

Opinia

dotycząca rozprawy doktorskiej lek Małgorzaty Tyślerowicz
pt.: „**Ocena skuteczności leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową
pod kontrolą USG**”

Dystonia szyjna jest najczęstszą dystonią ogniskową o późnym początku i jak pokazują meta-analizy jej częstość występowania jest względnie wysoka. Klasyczne leczenie farmakologiczne (leki doustne) jest mało skuteczne. Ogólnie przyjętym standardem według randomizowanych badań i międzynarodowych rekomendacji jest leczenie toksyną botulinową. Iniekcje toksyny botulinowej są bezpiecznie i powszechnie stosowane. Mimo to odsetek niepowodzeń jest względnie wysoki. W kontekście tych wstępnych uwag, podjęcie przez lek. Małgorzatę Tyślerowicz tematu dotyczącego skuteczności leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową pod kontrolą pod kontrolą ultrasonograficzną (USG) jest niezwykle aktualnym tematem. Brak lub słaba odpowiedź na leczenie toksyną botulinową oraz obecność działań niepożądanych może być związane z różnymi czynnikami. Jednak do najbardziej istotnych przyczyn niepowodzeń w leczeniu należy zaliczyć nieprawidłowe rozpoznanie wzorca dystonii, zły wybór mięśni oraz sposób podania leku, który nie doprowadza do wyłączenia aktywności kluczowych mięśni.

W ciągu ostatnich lat pojawiły się prace kazuistyczne oraz kilka opracowań klinicznych, które pokazują korzystny wpływ nawigacji USG w trakcie podawania toksyny botulinowej w leczeniu dystonii. Równocześnie brakuje randomizowanych, zaślepionych badań oceniających ten sposób leczenia. Podjęcie przez Autorkę zadania mającego na celu udowodnienie skuteczności takiego postępowania niewątpliwie było bardzo trudnym wyzwaniem.

Toksyna botulinowa może być podawana opierając się jedynie na palpacji mięśni oraz wykonując iniekcje według punktów anatomicznych bądź też z wykorzystaniem metod monitorujących takie jak np. elektromiografia (EMG) lub USG. Użycie EMG służy głównie do oceny aktywności mięśni i wyboru mięśni do iniekcji na jej podstawie. Użycie jedynie

punktów anatomicznych do lokalizacji mięśni może być obarczone znacznym odsetkiem błędnych podań do sąsiednich mięśni, tak jak to wykazano w badaniach cytowanych przez Doktorantkę. Użycie USG jako metody kontroli podania toksyny botulinowej podlega nieustannej dyskusji, a jej potencjalne znaczenie zostało szeroko przedstawione w literaturze, przy czym brak jest randomizowanych, kontrolowanych badań potwierdzających jednoznacznie skuteczność tej metody dla poprawienia efektów leczenia w dystonii szyjnej. Wydaje się, że iniekcje pod kontrolą USG powinny dać również powtarzalność wyników leczenia oraz zwiększyć bezpieczeństwo poprzez możliwość uniknięcia uszkodzenia sąsiadujących struktur (naczynia, nerwy) oraz zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych jak np. dysfagia.

Przedstawiona do recenzji i zawarty w autoreferacie dorobek obejmuje jednotematyczny cykl 3 publikacji, w których Doktorantka pierwszym i korespondencyjnym autorem. Przedstawiona sumaryczna punktacja dla osiągnięcia naukowego wyniosła: IF = 6,696 oraz MNiSW = 220.

W skład dorobku będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora i będących przedmiotem rozprawy doktorskiej weszły następujące publikacje:

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.
Impact Factor: 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.
Impact Factor: 5.075; Punktacja MEiN 100 pkt
3. Tyślerowicz M, Jost W.H. Injection into the Longus Colli Muscle via the Thyroid Gland. *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2019, 9, 718,
Punktacja MEiN: 20 pkt

Doktorantka w przedstawianej do recenzji pracy postawiła sobie następujące cele:

- analizę czynników, które wpływają na skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową ze szczególnym uwzględnieniem koncepcji Col-Cap oraz czynników pozaruchowych oraz wskazanie działań mogących zwiększyć skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową,

- ocenę czy użycie USG jako metody kontroli podania toksyny botulinowej wpływa na skuteczność leczenia dystonii szyjnej w porównaniu z iniekcjami wykonywanymi według punktów anatomicznych,
- wskazanie na przykładzie mięśni trudno dostępnych możliwości dotarcia do nich właśnie z użyciem technik monitorujących,

które są wewnętrznie spójne i realizowane we wszystkich pracach cyklu.

Praca nr 1

W oparciu o publikacje dostępne w medycznej bazie; PubMed dokonano szczegółowej analizy czynników mogących wpływać na skuteczność leczenia dystonii szyjnej za pomocą toksyny botulinowej, przedstawiono wyniki badań naukowych, meta-analiz oraz opinie ekspertów związane z ww. problematyką. Powyższy materiał uzupełniono spostrzeżeniami wynikającymi z własnych obserwacji i doświadczeń. Łączna analiza powyższych danych pozwoliła na przedstawienie wszystkich czynników mogących wpływać na efektywność leczenia oraz wskazanie działań mogących zwiększyć skuteczność leczenia i stanowiła przesłankę do podjęcia kolejnej pracy o charakterze badawczym.

Praca nr 2

Do grupy badawczej zostało zakwalifikowanych 35 pacjentów (12 mężczyzn, 23 kobiety; średni wiek 52.49 ± 10.05 lat, u których rozpoznano idiopatyczną dystonię szyjną. Uczestnicy badania byli leczeni w Oddziale Neurologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi w ramach Programu lekowego NFZ. Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy spełnili następujące kryteria włączenia: ukończyli 18 r. ż. oraz uzyskiwali stabilną poprawę po wcześniejszym leczeniu toksyną botulinową. Badanie zaprojektowano jako badanie prospektywne, w którym każdy z pacjentów poddany był leczeniu w dwóch sesjach: pierwszej, gdzie iniekcje wykonywano według punktów anatomicznych oraz drugiej, z użyciem USG. Czas reiniekcji uzależniony był od stanu pacjenta i powrotu do stanu wyjściowego sprzed poprzedniej iniekcji (ta sama liczba punktów w zastosowanych skalach). Minimalny okres odstępu pomiędzy sesjami wynosił 12 tyg. Przed iniekcjami pacjenci byli badani przez lekarza doświadczonego w zakresie terapii dystonii szyjnej oraz jej monitorowania (EMG, USG). Typ dystonii określano według koncepcji Col-Cap. Wybór mięśni do iniekcji, rodzaj toksyny botulinowej, jej całkowita dawka, dystrybucja na poszczególne mięśnie były takie same w każdej sesji. Stan

pacjentów przed każdą sesją oraz 4 tyg. po podaniu toksyny botulinowej był rejestrowany kamerą wideo według wcześniej ustalonego dla potrzeb badania protokołu.

Wszyscy pacjenci byli badani i oceniani przed każdą sesją oraz 4 tyg. po każdej z nich (szczyt działania leku) przez lekarza wykonującego iniekcje przy użyciu następujących skal:

TWSTRS (obejmującej całkowitą punktację oraz punktację w każdej z podskal oceniających nasilenie, niesprawność oraz ból) oraz zmodyfikowanej skali Tsui (Tsui-modified score) określającej nasilenie dystonii. Jakość życia oceniana była przy użyciu Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) przez samych pacjentów przed każdą z sesji i 4 tyg. po każdej z nich. Dodatkowo ogólne wrażenie efektywności leczenia było mierzone skalą Clinical Global Impression– Improvement (CGI-I) score 4 tyg. po wykonanych iniekcjach zarówno przez lekarza prowadzącego, pacjenta jak również dwóch „zaślepionych” badaczy. „Zaślepieni” i doświadczeni badacze oceniali skuteczność podania na podstawie przesłanych filmów przedstawiających pacjentów według tego samego protokołu.

W pracy oceniano także częstość występowania działań niepożądanych takich jak zaburzenia połykania, ból mięśni w miejscu iniekcji, opadanie głowy oraz innych, które były zgłaszane przez pacjentów.

Opracowanie statystyczne wyników zostało wykonane z użyciem oprogramowania GraphPad Prism 9 oraz Statistica 13 (Statsoft, Tulsa, USA). Za poziom istotności statystycznej dla wszystkich analiz przyjęto $p < 0,05$.

W badaniu w obu sesjach uzyskano istotną statystycznie poprawę w następujących skalach: total TWSTRS, podskali TWSTRS określającej nasilenie dystonii, w skali Tsui oraz w skali CDQ-24. W podskali TWSTRS oceniającej niesprawność i ból uzyskano istotną statystycznie poprawę jedynie w grupie z zastosowaniem USG. Uzyskano również istotnie statystycznie wartości różnic między pomiarami początkowymi i końcowymi (wartość delta) dla skal TWSTRS, Tsui i CDQ-24 na korzyść grupy leczonych pod kontrolą USG.

Praca nr 3

Przedstawiono przypadek pacjentki, która prezentowała rzadko spotykany wzorec dystonii szyjnej o charakterze anterior sagittal shift, który wymagał podania toksyny botulinowej w mięśnie głębokie szyi. U pacjentki wykonano rzadko wykonywaną iniekcję do m. długiego szyi wykorzystując drogę przyśrodkową, wymagającą przejścia przez tarczynę przy użyciu jednocześnie dwóch metod kontroli, zarówno EMG jak i USG. Cały proces podania leku został zarejestrowany przy użyciu kamery, dodatkowo zarejestrowano aktywność mięśnia w badaniu EMG oraz drogę podania przy użyciu aparatu USG. Efekt leczenia został

udokumentowany na filmie przedstawiającym pacjentkę przed i 4 tyg. po podaniu leku. Powyższa praca ma wysokie walory edukacyjne.

Należy przyznać, iż Doktorantka całkowicie zrealizowała wszystkie postawione cele. Oryginalna praca nr 2 to dobrze zaprojektowane i zrealizowane badanie kliniczne. Jest to pierwsze tak kompleksowe badanie oceniające skuteczność leczenia dystonii szyjnej za pomocą iniekcji toksyną botulinową pod kontrolą USG. Zastosowano w nim także oryginalny, własnego pomysłu protokół badawczy. Należy zaznaczyć, że w przedstawionym badaniu jedyną zmienną było użycie USG do kontroli podania leku. Każdy pacjent był leczony dwukrotnie, z i bez kontroli USG, co pozwalało zindywidualizować uzyskane wyniki. Jedynym słabszym punktem jest nieduży rozmiar grupy badanej – 35 osób, co jak podkreśla sama Autorka będzie wymagało podjęcia dalszych badań. Analizując rozprawę nie doszukałem się żadnych istotnych błędów, co podkreśla staranność przygotowania rozprawy.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca doktorska to starannie przemyślany, opracowany i zrealizowany projekt. Podjęte i przeprowadzone badania dostarczają ważnych i potrzebnych danych do rozwoju technik leczenia dystonii szyjnej za pomocą toksyny botulinowej.

Wniosek końcowy

Przedstawiona powyżej opinia upoważnia mnie do przedłożenia Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie lek. Małgorzaty Tyślerowicz 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 oraz sposób przeprowadzenia badań, jej staranność wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie tej pracy.



dr hab. med. Dariusz Koziorowski