski