

## Ocena rozprawy zatytułowanej

**„Ocena skuteczności leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową pod kontrolą USG”  
przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie  
nauki medyczne przez lek. Małgorzatę Tyślerowicz**

Dystonia szyjna jest zaburzeniem ruchowym przebiegającym ze skurczami mięśni, prowadzącym do nieprawidłowych ustawień głowy i szyi. Schorzenie to występuje w różnym wieku i dotyczy obydwu płci. W znaczny sposób utrudnia codzienne funkcjonowanie społeczne chorych, związane jest ze stygmatyzacją społeczną, często przebiega z zaburzeniami snu, depresją, lękiem, zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, zmęczeniem, wpływa także na życie zawodowe. Wprowadzenie do terapii dystonii miejscowego podawania domięśniowego toksyny botulinowej typu A stało się przełomem w objawowym leczeniu choroby. Było także impulsem do stworzenia nowej typologii klinicznej charakteryzującej rodzaj ruchu dystonicznego, jak i zastosowania metod pomocniczych, które pozwalają na poprawę skuteczności leczenia.

Wybór tematu przez Doktorantkę ma istotną wartość zarówno kliniczną, jak i naukową w aspekcie poszukiwania optymalnego sposobu podawania leku, ograniczenia niedogodności dla chorego związanych z podaniem leku w postaci iniekcji, zapewnienia współpracy chorego podczas terapii oraz postępowania pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi.

Rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Tyślerowicz została przygotowana w oparciu o trzy spójne tematycznie prace, w których Doktorantka jest pierwszym autorem.

Poniżej przedstawiono wykaz tych prac:

1. Tyślerowicz M., Kiedrzyńska W., Adamkiewicz B., Jost W.H., Sławek J.: Cervical dystonia – improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020, 54, 232 -242. IF – 1,621, punktacja MEiN – 100 pkt.,
2. Tyślerowicz M., Dulski J. Gawryluk J., Sławek J. – Does ultrasound guidance improve the Effectiveness of neurotoxin injections in patients with cervical dystonia? (a prospective, partially-blinded clinical study), *Toxins (Basel)* 2022 Sep 28; 14 (10): 674. IF – 5,075, punktacja MEiN – 100 pkt.,

3. Tyślerowicz M., Jost W.H.: Injection into longus colli muscle via thyroid gland. Tremor and other hyperkinetic. *Mov.* 2019,9, 718. Punktacja MEiN – 20 pkt.

Sumaryczny współczynnik Impact factor z prac z cyklu: 6,696 pkt.

Sumaryczna punktacja MEiN: 220 pkt.

Przedmiotem pracy doktorskiej przygotowanej przez Autorkę była analiza skuteczności leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową pod kontrolą badania USG. Doktorantka sformułowała 3 cele badawcze:

1. Analiza czynników wpływających na skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową ze szczególnym uwzględnieniem koncepcji Col-Cap oraz czynników pozaruchowych oraz wskazanie działań, które mogą zwiększyć skuteczność leczenia tego schorzenia przy pomocy toksyny botulinowej
2. Ocena efektu wykorzystania USG jako metody kontroli podania toksyny botulinowej i jej wpływu na skuteczność leczenia dystonii szyjnej w porównaniu z iniekcjami wykonywanymi według punktów anatomicznych.
3. Wskazanie na przykładzie mięśni trudno dostępnych, możliwości dotarcia do nich z wykorzystaniem technik monitorujących.

W pierwszej pracy z przedstawionego cyklu, o charakterze pogładowym, dokonano analizy na podstawie bazy PubMed czynników wpływających na skuteczność leczenia toksyną botulinową dystonii szyjnej. Zwrócono uwagę na konieczność ustalenia pewnego rozpoznania. Omówiono koncepcję Col-Cap oraz jej znaczenie dla lokalizacji mięśni odpowiedzialnych za objawy dystonii oraz dla sposobu podawania toksyny botulinowej. Dokonano także przeglądu prac na temat podawania toksyny botulinowej pod kontrolą USG oraz EMG. Wskazano na stosunkowo ubogie piśmiennictwo dotyczące stosowania USG przy podawaniu toksyny botulinowej oraz rozbieżności dotyczące wielkości stosowanych dawek podawanych do poszczególnych mięśni szyi. Omówiono także problem zaburzeń pozaruchowych towarzyszących dystonii szyjnej, wśród nich zaburzenia snu, depresji, czy zmęczenia. Zwrócono także uwagę na konieczność podjęcia leczenia tych zaburzeń. Zebrano również czynniki mogące wpływać na skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową.

W drugiej pracy o charakterze oryginalnym Autorka przeprowadziła porównanie skuteczności podawania toksyny botulinowej w oparciu o punkty anatomiczne oraz z

wykorzystaniem badania USG. Stan chorych był oceniany przy pomocy skali TWSTRS. Jakość życia chorych oceniano przy pomocy skali CDQ-24. Zaślepieni badacze określali skuteczność leczenia chorych na podstawie nagranych filmów, oceniali także działania niepożądane związane z iniekcją leku. Każdy z uczestniczących w badaniu chorych był leczony dwukrotnie z oceną skuteczności podawania toksyny do punktów anatomicznych oraz pod kontrolą badania USG. Badanie wykazało, że podanie leku pod kontrolą USG zwiększa skuteczność leczenia zarówno w ocenie pacjenta, jak także niezaślepionego i zaślepionego lekarza. Przygotowana przez Autorkę praca jest jednym z pierwszych doniesień opisujących w tak kompleksowy sposób skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową pod kontrolą USG.

W trzeciej pracy, kazuistycznej, Doktorantka przedstawiła przypadek chorej, u której stwierdzano rzadki wzorzec dystonii o typie *anterior sagittal shift*. W przypadku tego wzorca dystonii w piśmiennictwie nie ma jednoznacznie ustalonego schematu leczenia toksyną botulinową. U chorej pomimo stosowanych różnych schematów podawania leku nie uzyskano istotnej poprawy klinicznej. Z tego powodu podjęto decyzję o podaniu leku do mięśnia długiego szyi przez tarczycę wykorzystując tzw. drogę przyśrodkową pod kontrolą badań USG i EMG. Podanie leku z wykorzystaniem dwóch metod monitorujących pozwoliło u chorej po raz pierwszy uzyskać dobry efekt leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze, wyciągając ze swoich obserwacji następujące wnioski:

1. Istnieje wiele czynników wpływających na skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową. Przy rozpoznaniu należy uwzględnić współczesną koncepcję Col-Cap oraz podanie leku pod kontrolą metod pomocniczych EMG i USG. Należy także uwzględnić wpływ na efekt terapii stwierdzanych u chorych objawów pozaruchowych.
2. Zastosowanie badania USG przy podawaniu toksyny botulinowej w leczeniu dystonii szyjnej może poprawiać skuteczność leczenia, a także minimalizować dolegliwości bólowe związane z podawaniem leku w oparciu o punkty anatomiczne. Ze względu na wielkość badanej grupy konieczne jest kontynuowanie badania.
3. Podanie toksyny pod kontrolą badania USG znajduje także zastosowanie w podawaniu toksyny botulinowej do mięśni trudno dostępnych.

Przedstawiona dysertacja na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu oparta o cykl publikacji została przygotowana zgodnie z obowiązującymi zasadami dla tego typu prac.

Należy zwrócić uwagę, że praca przeglądowa jest cennym źródłem wiedzy dla lekarzy praktyków na co dzień stosujących toksynę botulinową w leczeniu dystonii szyjnej, ze szczególnym wskazaniem czynników wpływających na skuteczność tej terapii. Doktorantka sama zwróciła uwagę na konieczność dalszej kontynuacji badań porównujących stosowanie toksyny z wykorzystaniem punktów anatomicznych i pod kontrolą badania USG. W pracy kazuistycznej Autorka wykazała się wnikliwym podejściem do trudnych klinicznie przypadków, w których podanie toksyny botulinowej może przynieść poprawę stanu klinicznego chorego wykorzystując zarówno wiedzę teoretyczną do planowania podania leku jak i umiejętność zastosowania dwóch metod wspomagających skuteczność właściwego jego podania.

Podsumowując, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem zastosowanej metodologii, wykazała się znaczącą, współczesną wiedzą dotyczącą tematyki prowadzonych badań, co znalazło wyraz w dyskusjach w prezentowanych pracach. W mojej opinii przedłożona praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 187 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.).

Zwracam się do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki lek. Małgorzaty Tyślerowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej, co motywuję podjęciem przez Doktorantkę ważnego klinicznie oraz praktycznie tematu badawczego przedstawionego w pracach wchodzących w skład cyklu, stworzeniem dojrzałego i przemyślanego warsztatu badawczego, a także organizacją zespołu badawczego z udziałem uznanych autorytetów w dziedzinie.

Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, prof. UM

  
Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz  
prof. nadzw.  
specjalista neurolog  
2474065