

Warszawa 22.02.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Justyny Elżbiety Korbeckiej pt. „ Wpływ modyfikacji mikrobioty jelitowej na obraz kliniczny choroby Parkinsona”
na prośbę Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

Badania dotyczące etiopatogenezy choroby Parkinsona, prowadzone są od wielu lat, ale ciągle przyczyna schorzenia nie jest znana. Nie ma też leczenia przyczynowego, a jedynie stosowane jest leczenie objawowe. Sugeruje się, że patogenezą i przebiegiem choroby Parkinsona może mieć związek z zaburzeniami mikrobioty jelitowej. Wiadomo, że między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym istnieje stała, dwukierunkowa komunikacja określana terminem „oś mózg-jelito-mikrobiota”, której kluczowym elementem jest mikrobiota jelitowa. Zaburzenia mikrobioty jelitowej występują w wielu chorobach neurologicznych i są badane nowe możliwości terapeutyczne polegające jej modyfikacji. Jedną z nich jest podawanie rifaksyminy, antybiotyku, stosowanego w leczeniu chorób przewodu pokarmowego. Dokładniejsze poznanie tego problemu może pomóc w praktyce klinicznej, celowe więc było podjęcie badania przez Kandydatkę.

Ocena formalna rozprawy

Promotorem pracy jest prof. dr hab. med. Agata Mulak oraz dr hab. n.med. Sławomir Budrewicz, prof. UM, praca z Katedry i Kliniki Neurologii UMW

Badanie jest finansowane jako projekt dla Młodych Naukowców Nr: STM. C220.20.120 Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Praca uzyskała opinię właściwej Komisji Bioetycznej.

Rozprawa doktorska liczy 209 stron, zawiera: wykaz stosowanych skrótów i symboli, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia: w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, 14 rycin, 24 tabeli.

Praca jest przygotowana starannie redakcyjnie.

Ocena merytoryczna rozprawy

W wstępie Kandydatka opisała chorobę Parkinsona: definicje i rys historyczny, epidemiologię, etiopatogenezę (czynniki genetyczne, środowiskowe, stres oksydacyjny, stan zapalny, gromadzenie patologicznych białek w komórce, koncepcja prionowa, oś mózg-jelito-mikrobiota, neuropatologia), kryteria rozpoznania choroby Parkinsona i prodromalnej choroby, obraz kliniczny - objawy ruchowe i pozaruchowe, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, leczenie.

Dużo uwagi poświęciła roli mikrobioty jelitowej w patogenezie choroby Parkinsona. Wyjaśniła zagadnienie osi mózg-jelito-mikrobiota, zaburzenia ciągłości bariery jelitowej i stanu zapalnego w zakresie jelita, opisała rolę kalprotektyny jako markera stanu zapalnego jelit. Przedstawiła zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego oraz metody modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona.

Niewątpliwie jest to bardzo interesujący fragment rozprawy.

Założenia i cele pracy są ambitne, określone jasno:

Założeniem pracy jest istnienie związku między zaburzeniem mikrobioty jelitowej a aktywnością układu immunologicznego oraz nasileniem objawów ruchowych i pozaruchowych choroby Parkinsona. Celem jest ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona ze współistniejącym zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego za pomocą rifaksyminy na nasilenie objawów choroby Parkinsona oraz na aktywację układu immunologicznego.

Na stronie 56 przedstawiono cele szczegółowe (5).

Materiał i metoda

Badaniem objęto 73 osoby spełniające kryteria rozpoznania choroby Parkinsona, hospitalizowane w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. U wszystkich pacjentów wykonano wodorowy test oddechowy z laktulozą w kierunku zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO).

Badanie przeprowadzono w formie zrandomizowanej, z podwójnie ślełą próbą, z wykorzystaniem leku i kontrolą placebo. Z 73 osób z chorobą Parkinsona SIBO rozpoznano u 32 pacjentów, których następnie w sposób zrandomizowany zakwalifikowano do jednej z dwóch grup: stosującej rifaksyminę w dawce 400 mg co 8 godzin przez 7 kolejnych dni lub stosującej placebo.

U badanych przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne, dokonano oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona w skali MDS-UPDRS, Hoehn-Yahra, Schwaba-Englanda, zbadano występowanie zaburzeń lękowych i depresyjnych w skali HADS-M oraz nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego według skali GSRS i przygotowanego kwestionariusza. Pobierano od pacjentów próbki kału w celu oznaczenia stężenia kalprotektyny oraz próbki krwi w celu oznaczenia stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, a także wybranych parametrów laboratoryjnych. Kolejne badanie neurologiczne z oceną kliniczną według wymienionych skal oraz kwestionariusza przeprowadzono po upływie 4-5 tygodni od zakończenia stosowania rifaksyminy lub placebo oraz oznaczano również stężenie kalprotektyny w kale oraz stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi i wybranych parametrów laboratoryjnych w krwi żyłnej.

Strukturę grupy badanej podano w Tabeli 1.

Dokładnie, rzetelnie opisano procedury diagnostyczne według którego przeprowadzono badanie (także stosowane skale). Opis uzupełniony wyrazistymi, przejrzystymi rycinami.

Zastosowano adekwatną analizę statystyczną opisaną na str. 67-68

Wyniki

U chorych ze współistniejącym SIBO stwierdzono wyższą wartość wskaźnika BMI, krótszy średni czas trwania choroby Parkinsona oraz większe nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie zaparcia, dolegliwości dyspeptycznych oraz bólu brzucha, w porównaniu z pacjentami bez SIBO. U osób, które stosowały rifaksyminę obserwowano po upływie 4-5 tygodni od zakończenia terapii istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona wyrażone punktacją w części III skali MDS-UPDRS oraz łączną punktacją w skali MDS-UPDRS, zmniejszenie zaburzeń lękowych wyrażone punktacją w skali HADS-M oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, w szczególności zaparcia, wyrażone punktacją w skali GSRS i w kwestionariuszu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w stężeniu pozostałych oznaczanych cytokin w surowicy krwi.

Wnioski są odpowiedzią na postawione cele.

U zbadanych pacjentów z chorobą Parkinsona stwierdzono wysoki odsetek występowania SIBO wynoszący 43,8%, a zastosowanie rifaksyminy poprawiło nasilenie objawów ruchowych choroby Parkinsona oraz objawów ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza zaparcia, a także zaburzeń lękowych.

Autorka sugeruje, że rifaksymina może wpływać na zmniejszenie stanu zapalnego w jelicie, o czym świadczy tendencja do niższych wartości stężenia kalprotektyny w kale oraz niższe wartości stężenia cytokiny prozapalnej MCP-I w surowicy krwi chorych po zakończeniu terapii w porównaniu z oznaczeniami przed rozpoczęciem leczenia.

Autorka sugeruje także, że zastosowanie rifaksyminy można rozważyć jako potencjalną formę terapii wspomagającej w leczeniu choroby Parkinsona – myślę, że raczej to leczenie zespołu SIBO (schorzenia gastroenterologicznego) ! W chorobie Parkinsona leczymy wszystkie współistniejące stany zapalne !

Dyskusja poprowadzona jest sprawnie, Kandydatka posługuje się biegle dotychczasowymi publikacjami, porównuje opisy do wyników własnego badania.

Uwagi: W jaki sposób przebiegała rekrutacja chorych do badania ? Czy byli preferowani chorzy którzy zgłaszali objawy ze strony przewodu pokarmowego i jakie objawy? Zastanawiający jest duży odsetek chorych z zespołem SIBO !

Czy możliwe byłoby zbadanie większej ilości osób ? Może wykazane tendencje okazałyby się bardziej jednoznaczne statystycznie. Autorka podaje, że w grupie, która „stosowała rifaksyminę stwierdzono trend ($p = 0.053$) do niższych wartości stężenia kalprotektyny w kale po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali placebo. W grupie, która stosowała rifaksyminę obserwowano także trend ($p = 0.059$) do niższych wartości stężenia cytokiny prozapalnej MCP-1 w surowicy krwi w porównaniu z oznaczeniami z wizyty pierwszej”.

W rozprawie także Autorka wymiennie używa nazwy choroba Parkinsona lub skrót PD.

Piśmiennictwo

Obejmuje 340 adekwatnych pozycji.

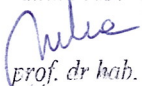
Podsumowanie

Rozprawa doktorska lek. prze **Justyny Elżbiety Korbeckiej** przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydatka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wyniki i wnioski mają także znaczenie praktyczne.

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

Wobec powyższego wnioskuję do na prośbę **Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** o dopuszczenie lek. **Justyny Elżbiety Korbeckiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego (w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej ze względu na aktualne znaczenie tematyki i nowoczesny sposób przeprowadzenia badania.

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii i Epileptologii

prof. dr hab. n.s.d. Urszula Fiszor

11.03.2024