

Wol 29.02.2024



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpt.
dnia 27-02-2024

L. dz. RN-BM/ 323

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
m. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Kraków, 19 lutego 2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Anna Krygowska-Wajs
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Kraków

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Justyny Korbeckiej, pt. „**Wpływ modyfikacji mikrobioty jelitowej na obraz kliniczny choroby Parkinsona**”.

Przedłożona do recenzji praca została wykonana pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. n. med. Agaty Mulak oraz dr. hab. n. med. Sławomira Budrewicza, profesora UMW w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Zaburzenie funkcji układu trzewnego w chorobie Parkinsona pojawia się przed wystąpieniem objawów ruchowych choroby, zaburzeniem autonomicznej kontroli serca oraz rozwojem zmian w opuszce węchowej i jądrze grzbietowym nerwu błędnego. Objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego i wydłużenie czasu opróżniania żołądkowego występują u chorych nieleczonych już we wczesnym okresie choroby Parkinsona. Złogi α -synukleiny w splotach mięśniowych Auerbacha i podśluzówkowych Meissnera przewodu pokarmowego stwierdzano przed pojawieniem się ich w mózgu we wczesnym okresie choroby Parkinsona i okresie przedklinicznym – chorobie incydentalnych ciał Lewy'ego (*incidental Lewy body disease*). Dysbioza jelit zmienia homeostazę żołądkowo-

jelitową i wpływa na oś jelitowo-mózgową (*microbiota-gut-brain-axis*), zaburzając dwukierunkową interakcję pomiędzy jelitem i mózgiem wzdłuż osi mikrobiota–jelito–mózg, której znaczenie w patogenezie choroby Parkinsona stało się przedmiotem badań w ostatnich latach.

Podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona zasługuje na szczególne uznanie. Autorka wpisuje się nie tylko w aktualny w ostatniej dekadzie trend badawczy, ale odpowiada również na oczekiwania klinicystów dotyczące tego typu analizy.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 209 stron i składa się z przewidzianych dla tego typu opracowań: wstępu, określenia celu pracy, materiału i metodyki, wyników i dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisu 340 pozycji piśmiennictwa. W pracy zamieszczono również 24 tabele i 14 rycin. Wykaz skrótów użytych w pracy zajmuje 4 strony. Wykaz ten jest przejrzysty, a zastosowane skróty są właściwe i nieprzypadkowe, co ułatwia czytanie rozprawy. Wyjaśnienia skrótów podano w języku polskim i angielskim. W dużej części zawarte w wykazie skróty powstały z pełnej nazwy w języku angielskim.

Pracę wykonano w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – zgoda Nr KB-170/2019. Wszystkie osoby badane uzyskały szczegółowe informacje na temat badania i wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu oraz na przetwarzanie swoich danych osobowych.

W starannie opracowanym obszernym wstępie Doktorantka przedstawiła etiopatogenezę, neuropatologię oraz kryteria kliniczne i radiologiczne rozpoznania choroby Parkinsona, szeroko omówiła również obraz kliniczny objawów ruchowych i pozaruchowych choroby, szczególną uwagę zwracając na zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Przedstawiła rolę mikrobioty jelitowej oraz osi mózg–jelito–mikrobiota w patogenezie choroby Parkinsona, podkreślając znaczenie procesu zapalnego i zaburzeń immunologicznych, a także związek zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego z chorobą Parkinsona. Przedstawiła również metody modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona.

Przedstawienie danych z literatury wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki oraz znajomość omawianego zagadnienia.

Cel główny pracy został sformułowany jako ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy na objawy choroby oraz aktywację układu

immunologicznego w chorobie Parkinsona ze współistniejącym zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego SIBO.

Cele szczegółowe sformułowano następująco:

- 1) ocena częstości występowania zaburzeń mikrobioty jelitowej u osób z chorobą Parkinsona ze współistniejącym zespołem SIBO,
- 2) ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy na objawy ruchowe i pozaruchowe choroby Parkinsona,
- 3) ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy na stężenie kalprotektyny w kale – wykładnika stanu zapalnego jelit w chorobie Parkinsona ze współistniejącym zespołem SIBO,
- 4) określenie związku modyfikacji mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy i aktywności układu immunologicznego ocenianej na podstawie stężeń wybranych cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi,
- 5) ocena przydatności stosowania rifaksyminy w leczeniu chorych z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO.

Materiał i metody badania Doktorantka przedstawiła w rozdziale 3.

Badaniem objęto 73 osoby (43 mężczyzn i 30 kobiet) w wieku 43–83 lat (średnio $66,4 \pm 8,5$ roku) z rozpoznaniem choroby Parkinsona, hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2021–2023. Czas trwania choroby wynosił 1–26 lat (średnio $10,53 \pm 5,65$ roku). U wszystkich chorych wykonano wodorowy test oddechowy z laktulozą w kierunku SIBO. Stopień zaawansowania choroby wg skali Hoehn -Yahra wynosił 1-4.

U wszystkich chorych rozpoznanie choroby Parkinsona ustalono zgodnie z MDS-PD (Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease). Oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona dokonano z zastosowaniem skal: MDS-UPDRS, Hoehn-Yahr oraz Schwaba-Englanda. Zaburzenia nastroju oceniano za pomocą Zmodyfikowanej Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale-Modified Version – HADS-M). Nasilenie objawów zaburzeń przewodu pokarmowego w skali oceny objawów żołądkowo-jelitowych (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS); oceniano w niej nasilenie biegunki, zaparcia i bólu brzucha, refluks żołądkowo-jelitowy oraz objawy dyspeptyczne oraz wg przygotowanego kwestionariusza, którego składową była 7-stopniowa Bristolska Skala Uformowania Stolca (Bristol Stool Form Scale – BSF) w ciągu 7 dni poprzedzających badanie. SIBO rozpoznano u 32 chorych, których w sposób

zrandomizowany włączono do grupy stosującej przez kolejnych 7 dni rifaksyminę w dawce 400 mg co 8 godzin lub otrzymującej placebo.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania R (A Language and Environment for Statistical Computing, version 4.1.2.)

W rozdziale 4. Doktorantka przedstawiła wyniki badań, zebrane w 21 tabelach i na 13 rycinach. Zespół SIBO rozpoznano u 32 osób (43,8%). U chorych ze współistniejącym SIBO stwierdzono większe nasilenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, krótszy czas trwania choroby i większą wartość BMI. U osób stosujących rifaksyminę po upływie 4–5 tygodni zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych choroby wg III części skali MDS-UPDRS i zmniejszenie zaburzeń lekowych wg skali HADS-M oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych wg skali GSRS i wg kwestionariusza. Ponadto zaobserwowano trend do mniejszych stężeń kalprotektyny oraz cytokiny prozapalnej MCP-1.

Przedstawione wnioski (w liczbie pięciu) odpowiadają na pytania zawarte w celach pracy. Wynika z nich, że SIBO występuje u 43,8% u osób z chorobą Parkinsona. Zastosowanie rifaksyminy powoduje istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych, żołądkowo-jelitowych, zwłaszcza zaparć, oraz zmniejszenie nasilenia lęku. Rifaksymina może zmniejszać stan zapalny w jelicie, o czym świadczy trend do mniejszych wartości stężenia kalprotektyny, może także modyfikować mikrobiotę jelitową lub wywierać bezpośrednie działanie immunomodulacyjne, na co wskazuje trend do mniejszych stężeń cytokiny prozapalnej MCP-1 w surowicy krwi. Na tej podstawie można więc rozważać zastosowanie rifaksyminy w leczeniu choroby Parkinsona.

Dyskusja stanowi obszernie i dokładne zaprezentowanie wyników pracy na tle innych doniesień dotyczących tego zagadnienia w piśmiennictwie, czym potwierdza celowość przeprowadzonych badań. Doktorantka krytycznie odnosi się do wyników dotychczasowych badań wobec niewielkiej liczebności osób z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO lub bez SIBO, wskazując na potrzebę dalszych badań, obejmujących liczniejsze grupy.

Przy recenzji tej rzetelnie przeprowadzonej dysertacji nasunęły się jedynie nieliczne uwagi. We wstępie, przedstawiając badania genetyczne w chorobie Parkinsona, nie uwzględniono badań rodzinnego parkinsonizmu w populacji polskiej, w których na podstawie analizy sprzężeń dla całego genomu w dwu rodzinach stwierdzono pozytywne sprzężenie dla locus na chromosomie 5 (5q23) oraz badań dotyczących zaburzeń motoryki żołądka w chorobie Parkinsona; prace te zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Ponadto na str. 20. zamiast: „antagonistami” powinno być „agonistami”.

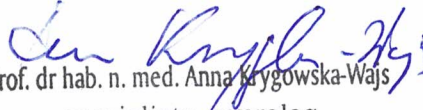
Oceniając zbiorczo przedłożoną przez lek. Justynę Korbecką pracę doktorską, stwierdzam, że dysertacja ta dotyczy zagadnienia aktualnego, ważnego i interesującego nie tylko ze względów poznawczych, ale także ze względów praktycznych, klinicznie użytecznych. Autorka wykazała, że modyfikacja mikrobioty jelitowej przez zastosowanie rifaksyminy zmniejsza nasilenie objawów ruchowych, zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, zwłaszcza zaparć, oraz zaburzeń lękowych w chorobie Parkinsona ze współistniejącym SIBO. Wykazała również, że lek ten zmniejsza stan zapalny w jelicie oraz działa modulująco na aktywność układu immunologicznego.

Oceniana rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia pracy badawczej. Zebrany materiał jest wystarczający do należytego udokumentowania wniosków, a metodyka postępowania badawczego jest dobrana właściwie i precyzyjnie opisana. Autorkę cechuje umiejętność właściwego postawienia aktualnego problemu badawczego oraz poprawnego jego rozwiązania w granicach określonych celem badań.

Zakres prowadzonych badań, rzetelność ich udokumentowania, a nade wszystko kliniczna wartość merytoryczna uzasadniają wystąpienie o wyróżnienie.

W związku z powyższym zgłaszam do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Justyny Korbeckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie przedłożonej rozprawy doktorskiej.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”.


Prof. dr hab. n. med. Anna Krygowska-Wajs
specjalista neurolog
9054198 980630969