Załącznik 2

Pracownia Epidemiologii Chorób Rzadkich i Neuroepidemiologii

Katedra Medycyny Społecznej

Wydział Lekarski I

AUTOREFERAT

Daniel Cezary Zielonka

Poznań 2018

Spis treści

Nr	Tytuł	Strona
1	Imię i nazwisko	3
2	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	3
3	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
4	Wskazanie osiągnięcia naukowe	4
4c	Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	5
	Wprowadzenie i cel naukowy	5
	Publikacja 1: *Cesk Slov Neurol N. 2008 71(104): 688-694*	7
	Publikacja 2: *Parkinsonism Relat Disord. 2013 19(2):192-197.*	8
	Publikacja 3: *Parkinsonism Relat Disord. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.006*	9
	Publikacja 4: *Hygeia Public Health. 2017 52(4): 385-390.*	11
	Publikacja 5: *Hygeia Public Health. 2017 52(2): 157-160.*	11
	Podsumowanie	12
	Piśmiennictwo	12
5	Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych	14
5A	Analiza bibliometryczna	14
5B	Dokonania naukowe	14

1. Imię i Nazwisko: Daniel Cezary Zielonka

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- ✓ Dyplom lekarza, nr 13583, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 17.07.2001.
- ✓ Dyplom, prawo wykonywania zawodu lekarza, nr 5568027, Okręgowa Izba Lekarska w Poznaniu w dniu 04.11.2002.
- ✓ Dyplom doktora nauk medycznych uzyskany w dniu 18.02.2004 roku w Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: "Liczba trypletów nukleotydowych CAG w obrębie genu *IT-15* w korelacji z obrazem klinicznym pacjentów z chorobą Huntingtona". Promotor: prof. dr hab. med. Piotr Kowal.
- ✓ Dyplom specjalisty w dziedzinie neurologii nr 0718/ 2008.1/60 wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w dniu 06.05.2008, uzyskany po złożeniu państwowego egzaminu specjalizacyjnego w dniu 22.04.2008, po specjalizacji odbytej w Klinice Neurologii SPSK-2 w Poznaniu i Oddziale neurologicznym Szpitala w Puszczykowie, opiekun specjalizacji dr Tadeusz Góźdź.
- ✓ Pozostałe dyplomy w punkcie III.D. i Q. załącznika 4.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- ✓ Uczestnik Studium Doktoranckiego w Katedrze i Klinice Neurologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2002 – 2004.
- ✓ Starszy Referent Techniczny, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2004.
- ✓ Asystent do określonych zadań, Zakład Higieny na Wydziale Lekarskim I Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2006 – 2007.
- ✓ Asystent, Zakład Higieny Katedry Medycyny Społecznej na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2007 – 2011.
- ✓ Adiunkt Zakład Higieny Katedry Medycyny Społecznej na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2011 – nadal.
- ✓ Kierownik Pracowni Epidemiologii Chorób Rzadkich i Neuroepidemiologii w Zakładzie Higieny Katedry Medycyny Społecznej na Wydziale Lekarskim I, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2014 – nadal.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego,

Opublikowany cykl monotematyczny złożony z 5 publikacji naukowych o łącznym IF= 8,929 oraz 99 pkt. MNiSW pod tytułem: „Kompleksowa charakterystyka czynników kształtujących obraz kliniczny i modyfikujących przebieg choroby Huntingtona i ich wpływ na kondycje i zachowanie pacjentów".

b)

1. ***Zielonka D****, Niezgoda A, Olejniczak M, Krzyżosiak W, Marcinkowski J, Kozubski W, Gender differences in the CAG repeats and clinical picture correlations in Huntington's disease." Ceska A Slovenska Neurologie A Neurochirurgie. 2008 71(104): 688-694.* **IF 0,319**
   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotez i koncepcji badań, zaplanowaniu badania, osobistego wykonania badania w podskalach UHDRS, wykonaniu porządkowania wyników badań pacjentów jak przedstawiono w tabeli 1, opracowaniu wyników badania, czyli analizy statystycznej jak przedstawiono w tabeli 2-7, interpretacji wyników i ich przedyskutowaniu, napisaniu pierwszego szkicu manuskryptu, zebraniu uwag od współautorów i stworzeniu finalnej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

2. ***Zielonka D****, Marinus J, Roos RA, De Michele G, Di Donato S, Putter H, Marcinkowski J, Squitieri F, Bentivoglio AR, Landwehrmeyer GB. The influence of gender on phenotype and disease progression in patients with Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2013 19(2):192-197.* **IF 4,126**
   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotez i koncepcji badań, zaplanowaniu badania, przygotowaniu materiału badawczego, wykonaniu porządkowania wyników badań pacjentów, interpretacji wyników i ich przedyskutowaniu, przedstawieniu wyników jak w tabelach 1 i 2, napisaniu pierwszego szkicu manuskryptu, zebraniu uwag od współautorów i stworzeniu finalnej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 62%.

3. ***Zielonka D****, Ren M, De Michele G, Roos RA, Squitieri F, Bentivoglio AR, Marcinkowski J, Landwehrmeyer GB. The contribution of gender differences in motor, behavioral and cognitive features to functional capacity, independence and quality of life in patients with Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.006* **IF 4,484**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotez i koncepcji badań, zaplanowaniu badania, przygotowaniu materiału, wykonaniu porządkowania wyników badań pacjentów, opracowaniu wyników badania jak przedstawiono w tabelach, interpretacji wyników i ich przedyskutowaniu, napisaniu pierwszego szkicu manuskryptu, zebraniu uwag od współautorów i stworzeniu finalnej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 80%

4. ***Zielonka D**, Puch E, Schorzenia towarzyszące chorobie Huntingtona w polskiej populacji lokalnej. Hygeia Public Health. 2017 52(4): 385-390.*
   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotez i koncepcji badań, zaplanowaniu badania, zebraniu informacji od pacjentów, opracowaniu wyników badania, interpretacji wyników i ich przedyskutowaniu, napisaniu pierwszego szkicu manuskryptu, zebraniu uwag od współautorki i stworzeniu finalnej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 82%

5. ***Zielonka D**, Puch E, Modrzejewska-Zielonka E. Application of complementary and alternative medicine methods in Huntington's disease. Hygeia Public Health. 2017 52(2): 157-160.*
   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu hipotez i koncepcji badań, zaplanowaniu badania, zebraniu informacji od pacjentów, opracowaniu wyników badania, interpretacji wyników i ich przedyskutowaniu, napisaniu pierwszego szkicu manuskryptu, zebraniu uwag od współautorów i stworzeniu finalnej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 81%.

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie i cel naukowy

Wieloletnie doświadczenie lekarskie w opiece nad pacjentami z chorobą Huntingtona (ang.: *Huntington's disease* - HD) oraz prowadzenie badań nad tą chorobą stanowiło dla mnie istotny bodziec do rozpoczęcia rozważań nad czynnikami kluczowymi dla wprowadzenia skutecznej terapii objawowej lub modyfikującej przebieg tej choroby genetycznej. HD jest to choroba uwarunkowana jednogenowo i dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Mutacja leżąca u podłoża patogenezy tego schorzenia zlokalizowana jest w krótkim ramieniu chromosomu 4 genu *HTT* i polega na zwiększeniu liczby powtórzeń sekwencji 3 nukleotydów zawierających nukleozydy: cytydynę, adenozynę i guanozynę (…CAGCAGCAG…) powyżej 35. Mutacja

warunkująca HD jest mutacją dynamiczną co oznacza że wyższa liczba powtórzeń CAG wiąże się z młodszym wiekiem pojawienia się pierwszych objawów [1]. Ponadto objawy choroby są bardziej nasilone i szybszy jest przebieg HD gdy powtórzeń jest więcej. Po zidentyfikowaniu w 1993 roku mutacji warunkującej HD liczono na szybkie wdrożenie terapii genowej jednak okazało się to i nadal okazuje trudniejsze niż początkowo się spodziewano i wciąż jedynym dostępnym dla pacjentów leczeniem jest łagodzenie objawów HD.

Choroba należy do rzadkich schorzeń z częstością w populacji kaukaskiej sięgającą do 10 na 100 000 osób populacji ogólnej natomiast w innych rasach jeszcze rzadziej występującą [2]. Stanowi ona jednak jedną z najczęstszych i najlepiej poznanych chorób warunkowanych mutacją dynamiczną. Choć mutacje posiada się od momentu poczęcia to objawy pojawiają się najczęściej pomiędzy 30-stym a 50-tym rokiem życia [1]. Objawy HD zostały po raz pierwszy dokładnie opisane w 1872 roku w czasopiśmie *Medical and Surgical Reporter* w publikacji pod tytułem *„On chorea”* przez Georga Huntingtona potomka dwóch pokoleń lekarzy opiekujących się mieszkającymi nieopodal miejscowości East Hampton na Long Island w USA pacjentami z HD. Już jednak wcześniej znana była z uwagi na jej charakterystyczne objawy tańcem św. Wita, a następnie, również za czasów Georga Huntingtona pląsawicą. Pod nazwą pląsawica Huntingtona przetrwała aż do czasów współczesnych gdy po dokładnym poznaniu jej fenomenologii klinicznej i po zaobserwowaniu poza ruchami mimowolnymi o charakterze tanecznym, również innych objawów ruchowych takich jak dystonia, sztywność (sztywność szczególnie w fazie terminalnej HD), zaburzenia ruchów gałek ocznych, spowolnienie ruchowe, również objawów psychicznych takich jak drażliwość, agresja, apatia, depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne czy impulsywne podejmowanie prób samobójczych oraz zaburzeń zdolności poznawczych (otępienie o charakterze podkorowym) – sztywność i spowolnienie myślenia, zaburzenia uwagi i funkcji wykonawczych, została przemianowana na chorobę Huntingtona [3]. Kolejność pojawiania się objawów choroby i ich nasilenie jest kwestią indywidualną dla danego pacjenta lecz rozpoznanie z reguły stawia się w momencie pojawienia się objawów ruchowych typowych dla tej choroby. Objawy psychiczne lub izolowane zaburzenia zdolności poznawczych mogą poprzedzać wiek postawienia diagnozy uwarunkowany obecnością typowych objawów ruchowych nawet o wiele lat [4, 5]. Istnieją również postaci szczególne HD takie jak postać młodocianych której objawy pojawiają się przed ukończeniem 20 roku życia i charakteryzuje się ona szybszym przebiegiem, a nawet w przypadku szczególnie młodych pacjentów może się klinicznie wyrażać sztywnością i zaburzeniami gałkoruchowymi (wariant Westphala) [6, 7] oraz postać starcza która się pojawia po 60-tym roku życia i cechuje się występowaniem przede wszystkim ruchów pląsawiczych [8]. Oczywiście liczba powtórzeń trójnukleotydu CAG ma kluczowe znaczenie dla wieku pojawienia się pierwszych objawów ale wpływ innych czynników modyfikujących i dokładnie jeszcze nie poznanych odpowiada przesunięcie wieku zachorowania o kilkanaście lat do przodu lub do tyłu od szacowanego li tylko na podstawie liczby powtórzeń trónukleotydu CAG wieku zachorowania [9].

Dowody medycyny opartej na faktach (ang.: *Evidence Based Medicine* – EBM) dotyczące leczenia HD są nadzwyczaj znikome. Tradycyjnie w oparciu o badania na niewielkich grupach pacjentów stosuje się neuroleptyki celem leczenia zaburzeń ruchowych i drażliwości oraz leki przeciwdepresyjne celem leczenia depresji w HD i to pomimo braku badań klinicznych potwierdzających skuteczność tych drugich w HD [10]. Próba wykorzystania metaanalizy celem stworzenia wytycznych leczenia HD spotkała się z niepowodzeniem [11, 12], zatem w leczeniu bazuje się na wytycznych opartych na doświadczeniu klinicystów. Wobec powyższego istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych nowych leków, które byłyby skuteczne w zwalczaniu objawów HD. Aby tego dokonać potrzebne jest narzędzie oceny pacjentów z HD i takie narzędzie pod postacią Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) udało się stworzyć w 1996 roku [13], a następnie zmodyfikować w 1998 roku [14]. Kolejnym niezbędnym elementem było dokładne poznanie naturalnego przebiegu HD i czynników wpływających na przebieg tej choroby oraz zmian które te czynniki powodują w organizmie chorego.

Poświęciłem zatem swoja działalność naukową osiągnieciu **tego celu – a mianowicie dokładnemu i kompleksowemu scharakteryzowaniu czynników wpływających na fenomenologię kliniczną i progresję HD i ich wpływowi na kondycję zdrowotna i zachowania pacjentów cierpiących na te chorobę, tak aby umożliwić prowadzenie celowanych na poszczególne objawy lub czynniki ryzyka badań nowych leków w HD**. Badania rozpocząłem już w trakcie trwania studiów i pierwsze wyniki opisałem w rozprawie doktorskiej w 2004 roku dowodząc, iż liczba powtórzeń trójnukleotydu CAG koreluje z progresją objawów ruchowych i poznawczych HD, co zostało potwierdzone przez innych autorów na dużych badanych grupach chorych dopiero w 2008 roku [15]. Owocem mojej dalszej wieloletniej działalności naukowej jest między innymi prezentowany cykl prac.

W moim pierwszym doniesieniu opublikowanym w 2009 roku udało się dokonać istotnego odkrycia wpływu płci na obraz kliniczny HD, a dokładniej rzecz ujmując odrębności przebiegu tej choroby u kobiet i u mężczyzn.

1. ***Zielonka D**, Niezgoda A, Olejniczak M, Krzyżosiak W, Marcinkowski J, Kozubski W, Gender differences in the CAG repeats and clinical picture correlations in Huntington's disease." Ceska A Slovenska Neurologie A Neurochirurgie. 2008 71(104):688-694.*

Odkrycie to wydawało się początkowo mało wiarygodne z uwagi na fakt, iż wcześniej nikt nie spodziewał się, że płeć może mieć wpływ na klinikę choroby warunkowanej autosomalnie. W pracy wykazano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy liczba powtórzeń CAG eksonie 1 genu *HTT*, a punktacją w skalach UHDRS: ruchowej, poznawczej, funkcjonowania, niezależności oraz TFC (Total Functional Capacity) u 23 kobiet spośród 41 badanych pacjentów. U mężczyzn takiej korelacji nie stwierdzono. Ponadto wykazano, że u kobiet mierzone w powyższych skalach wartości korelują istotnie statystycznie z czasem który upłynął od

zachorowania. Należy jednak przy tym zaznaczyć, że wyniki te były uzyskane na niewielkiej liczebnie grupie chorych dlatego też wymagały potwierdzenia w badaniu na większej grupie pacjentów oraz dokonania próby odpowiedzi na pytanie czy są jakiekolwiek inne czynniki warunkujące obecność różnic międzypłciowych w HD.

Dokonałem zatem takiej poszerzonej analizy która została opublikowana w 2013 roku.

2. ***Zielonka D**, Marinus J, Roos RA, De Michele G, Di Donato S, Putter H, Marcinkowski J, Squitieri F, Bentivoglio AR, Landwehrmeyer GB. The influence of gender on phenotype and disease progression in patients with Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2013 19(2):192-197.*

Badania zostały wykonane na znacznie większej grupie pacjentów, tutaj należy podkreślić, że nigdy nie byłyby możliwe bez mojej współpracy z kolegami z innych krajów. Dopiero taka współpraca w ramach sieci w której mój pomysł badawczy znalazł powszechną i pełną akceptację, a mianowicie Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (ang.: *European Huntington's Disease Network* – EHDN) umożliwiło mi zebranie danych od łącznie 1267 pacjentów którzy kwalifikowali się do badania. Dokonano oceny czynników wpływających na przebieg i obraz kliniczny HD. W badaniu uwzględniono postać klasyczną choroby, oraz pacjentów, którzy mieli już objawy ruchowe. Celem wyjaśnienia różnic w obrazie klinicznym i przebiegu choroby pomiędzy płciami przeanalizowano różnice w następujących danych:

- ✓ Liczbie lat edukacji,
- ✓ Obecności depresji,
- ✓ Obecności epizodów depresji w przeszłości,
- ✓ Obecności zaburzeń psychotycznych w wywiadzie,
- ✓ Obecności zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych w wywiadzie,
- ✓ Obecności myśli samobójczych w wywiadzie,
- ✓ Obecności nikotynizmu,
- ✓ Nadużywaniu alkoholu,
- ✓ Używaniu narkotyków,

Ponadto wzięto pod uwagę:

- ✓ Rodzaj dominujących objawów podczas zachorowania,
- ✓ Wiek zachorowania,
- ✓ Czas trwania objawów,
- ✓ „Disease burden" (DB) – parametr uwzgledniający wiek zachorowania i liczbę powtórzeń trójnukleotydu CAG wg wzoru DB=(CAGn w większym allelu - 35.5) x wiek w latach podczas wizyty. Jest to uznany parametr najlepiej odzwierciedlający stopień zmian patologicznych mózgowia [16].

Stan kliniczny pacjentów oceniano w podskalach UHDRS:

- ✓ Ruchowej,
- ✓ Funkcjonowania,
- ✓ Niezależności,
- ✓ TFC,
- ✓ Zdolności poznawczych (obejmującej test fluencji słownej, cyfr-symboli, test Stroopa słów, kolorów i interferencji),
- ✓ Zaburzeń zachowania.

Istotne statystycznie różnice stwierdzono w liczbie lat edukacji (więcej lat edukacji mieli za sobą mężczyźni), obecności depresji (częściej stwierdzono u kobiet), depresji w wywiadzie (również częściej u kobiet), nadużywaniu alkoholu (częściej u mężczyzn) i obecności nikotynizmu (częściej u mężczyzn). Wyżej wymienione zmienne uwzględniono zatem w porównawczej analizie statystycznej obu płci, zarówno przekrojowej obejmującej stan kliniczny pacjentów podczas pierwszej wizyty jak i podłużnej obejmującej okres zmian klinicznych w ciągu roku pomiędzy wizytami, jednak nie wyjaśniły one różnic międzypłciowych zmierzonych w podskalach UHDRS ruchowej, funkcjonowania i TFC w analizie przekrojowej oraz zmierzonych w podskalach UHDRS ruchowej, funkcjonowania, niezależności i TFC w analizie podłużnej. Stwierdzono zatem, że u kobiet HD przebiega szybciej, co jest zauważalne w istotnie większym mierzonym w UHDRS nasileniu HD po jednakowym u obu płci okresie od zachorowania, jak również w obserwacji postępu HD w ciągu roku. Brak czynników wyjaśniających przy uwzględnieniu ogromnej liczby potencjalnych czynników modyfikujących oznacza, że różnice te są uwarunkowane czynnikami związanymi z płcią pacjentów, i podkreslają istotność roli płci w chorobie Huntingtona, oraz konieczność uwzględniania tego czynnika w planowaniu badań klinicznych nowych leków. Wagę tej pracy dla badań nad HD, wyraża znaczna jak na taka rzadką chorobę liczba 35 cytowań w piśmiennictwie światowym. Co ciekawe, w okresie po publikacji tego doniesienia można było zauważyć większą liczbę nowych badań nad lekami w HD.

Jakkolwiek praca ta ułatwiła ukierunkowanie badań nowych leków podkreślając role płci w patogenezie choroby, konieczne stało się określenie znaczenia poszczególnych grup objawów HD dla samodzielności i sprawności funkcjonowania pacjentów obu płci i dla ich jakości życia. W tym celu niezbędne było przeprowadzenie kolejnego badania uwzgledniającego uprzednie odkrycia.

3. ***Zielonka D**, Ren M, De Michele G, Roos RA, Squitieri F, Bentivoglio AR, Marcinkowski J, Landwehrmeyer GB. The contribution of gender differences in motor, behavioral and cognitive features to functional capacity, independence and quality of life in patients with Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.006*

Dotychczas prowadzone na świecie badania w pewnej mierze uwzględniały wpływ wybranych objawów HD na niezależność i funkcjonowanie chorych ale nigdy nie dokonano pełnej analizy wszystkich objawów ani porównania ze sobą siły ich wpływu na funkcjonowanie chorych. Brak takiego badania utrudniał racjonalne zaprojektowanie nowych terapii tak aby istotnie poprawiały one funkcjonowanie i jakość życia pacjentów. W publikacji nr 3 przedstawiono badanie wykonane na 2191 pacjentach z HD (1080 kobiet). Do badania włączono pacjentów którzy mieli już objawy ruchowe HD, w większości w średnim stadium zaawansowania HD, czyli tacy którzy mogą odnieść największą korzyść z terapii. Celem badania było oszacowanie i porównanie istotności wpływu objawów ruchowych HD mierzonych w podskali ruchowej UHDRS, objawów poznawczych mierzonych w podskali oceny zdolności poznawczych UHDRS i objawów psychicznych mierzonych w podskali zaburzeń psychicznych UHDRS na samodzielność i sprawność funkcjonowania pacjentów badaną w podskalach niezależności i funkcjonowania UHDRS oraz TFC. Dokonano porównania tego wpływu u mężczyzn i u kobiet. Ponadto u 1166 pacjentów spośród badanej grupy dokonano korelacji sprawności funkcjonowania mierzonej w TFC z jakością życia mierzona w skali SF-36. Podjęto się również odpowiedzi na pytanie czy i jak jakość życia ogólna (w tym fizyczna i emocjonalna) zmienia się wraz ze zmianą stadium HD ocenianym za pomocą punktacji w skali TFC. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić że wszystkie wspomniane wyżej grupy objawów HD statystycznie istotnie korelują z samodzielnością i sprawnością funkcjonowania zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. U obu płci najsilniej jednak korelują zaburzenia ruchowe, następnie zaburzenia poznawcze, a najsłabiej zaburzenia psychiczne. U kobiet jednak zaburzenia ruchowe korelują ze wszystkimi miernikami samodzielności i funkcjonowania statystycznie istotnie mocniej niż u mężczyzn. Ponadto po zastosowaniu regresji liniowej stwierdza się znacznie większy wpływ zaburzeń ruchowych na zmienność sprawności funkcjonowania u kobiet niż u mężczyzn, natomiast zaburzenia zdolności poznawczych odpowiadają za większą zmienność mierników funkcjonowania u mężczyzn. Oznacza to że choć dla całej grupy badanej największy wpływ na sprawność funkcjonowania maja objawy ruchowe co w szczególności tyczy się kobiet to zaburzenia zdolności poznawczych wydają się mieć większe niż u kobiet znaczenie dla sprawności funkcjonowania mężczyzn. Uwzględniając powyższe rola czynników psychicznych wydaje się mieć u obu płci stosunkowo mniejsze znaczenie dla sprawności funkcjonowania. W następnej kolejności dokonano analizy wpływu sprawności funkcjonowania mierzonej w najbardziej znanej i rozpowszechnionej w badaniach huntingtonowskich skali TFC na jakość życia mierzoną w skali SF-36 i uzyskano istotną statystycznie korelacje pomiędzy pogorszeniem funkcjonowania i spadkiem jakości życia w całej grupie badanej. Analizując stopnie zaawansowania HD wg oceny TFC uzyskano istotny związek pomiędzy stopniem zaawansowania HD, a ogólnym oraz fizycznym aspektem jakości życia ale nie emocjonalnym. Generalnie badanie umożliwiło ukierunkowanie przyszłych prób klinicznych na zdefiniowane czynniki pogarszające sprawność funkcjonowania oraz jakość życia pacjentów z HD.

W dotychczasowych rozważaniach uwzględniono większość czynników modyfikujących fenomenologie kliniczną i przebieg HD poza potencjalnym wpływem chorób towarzyszących HD. Aby zająć się tym tematem przeprowadziłem analizę współchorobowości HD.

4. ***Zielonka D**, Puch E, Schorzenia towarzyszące chorobie Huntingtona w polskiej populacji lokalnej. Hygeia Public Health. 2017 52(4): 385-390.*

Celem badania było dokonanie opisu współchorobowości wśród osób z mutacją genu *HTT* i odniesienia jej do częstości populacyjnej powszechnie występujących chorób w polskiej populacji. Badanie zostało przeprowadzone na grupie 128 osób (54 kobiety) zamieszkujących zachodnią część Polski (województwa zachodniopomorskie, lubuskie, dolnośląskie i wielkopolskie) posiadających mutację warunkującą HD w której znajdowało się 103 osoby (45 kobiet) pełnoobjawowe. Aby ocenić wpływ wieku na częstość poszczególnych schorzeń towarzyszących dokonano podziału na grupy wiekowe. Wykazano istotność statystyczną wzrostu liczby schorzeń towarzyszących wraz z wiekiem co odpowiada charakterystyce wzrostu częstości chorób w populacji ogólnej. Dokonano ponadto porównania odsetka osób dotkniętych najczęstszymi poważnymi chorobami w populacji ogólnej oraz w grupie badanej stwierdzając znacznie wyższy odsetek depresji i alergii oraz niższy odsetek cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz bólu pleców w grupie badanej. Dokonano również podobnego porównania w rozbiciu obu grup na 10-letnie przedziały wiekowe. Zliczono również schorzenia w grupach schorzeń przyporządkowanych do poszczególnych układów (również z podziałem na grupy wiekowe). W efekcie tych zabiegów udało się wykazać, że choć liczba chorób towarzyszących HD rośnie wraz z wiekiem podobnie jak częstość chorób w populacji ogólnej, to spektrum tych schorzeń jest odmienne. Dokonano również zliczenia częstości poszczególnych schorzeń co może być przydatne w dalszych badaniach. Istotny jest również fakt, iż odmienność spektrum schorzeń towarzyszących HD może mieć wpływ na samą chorobę Huntingtona i jej patogenezę. Zaobserwowane i opisane zjawisko wymaga dalszych badań oraz uwzględnienia podczas projektowania badań nad nowymi lekami w HD.

Poza wpływem HD na współchorobowość ważny jest również wpływ tej choroby na zachowania pacjentów w odniesieniu do ich kondycji zdrowotnej. Ponieważ nie istnieje żadne przyczynowe, neuroprotekcyjne ani modyfikujące przebieg HD leczenie, toteż interesujący wydaje się być stosunek pacjentów dotkniętych tą chorobą do stosowania metod medycyny uzupełniającej i alternatywnej. Analizy takiej dokonałem w pracy:

5. ***Zielonka D**, Puch E, Modrzejewska-Zielonka E. Application of complementary and alternative medicine methods in Huntington's disease. Hygeia Public Health. 2017 52(2): 157-160.*

Celem pracy było scharakteryzowanie stosowania metod medycyny uzupełniającej i alternatywnej wśród pacjentów z chorobą Huntingtona. Badanie przeprowadzono na 57 pacjentach z HD z poznańskiego ośrodka z którymi zebrano wywiad dotyczący wizyt u osób zajmujących się profesjonalnie medycyną uzupełniającą i alternatywną. Uzyskane wyniki porównano z danymi dotyczącymi takich wizyt z polskiej populacji ogólnej. Porównywane grupy były w podobnym wieku (rozpiętość od 40 do 70 lat). Stwierdzono iż pacjenci z HD istotnie statystycznie częściej korzystają z porad osób zajmujących się medycyną uzupełniającą i alternatywną. Co ciekawe wszyscy pacjenci z HD korzystający z porad osób zajmujących się profesjonalnie medycyną uzupełniającą i alternatywną to byli mężczyźni, którzy zainteresowali się tego typu usługami w ciągu roku od postawienia u nich diagnozy HD. Korzystali oni z usług zielarza, homeopaty i bioenergoterapeuty. Należy również podkreślić, że w pracy badano korzystanie z porad, a nie samo stosowanie metod medycyny uzupełniającej i alternatywnej (to drugie jest znacznie częstsze z uwagi na fakt, iż takie metody najczęściej są stosowane samodzielnie przez pacjentów). Większa niż w populacji ogólnej częstość korzystania z tego typu porad wynika prawdopodobnie z nieuchronności progresji tej choroby i braku skutecznego leczenia przyczynowego.

Podsumowanie

W trakcie badań nad chorobą Huntingtona, które prowadzę od lat dokonałem szeregu istotnych odkryć dotyczących charakterystycznych cech tej choroby, umożliwiających prowadzenie badań nad nowym lekami działającymi objawowo i modyfikującymi przebieg choroby Huntingtona. Rolę tych odkryć potwierdza nie tylko znaczna liczba cytowani ale również wpływ jaki wywierają one na wzrost liczby badań nowych leków służących leczeniu objawowemu i modyfikującemu przebieg HD. Najistotniejszym odkryciem jest dokładana ocena i scharakteryzowanie wpływu płci na przebieg HD, a następnie ocena roli wpływu poszczególnych objawów klinicznych HD na sprawność funkcjonowania i jakość życia, oczywiście z uwzględnieniem wcześniejszego odkrycia roli płci w patogenezie choroby. Kolejne odkrycia dotyczą odmiennego spektrum chorób towarzyszących HD niż spektrum chorób u zdrowych starzejących się osób oraz stosunku pacjentów z HD do medycyny alternatywnej i uzupełniającej.

Pismiennictwo:

1. Huntington's Disease Collaborative Research Group (HDCRG). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 1993;72:971-983.
2. Squitieri F, Andrew SE, Goldberg YP, et al. DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. Hum Mol Genet. 1994;3(12):2103-2114
3. Huntington, G. On chorea. Med Surg Reporter 1872;26:317-321

4. Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Ruiz-Idiago J, Sampedro F, Landwehrmeyer GB; Spanish REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network, Kulisevsky K. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016;25:58-64.
5. Paulsen JS, Long JD. Onset of Huntington's disease: can it be purely cognitive? Mov Disord. 2014;29(11):1342-1350.
6. Quarrell OW, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. Neurodegener Dis Manag. 2013;3(3):10.2217/nmt.13.18.
7. Töpper R, Schwarz M, Lange HW, Hefter H, Noth J.Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. Mov Disord. 1998;13(6):920-928.
8. James CM, Houlihan GD, Snell RG, Cheadle JP, Harper PS.Late-onset Huntington's disease: a clinical and molecular study. Age Ageing. 1994;23(6):445-458
9. Genetic Modifiers of Huntington’s Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. Cell. 2015;162(3):516-526.
10. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: advances in care and emerging therapeutic options. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(3):169-178.
11. Armstrong MJ, Miyasaki JM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012;79(6):597-603.
12. Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease-good clinical practice versus evidence-based guideline. Mov Disord. 2013;28(8):1030-1033.
13. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Mov Disord. 1996;11(2):136-142
14. Siesling S, van Vugt JP, Zwinderman KA, Kieburtz K, Roos RA. Unified Huntington's disease rating scale: a follow up. Mov Disord. 1998;13(6):915-919.
15. Ravina B, Romer M, Constantinescu R, et al. The relationship between CAG repeat length and clinical progression in Huntington's disease. Mov Disord. 2008;23(9):1223-1227.
16. Penney Jr JB, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington’s disease. Ann Neurol 1997;41:689-692

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

A. Analiza bibliometryczna (na dzień 28.12.2017)

Dorobek naukowy (szczegółowo w załączniku 4).

- ✓ Łączna liczba publikacji 57 (poza cyklem 52).

Dasza analiza dotyczy publikacji po doktoracie.

- ✓ Łączny IF: 39,356; łączna liczba punktów MNiSW: 500.
- ✓ IF poza cyklem 30,427; liczba punktów MNiSW poza cyklem: 401.
- ✓ Analiza Web of Sciences:
  - o Wszystkie publikacje:
    - ▪ Wszystkie cytowania: 126; bez samocytowań: 122; cytowania artykułów: 116; artykułów bez samocytowań 113; indeks Hirscha: 7.
  - o Publikacje poza cyklem:
    - ▪ Wszystkie cytowania: 99; bez samocytowań 97; cytowania artykułów 91; artykułów bez samocytowań 89; indeks Hirscha: 6.
- ✓ Analiza Google Scholar:
  - o Wszystkie publikacje:
    - ▪ Wszystkie cytowania 241, indeks Hirscha: 10.
  - o Publikacje poza cyklem:
    - ▪ Wszystkie cytowania 207, indeks Hirscha: 9.
- ✓ Krzywa wzrostu liczby cytowań w czasie ma charakter logarytmiczny.

B. Dokonania naukowe.

Po rozpoczęciu studiów medycznych na Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w 1995 roku, już będąc studentem 3 roku zainteresowałem się neurologicznymi chorobami rzadkimi a jako student roku 4 chorobą Huntingtona. Wówczas pod egidą Neurologicznego Studenckiego Koła Naukowego, które zorganizowałem przy Katedrze i Klinice Neurologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierowanej przez prof. dr hab. med. Wojciecha Kozubskiego, mogłem rozpocząć badania nad chorobą Huntingtona. Zainicjowałem wówczas współpracę pomiędzy Katedrą Neurologii a Zakładem Biomedycyny Molekularnej w IChB PAN. Współpraca ta umożliwiła mi dokonanie korelacji kliniczno-genetycznych, które stały się tematem obronionej przeze mnie w 2004 roku rozprawy doktorskiej pt.: “Liczba trypletów nukleotydowych CAG w obrębie genu *IT-15* w korelacji z obrazem klinicznym pacjentów z chorobą Huntingtona”. W 2005 roku odbyłem staż naukowy z European Federation of Neurological Societies (EFMS) w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu w Ulm w Niemczech co umożliwiło mi kontynuację rozwoju naukowego i badań

nad choroba Huntingtona. Już rok później doceniając moje dokonania naukowe profesor G. Bernhard Landwehrmeyer z Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu w Ulm, który jednocześnie pełnił obowiązki przewodniczącego komitetu sterującego Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (EHDN) zaproponował mi zaszczytna funkcję koordynatora krajowego EHDN w Polsce. Pełnienie tak istotnej funkcji w światowych badaniach nad chorobą Huntingtona było dla mnie szczególnym wyróżnieniem, a jednocześnie umożliwiało mi dalszy rozwój naukowy w wybranej przeze mnie dziedzinie. Pełnienie tej funkcji stało się również możliwe ponieważ w roku 2006 rozpocząłem pracę w Katedrze Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierowanej przez neurologa prof. dr hab. med. Jerzego T. Marcinkowskiego, który umożliwił mi i wspierał mnie w działaniach na rzecz rozwoju naukowego. Podjąłem się organizacji sieci ośrodków badawczych w Polsce i już w kwietniu 2007 roku zorganizowałem pierwsze spotkanie przedstawicieli ośrodków badawczych w Polsce. W spotkaniu udział m.in. wzięli profesor G. Bernhard Landwehrmeyer jako przedstawiciel komitetu sterującego EHDN, prof. dr hab. med. Jarosław Sławek jako przedstawiciel Szpitala Wielospecjalistycznego im. Św. Wojciecha w Gdańsku, prof. dr hab. med. Jacek Zaremba jako przedstawiciel Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik jako reprezentant Katedry i Kliniki Neurologii UJ w Krakowie, prof. dr hab. med. Grzegorz Opala jako reprezentant Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski jako reprezentant Katedry i Kliniki Neurologii UM w Poznaniu oraz moja skromna osoba jako reprezentant koordynator krajowy EHDN i przedstawiciel Katedry Medycyny Społecznej UM w Poznaniu. Wszyscy uczestnicy zgodzili się na udział ich ośrodków w badaniu naukowym, obserwacyjnym, długoetapowym o nazwie REGISTRY. Należy tutaj zaznaczyć iż badania nad chorobami rzadkimi, takimi jak choroba Huntingtona, nie są możliwe do zrealizowania w jednym ośrodku badawczym a niejednokrotnie nawet nie są możliwe do zrealizowania w obrębie jednego kraju, ponieważ nie jest możliwe zgromadzenie odpowiedniej liczby osób dotkniętych tymi chorobami, aby uzyskać istotne statystycznie i klinicznie wyniki. Jedynie międzynarodowa współpraca umożliwia prowadzenie badań i uzyskanie wyników które wniosą istotny wkład do światowej wiedzy i będą mogły być opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych. Od 2007 roku nastąpił nadzwyczaj dynamiczny rozwój polskiej części EHDN objawiający się szybka rekrutacją pacjentów do badania REGISTRY oraz pojawieniem się pomysłów na prowadzenie nowych badań nad chorobą Huntingtona. Współpraca w ramach EHDN umożliwiła również i mi rozwój naukowy który zaowocował stopniowym zwiększeniem rozpoznawalności mojej skromnej osoby w świecie naukowym wraz z pojawianiem się moich kolejnych publikacji. W swoich badaniach nie ograniczałem się jedynie do choroby Huntingtona lecz koncentrowałem na znacznie szerszym spektrum neurologicznych chorób rzadkich. Jednym z kierunków moich badań są rzadkie choroby nerwowo-mięśniowe i identyfikacja nowych mutacji warunkujących miotonię. Moje spektrum zainteresowań badawczych obejmuje również i rzadkie przypadki ataksji,

parkinsonizmu, padaczki, pląsawicy i innych schorzeń. Tak szerokie spektrum badań nad chorobami rzadkimi jest możliwe dzięki moim szerokim kontaktom w świecie naukowym np. badania nad miotonia odbywają się przy współpracy z profesorem Frankiem Lehmannem – Hornem z Uniwersytetu w Ulm w Niemczech, nad neuroakantocytozą z profesorem Adrianem Dankiem z Uniwersytetu w Monachium a badania nad parkinsonizmem dzięki współpracy z profesorem Zbigniewem Wszołkiem z MAYO Clinic w Jacksonville. Jednocześnie moje wysiłki badawcze zostały docenione poprzez stworzenie w 2014 roku Pracowni Epidemiologii Chorób Rzadkich i Neuroepidemiologii przy Zakładzie Higieny, Katedry Medycyny Społecznej UM w Poznaniu i powierzeniu mi funkcji kierownika tej pracowni.

Będąc już osoba szeroko rozpoznawaną w świecie naukowym zacząłem otrzymywać prośby o członkostwo w komitetach naukowych różnych czasopism oraz prośby z czasopism w tym renomowanych o napisanie prac poglądowych przydatnych lekarzom i studentom. Jedna z takich prac pt.: „Update on Huntington's disease: advances in care and emerging therapeutic options" ukazała się w czasopismie Parkinsonism & Related Disorders w 2015 roku i była szeroko cytowana (41 cytowań) w świecie głownie przez autorów zachodnioeuropejskich i amerykańskich. Moja istotna pozycja w świecie naukowym już nie tylko dotyczącym choroby Huntingtona ale również innych neurologicznych chorób rzadkich zaowocowała zdobyciem w 2016 roku grantu z Funduszy Wyszehradzkich na zorganizowanie w Warszawie konferencji pt. „Visegrad Countries Contribution to European rare neurological disorders network" w której udział wzięły najważniejsi lekarze badacze i naukowcy zajmujący się neurologicznymi chorobami rzadkimi w państwach Grupy Wyszehradzkiej oraz osoby zaproszone z krajów Europy Zachodniej. Ustalenia poczynione w trakcie trwania tej konferencji umożliwiają dalsze działania na rzecz rozwoju badań nad neurologicznymi chorobami rzadkimi w państwach Grupy Wyszehradzkiej i zharmonizowanie ich z dążeniami Unii Europejskiej do stworzenia Europejskiej Sieci Chorób Rzadkich – rzadkich chorób Neurologicznych (ERN-RND). Moja pozycja naukowa w Polsce sprawiła, iż zaproszono mnie jako członka w 2015 roku do komitetu sterującego projektu badawczego pt.: „Nowa terapia zaburzeń psychotycznych oraz w chorobie Huntingtona ze szczególnym uwzględnieniem deficytów poznawczych" który jest projektem finansowanym ze środków NCBiR, natomiast pozycja w świecie tym, iż firma Teva Branded Pharmaceuticals Ltd, poprosiła mnie o ekspertyzę dotyczącą objawów ruchowych choroby Huntingtona a Movement Disorders Society poprosiło mnie o przeprowadzenie kursu szkoleniowego na temat pląsawic dla neurologów w 2018 roku. W przyszłości planuje dalszy rozwój badań zarówno nad choroba Huntingtona jak i nad innymi neurologicznymi chorobami rzadkimi.

Dawid Zielonka