Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Dudzic

pt. „Kompleksowa ocena pacjentów z dystonią szyjną leczonych toksyną botulinową"

(Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, Promotor: Prof. dr hab. n. med. i dr n. o zdr. Katarzyna Hojan) Uniwersytet Medyczny w Poznaniu)

Dziękuję za powierzenie mi recenzji pracy w temacie, który interesuje mnie od lat i ciągle nie jest do końca zbadany. Dystonia szyjna to najczęstsza postać ogniskowej dystonii, który objawia się zaburzeniami ruchowymi (mimowolne ruchy skręcające szyi i głowy) oraz pozaruchowymi, z których początkowo eksponowany był jedynie ból. Natomiast od kilkunastu lat wiemy, że również w zakresie innych tzw. pozaruchowych objawów chorzy ci różnią się istotnie od osób zdrowych (mają większe nasilenie zaburzeń nastroju, lęku czy zaburzeń snu). O ile zaburzenia ruchowe poddają się leczeniu (od lat stosowana jest wprawdzie tylko objawowo, a więc do końca życia toksyna botulinowa, BoNT), to objawy pozaruchowe mogą być odpowiedzialne za całościowy gorszy efekt terapeutyczny, niezadowolenie chorych i nawet rezygnacje z terapii. Dotychczasowe badania pokazywały korzystny wpływ BoNT na objawy pozaruchowe np. depresyjne u chorych z kurczem powiek (Ochudło et al., Park Rel Disord 2007) lub brak poprawy nastroju u chorych z dystonią szyjną, mimo poprawy funkcji ruchowych (Sławek et al., Funct Neurol 2007), utrzymywanie się objawów zaburzeń nastroju mimo długoletniego skutecznego leczenia objawów ruchowych (Berardelli et al., Psychiatry Res 2015). Nie wiadomo zatem czy objawy te są integralną częścią choroby (której patogeneza jest bardzo słabo poznana) czy efektem objawów ruchowych jako objawy towarzyszące ruchom mimowolnym i przewlekłemu bólowi.

Zatem wybór tematu rozprawy doktorskiej o charakterze oceny KOMPLEKSOWEJ chorych z dystonią szyjną wydaje się jak najbardziej zasadny.

Rozprawa jest zbiorem 3 publikacji: 1 przeglądowej i 2 oryginalnych - badawczych:

Praca poglądowa:

Does botulinum toxin type A treatment influence non-motor symptoms in cervical dystonia patients? A systematic review. Dudzic Małgorzata, Pieczyńska Anna, Drużdż Artur, Hojan Katarzyna. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2025;59(2):144–152. I:10.5603/pjnns.102672. **IF: 2,6. Punktacja MNiSW: 100.**

Prace oryginalne:

Is There a "Non-Motor Effect" of Botulinum Toxin Treatment in Cervical Dystonia in Addition to Its Effects on Motor Symptoms? Dudzic Małgorzata, Pieczyńska Anna, Drużdż Artur, Rajewska Anna, Hojan Katarzyna. 2025. Toxins 17, no. 8: 396. DOI:10.3390/toxins17080396. **IF: 4,0. Punktacja MNiSW: 100.**

Cognitive impairment in cervical dystonia: core clinical feature or secondary effect related to non-motor symptoms? Dudzic Małgorzata, Pieczyńska Anna, Drużdż Artur, Rajewska Anna, Dudzic Piotr, Hojan Katarzyna. Neurologia i Neurochirurgia Polska. Mar 4, 2026. DOI:10.5603/pjnns.108986. **IF: 2,6. Punktacja MNiSW: 100.**

Łączny wskaźnik **IF wynosi 9,2, a punktacja MNiSW: 300.**

Doktorantka jest także autorką 2 innych publikacji w czasopismach międzynarodowych nt. guzów mózgu oraz intensywnej opiece neurologicznej w łącznej wartości punktacji IF=5,2. Jest także aktywną uczestniczką konferencji jako wykładowczyni (występowała na organizowanej co 2 lata konferencji Toksyna botulinowa w praktyce neurologicznej w Gdańsku w maju 2026 roku). Obecnie także bierze jako wykonawca udział w grancie naukowym NCN-OPUS ID 660544, pt.: Pozakomórkowe cząsteczki DNA w charakterystyce mitochondriów pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona".

Załączone dokumenty są kompletne i zawierają oprócz wprowadzenia do tematu także omówienie kluczowych publikacji, będących podstawą rozprawy.

Omówienie wstępu i założeń badania

W rozprawie autorka przedstawiła cele badania, z których jeden się szczególnie wyróżnia- tj. badania funkcji poznawczych w dystonii szyjnej. Jak dotąd nie uważano powszechnie, aby to było schorzenie, któremu towarzyszą zaburzenia funkcji poznawczych, więc ten wątek należy uznać za nowatorski. Jak dotąd uważano, że dystonia szyjna może wpływać na zaburzenia orientacji przestrzennej, ale nie wpływa na chód. Analiza chodu jest zatem także ciekawym wątkiem tego badania.

W kryteriach włączenia autorka napisała rozpoznanie dystonii szyjnej, ale dla „czystości" grupy badanej należałoby w zasadzie wpisać „idiopatycznej dystonii szyjnej", bowiem dystonia szyjna może występować jako objaw innych chorób np. choroby Wilsona czy Parkinsona, lub mieć charakter polekowy. Założono zbadanie 100 chorych, ale ostatecznie ukończyło badanie 34, co trochę dziwi, bo podane przyczyny wypadnięcia w codziennej praktyce nie są aż tak częste. Chorzy badani w ramach pracy pochodzili z programu terapeutycznego NFZ pt. Leczenie toksyna botulinową dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy". Należałoby jednakże napisać czy ci chorzy byli wybrani jako kolejnych 100 osób zgłaszających się do programu z rozpoznaniem dystonii szyjnej czy dobrani w jakiś inny sposób. Nie bardzo rozumiem też kryterium - leczeni od min. 3 miesięcy, co oznacza włączenie chorych po pierwszym podaniu leku, kiedy często widzimy największą poprawę oraz możliwy jest silny w tej grupie efekt placebo. Lepszym wyborem byłoby ocenianie chorych po min. 2-3 sesjach podania leku ze stabilną odpowiedzią na leczenie. Nie bardzo też rozumiem, dlaczego w kryteriach wyłączenia znaleźli się *„chorzy z połowiczym kurczem twarzy (zesp. Meige'a)"*; który zwykle nie towarzyszy dystonii szyjnej i nie jest dystonią (jest mioklonią). Poza tym zespół Meige'a to nie jest połowiczy kurcz twarzy, a dystonia segmentalna obejmująca górną i dolną część twarzy.

Omówienie publikacji

Pierwsza publikacja (Neurol Neurochir Pol 2025) dotyczy przeglądu badań, które zajmowały się objawami pozaruchowymi u chorych z dystonią szyjną. Metodologicznie poprawnie wykonana, zidentyfikowała jedynie 8 badań zgodnych z kryteriami wyszukiwania, większość była niespójna pod względem metodologii, szczególnie różnorodności narzędzi badawczych i założonych celów badań. Do przeglądu włączono badania oceniające zmiany w zakresie nasilenia depresji, zaburzeń lękowych i zaburzeń snu przed i po leczeniu toksyną botulinową (BoNT) u pacjentów z dystonią szyjną. Wyniki wykazały, że BoNT ma pozytywny wpływ na objawy depresji i lęku i mniej jednoznacznie na zaburzenia snu.

Nie wszystkie badania podzielają ten pogląd. W badaniu własnym autora recenzji (Funct Neurol 2007) po podaniu BoNT uzyskiwano dobry efekt ruchowy, ale na zaburzenia depresyjne lek działał słabo.

2

Systematyczny przegląd jest zawsze dobrym wstępem do przeprowadzenia własnych badań, a ten wskazywał obecne luki i niespójności metodologiczne, co przemawiało za słusznością wykonania kolejnego badania, czemu poświęcone były 2 kolejne badawcze już publikacje.

Publikacja nr 2 (Toxins 2025) to wyniki badania, do którego włączono 34 pacjentów z rozpoznaną dystonią szyjną, przeprowadzono kompleksową ocenę objawów motorycznych (nasilenie dystonii oraz sprawność chodu i mobilność), a także nasilenie objawów pozaruchowych: depresyjnych, lękowych, zaburzeń snu, deficytów poznawczych i bólu w dwóch punktach czasowych – przed podaniem dawki BoNT i po 4-6. tygodniach od iniekcji, czyli na szczycie działania leku.

Stwierdzono tu korzystny wpływ na objawy ruchowe mierzone skalą TWSTRS i objawy pozaruchowe (wybrane), ale bez istotnej korelacji tej poprawy (ruchowej i pozaruchowej – co jak rozumiem, bo autorka nie próbuje tego wyjaśnić oznacza, że niektórzy chorzy mieli poprawę głównie objawów ruchowych, a inni pozaruchowych, co nie szło w parze). Oryginalnym wynikiem jest ocena poprawy chodu w porównaniu do grupy kontrolnej. Dystonia szyjna zaburzając orientację wzrokowo-przestrzenną może tym samym zaburzać chód, zatem podawanie BoNT znajduje tu swój dodatkowy efekt i powód do prowadzenia takiego leczenia.

Omówienie tej pracy mogłoby być nieco bardziej szczegółowe np. w kontekście mechanizmów w jakich dochodzi do poprawy objawów pozaruchowych, skoro nie zawsze jest to wynikiem poprawy ułożenia głowy czy zmniejszenia bólu. Szkoda, że autorka nie spróbowała również poszukać zależności między efektem poprawy ruchowej i pozaruchowej a typem dystonii szyjnej wg Col-Cap czy w podziale na z i bez obecności drżenia głowy. Wnioski w tej pracy dotyczące poprawy funkcji poznawczych należy traktować z ostrożnością, bowiem trudno sobie wyobrazić, że po 4-6 tygodniach od podania BoNT mogłoby dojść do jakiejkolwiek poprawy, co zresztą również zauważa autorka pisząc w dyskusji raczej o większej zdolności do koncentracji nad wykonaniem testu. Jedynie poprawa zdolności oceny wzrokowo-przestrzennej wydają się możliwe i interesujące w związku z zaburzeniem takiej orientacji w wyniku nieprawidłowego ustawienia głowy.

Trzecia publikacja (Neurol Neurochir Pol 2026) jest próbą oceny zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z dystonią szyjną, także jej poprawy po podaniu BoNT. Do oceny użyto skali przesiewowej MoCA, którą w wersji zmienionej wykonano także po 4-6 tygodniach od podania BoNT. Autorzy stwierdzili, że chorzy z dystonią szyjną istotnie różnią się pod względem zaburzeń funkcji poznawczych (w różnych domenach) od dobranej pod względem, wieku, płci i wykształcenia grupy kontrolnej, co więcej obserwowano także poprawę po podaniu toksyny. Ta ostatnia obserwacja jest ciekawa z uwagi na szybkość tej poprawy, co budzić może wiele kontrowersji co do patogenezy zaburzeń funkcji poznawczych. Czy mogły zmienić się istotnie w ciągu kilku tygodni? Czy były efektem braku koncentracji nad wykonaniem zadań w teście MoCa związanym obecnością dystonii szyjnej (jako dystraktora?) Ale z drugiej strony autorzy pracy nie znaleźli korelacji pomiędzy stopniem nasilenia dystonii szyjnej a stopniem nasilenia zaburzeń poznawczych. Inne wytłumaczenie może dotyczyć poprawy nastroju oraz snu (najsilniejszy predyktor) związanego z poprawą po podaniu BoNT, ale wtedy trudno wytłumaczyć się z koncepcji trwałego uszkodzenia sieci neuronalnych w mózgu, który towarzyszy dystonii, choć jest niezależny od efektu leczenia. Biorąc pod uwagę próby stosowania BoNT w leczeniu depresji (Altamura et al., 2026) czy stosowanie BoNT w leczeniu migreny przewlekłej ciekawym aspektem jest ośrodkowe działanie BoNT, przenoszonej transportem wstecznym z nerwów obwodowych do mózgowia. Wytłumaczenia tych wątpliwości zabrakło trochę w opisie/skrócie tych prac, będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. Dlatego też punkt nr 3 założonych celów (Ocena funkcji poznawczych u pacjentów z dystonią szyjną i weryfikacja czy

zaburzenia poznawcze są osiową cechą dystonii czy wynikiem nakładania się innych objawów pozaruchowych towarzyszących chorobie?) nie do końca został wytłumaczony. To omówienie i próba analizy tego co pierwotne a co wtórne w obrazie dystonii mogło by być nieco szerzej rozwinięte.

Podsumowując, trzy załączone prace spełniają (mimo uwag zawartych w recenzji) wymogi dla prac doktorskich. Ponadto wyniki zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach i poddane dodatkowemu procesowi recenzenckiemu. Całość dorobku naukowego, a także zaangażowanie doktorantki w inne projekty badawcze (grant, inne spoza cyklu publikacje), jej aktywność konferencyjna wskazują na zasadność przyznania jej tytułu naukowego doktora nauk medycznych i dają perspektywę jej dalszego rozwoju.

Przedłożona rozprawa spełnia zatem wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu określone w art. 187 ust 1 i 2, ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce" (tj. Dz. Ustaw z 2024r, poz. 1571).

Postępowanie to jest zgodne także z wymogami Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Zatem formalnie występuję do Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Małgorzaty Dudzic do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk 03.08.2026

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

