

Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

Lublin 28.01.2021

Ocena rozprawy doktorskiej
lekarza medycyny Karola Kowalskiego
z tytułowanej:

„Zaburzenia mikrobioty jelitowej w chorobie Alzheimerera”

W medycynie pierwszej połowy XXI wieku bardzo wyraźnie zaznacza się zmiana charakterystyki demograficznej chorych. Pacjenci żyją dłużej, lecz nie zawsze z dobrą jakością życia, co spowodowane jest występowaniem chorób przewlekłych, niekiedy wielochorobowością z występowaniem tzw. chorób cywilizacyjnych a wśród nich chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób metabolicznych i autoimmunologicznych oraz szeroko pojętych zaburzeń psychicznych i różnych postaci otępienia, wśród których najczęstszą jest choroba Alzheimerera. W ostatnich dekadach znacznie zwiększyła się także wiedza na temat mikrobioty zasiedlającej organizm człowieka, tak licznej i o tak istotnym znaczeniu, że określa się ją mianem „organu bakteryjnego”, a dwukierunkową stałą komunikację między ośrodkowym układem nerwowym i przewodem pokarmowym z jej udziałem określono mianem „oś mózg-jelito-mikrobiota”. Wiedza na temat mechanizmów interakcji mikrobioty jelitowej z organizmem gospodarza i wpływu tych interakcji na patogenezę wielu chorób, w tym chorób neurodegeneracyjnych może stanowić drogę do potencjalnych interwencji terapeutycznych.

Dlatego podjęcie przez Pana lek. med. Karola Kowalskiego tematu zmierzającego do oceny zaburzeń mikrobioty jelitowej w chorobie Alzheimera jest dążeniem nie tylko uzasadnionym, ale wręcz wkomponowuje się w nurt najnowszych badań, ze świadomością, że nowatorskie metody i cele terapii próbuje się ukierunkować na modyfikacje mikrobioty.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi bardzo istotny krok w dążeniu do wyjaśnienia skomplikowanej patogenezy AD i do uzupełnienia poszukiwań skuteczniejszej terapii niżeli aktualnie stosowane, głównie objawowe leczenie, jedynie ograniczające stopień upośledzenia funkcji poznawczych, zaburzenia psychiczne i zachowania związane z otępieniem.

Pan lek. med. Karol Kowalski sformułował główny cel swojej pracy jako weryfikację hipotezy, że w przebiegu choroby Alzheimera (AD) występują zmiany w zakresie przewodu pokarmowego związane z zaburzeniami ilościowymi mikrobioty jelitowej, aktywacją jelitowego układu immunologicznego oraz wzrostem przepuszczalności bariery jelitowej.

Cele szczegółowe zaplanowanych badań obejmowały natomiast:

- ocenę częstości występowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO- small intestinal bacterial overgrowth) u tych pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej, z użyciem laktulozowo-wodorowego testu oddechowego
 - ocenę stężenia kalprotektyny (markera stanu zapalnego) i zonuliny (markera integralności bariery jelitowej) w stolcu pacjentów z AD
- oraz
- szczegółowa analiza porównawcza charakterystyki pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem testu oddechowego w celu oceny potencjalnego związku pomiędzy zaburzeniami ilościowymi mikrobioty jelitowej a badanymi stężeniami markerów bariery jelitowej w stolcu oraz danymi klinicznymi z uwzględnieniem stopnia otępienia.

W wyniku powyższej inspiracji Autor przeprowadził bardzo interesujące prospektywne badanie, którego rezultatem jest oceniana dziś przeze mnie rozprawa doktorska.

Praca zawarta na 113 stronach wydruku komputerowego o typowym układzie: składa się z 6 rozdziałów i ich podrozdziałów obejmujących: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badań, ich wyniki oraz dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo obejmujące 203 pozycje prawidłowo w tekście przytoczone, spis tabel i rycin,

załącznik zawierający kwestionariusz dla pacjentów złożony z 45 pytań oraz podziękowania. W tekst wkomponowane są ryciny w liczbie 8 i 18 tabel .

Podkreślić należy bardzo dobre teoretyczne przygotowanie i głębokie zaangażowanie w pracę badawczo-naukową Pana lek. med. Karola Kowalskiego w celu realizacji zaplanowanych zadań.

We wstępie Autor, poza bardzo aktualnymi wynikającymi z z badań ostatnich lat informacjami dotyczącymi epidemiologii, patogenez, diagnostyki i dotychczasowych metod leczenia choroby Alzheimera, zawarł także cenny przekaz wiedzy co do roli mikrobioty jelitowej w zdrowiu i chorobie człowieka, naświetlając znaczenie funkcjonowania osi mózg – jelito – mikrobiota, integralności i zaburzeń bariery jelitowej i roli zapalenia w jej dysfunkcji, z podkreśleniem znaczenia klinicznego zespołu **ROZROSTU nie przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim** (SIBO – small intestinal bacterial overgrowth) – bo tak powinna brzmieć nazwa omawianego zjawiska patologicznego. Podkreślona została rola mikrobioty w chorobie Alzheimera z omówieniem modeli zwierzęcych oraz możliwości jej modyfikacji w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Wstęp może stanowić nawet osobną monografię z racji wartościowych i nowych naukowych doniesień w nim zawartych.

Rozdziały dalszej części pracy zawierają informacje na temat grupy badanej (45 chorych ze zdiagnozowanym otępieniem łagodnego lub umiarkowanego stopnia w przebiegu AD leczonych w jednym ośrodku) i zastosowanych metod badawczych. Badanie przeprowadzone zostało prospektywnie, zrealizowane w jednym ośrodku Badawczo-Naukowo-Dydaktycznym Chorób Otępiennych, a dane kliniczne dotyczące schorzeń współistniejących, przyjmowanych leków i występujących dolegliwości pozyskano z dokumentacji klinicznej oraz przy pomocy kwestionariusza. Kwestionariusz jest wnikliwy i bardzo dobry, mam tylko pytanie do Autora: uwzględniając chorobę zasadniczą, na ile świadomie pacjenci przyjmowali i udzielali odpowiedzi na zawarte w nim pytania i kto te odpowiedzi odbierał?

Należy podkreślić fakt, że bardzo dobrze dobrana pochodząca z jednego ośrodka grupa badana jest jednolita nawet pod względem diety (i oczywiście stosowanego leczenia choroby zasadniczej) i dobrze zestawiona z grupą kontrolną (pacjenci okulistyczni bez otępienia oraz zdrowi ochotnicy). Liczebność grup pacjentów jest wystarczająca do przeprowadzenia badań, choć znamienności statystyczne mogłyby okazać się wyraźniej przy ich wzbogaceniu, do czego zachęcam.

Podczas lektury pracy zwraca uwagę staranna stylistyka oraz dbałość Autora o przejrzystą ale i zwartą formę prezentacji własnych wyników z komentarzem słownym do tabel i rycin.

W omawianym badaniu wykazano, że u pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) SIBO badane testem oddechowym laktulozowo-wodorowym występuje częściej w stosunku do grupy kontrolnej, choć nie została osiągnięta znamienność statystyczna. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy obecnością SIBO u pacjentów z AD a stopniem otępienia ocenianym według skali MMSE. Stężenie kalprotektyny (markera stanu zapalnego) i zonuliny (markera sprawności bariery jelitowej) w grupie badanej nie różniło się istotnie od osób z grupy kontrolnej, należy jednak uwzględnić wpływ terapii lekami cholinergicznymi stosowanymi w chorobie Alzheimera na te dwa markery. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy stężeniem obu markerów a stopniem otępienia ocenianym w skali MMSE. Może warto w przyszłości będzie uwzględnić stadium choroby AD i badać na różnych etapach jej zaawansowania? Bardziej intrygujące wydaje się niewykazanie związku pomiędzy występowaniem SIBO u pacjentów z AD a stężeniem kalprotektyny i zonuliny w stolcu, co wymaga dalszych badań.

Autor omawia szeroko uzyskane wyniki we wnikliwej, rzeczowej i bardzo dojrzałej dyskusji, nie waha się także z rezerwą omówić ograniczeń pracy, co w połączeniu razem jest inspiracją do dalszych badań.

Wnioski podsumowujące wyniki i realizację celów przedstawione na końcu dysertacji w pełni wynikają z przeprowadzonych badań.

W świetle tych wszystkich informacji omawiana dysertacja przedstawia się jako pierwsze na chwilę obecną opracowanie badanie oceniające częstość występowania tej formy dysbiozy jaką jest SIBO w przebiegu otępiennej choroby o wzrastającej częstości, jaką jest AD.

Uważam, że lekarz medycyny Karol Kowalski w swojej pracy na stopień doktora nauk medycznych zrealizował wyznaczone sobie cele badawcze uzyskując odpowiedzi na postawione pytania i potwierdzając umiejętność samodzielnego kreowania i wykorzystania warsztatu badawczego dla potrzeb naukowych i ich możliwej implikacji klinicznej.


W świetle przemyśleń Autora zawartych w dyskusji odnajduję wolę prowadzenia dalszych poszukiwań naukowych w tym zakresie, do czego serdecznie zachęcam, gdyż ma On do tego znakomitą sposobność pracując pod skrzydłami szanowanych autorytetów, w bardzo dobrym Ośrodku klinicznym uprofilowanym między innymi na te niezwykle aktualne i

przyszłościowe zagadnienia, jak rola mikrobioty w patologii człowieka, w tym w różnych postaciach otępienia.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji, bardzo wartościową z punktu widzenia praktycznego i stymulującą do kontynuacji badań w tym aspekcie pracę lek. med. Karola Kowalskiego oceniam bardzo dobrze. Rozprawa ta spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.), wnoszę więc do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego Im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego zakończonego nadaniem stopnia doktora nauk medycznych.

Barbara Skrzydło-Radomańska


Prof. dr hab. med.
Barbara Skrzydło-Radomańska
Specjalista chorób wewnętrznych
i gastroenterologii
3761646