Ocena rozprawy doktorskiej
zatytułowanej:

„Ocena zaburzeń pozaruchowych obejmujących przewód pokarmowy oraz poziomu greliny w chorobie Parkinsona po obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego"

przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych

przez lekarza Wojciecha Pietraszko

Współczesna farmakoterapia choroby Parkinsona (chP) w początkowym jej okresie u większości pacjentów pozwala na znaczną poprawę sprawności ruchowej. Jej działanie na objawy pozaruchowe jest niestety niesatysfakcjonujące. Objawy pozaruchowe negatywnie wpływają na jakość życia chorych. Postęp choroby wiąże się ze znacznym nasileniem objawów pozaruchowych, chociaż objawy te mogą występować także w jej wczesnym stadium. Wprowadzenie metody głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych do leczenia choroby Parkinsona umożliwia długotrwałą kontrolę większości objawów ruchowych w zaawansowanym stadium choroby. W ostatnim czasie dostrzega się także pozytywny wpływ głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych (STN-DBS) na objawy pozaruchowe, w tym zaburzenia czynności przewodu pokarmowego. Obecnie prowadzone są również intensywne prace nad zastosowaniem tej metody we wczesnym stadium chP.

Celem pracy była ocena wpływu STN-DBS na objawy pozaruchowe w chorobie Parkinsona, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności przewodu pokarmowego.

Doktorant przyjął hipotezę badawczą zakładającą pozytywny wpływ zabiegu STN-DBS u pacjentów z chorobą Parkinsona na zaburzenia pozaruchowe, w tym przede wszystkim na zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego oraz stężenie greliny.

Rozprawa ma układ tradycyjny, liczy wraz z piśmiennictwem 120 stron, zawiera 6 tabel, 7 wykresów oraz 13 rycin i 2 załączniki. We wstępie Autor przedstawił podstawy współczesnej wiedzy o obrazie klinicznym choroby Parkinsona ze szczególnym uwzględnieniem objawów pozaruchowych oraz możliwości jej leczenia farmakologicznego i operacyjnego.

Celem badania była ocena wpływu leczenia z wykorzystaniem metody STN-DBS na nasilenie i częstość występowania zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, motorykę żołądka, stężenie greliny w osoczu oraz masę ciała chorych.

W pracy zbadano 43 chorych, hospitalizowanych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Wszyscy chorzy znajdowali się w zaawansowanym okresie choroby i byli leczeni operacyjnie z wykorzystaniem metody STN-DBS. Stan chorych oceniano z użyciem skal klinicznych UPDRS i Hoehn-Yahra, u pacjentów przeprowadzano badanie elektrogastrograficzne, oznaczano także, zgodnie z przyjętym schematem, stężenie greliny. Dokonano pomiaru masy ciała i przy pomocy własnego kwestionariusza oceniano nasilenie objawów pozaruchowych, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego. Badania przeprowadzano przed i po 3 miesiącach od leczenia operacyjnego metodą STN-DBS.

W rozdziale „Wyniki" wykazano, że w badaniu EGG przeprowadzonym na czczo występuje zmniejszony udział normogastrii i sprzężonych fal wolnych oraz zwiększony udział czasowy bradygastrii w porównaniu do grupy kontrolnej. Po standardowym posiłku stwierdzono niższy udział czasu normogastrii oraz sprzężonych fal wolnych oraz wyższy udział czasu trwania arytmii w porównaniu do grupy kontrolnej. Po leczeniu operacyjnym metodą STN-DBS zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym na czczo zwiększenie procentowego udziału normogastrii i tachygastrii, natomiast udział arytmii zmniejszył się. Po spożyciu standardowego posiłku zwiększył się udział normogastrii oraz zmniejszył się udział arytmii.

W badanej grupie najczęstszymi zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego były zaparcia, trudności w oddaniu stolca i zaburzenia połykania. Po zabiegu operacyjnym STN-DBS zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania wszystkich wyżej wymienionych zaburzeń.

Stężenie greliny u chorych było znamiennie niższe zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku, w porównaniu do grupy kontrolnej. W trzy miesiące po zabiegu STN-DBS stwierdzono zwiększenie jej stężenia zarówno na czczo jak i po posiłku, z większym wzrostem tej drugiej wartości. Po zabiegu DBS-STN przed i po przyjęciu standardowego posiłku stężenie greliny było wyższe w każdym punkcie pomiarowym w porównaniu do wartości przed zabiegiem operacyjnym, przy czym wartości istotnie statystycznie większe zaobserwowano po 30 i 120 minutach od posiłku.

Po leczeniu operacyjnym u 65% chorych stwierdzono wzrost masy ciała.

Omówienie i dyskusja stanowią staranne, szczegółowe i obszerne scharakteryzowanie wyników pracy na tle dostępnych w piśmiennictwie opracowań, czym Autor potwierdza celowość przeprowadzenia tego badania. Doktorant w sposób systematyczny, konsekwentny i rzetelny, świadczący o dogłębnym zaznajomieniu się z tematem w zakresie nie tylko klinicznym, ale i metodologicznym dowodzi wpływu leczenia operacyjnego z wykorzystaniem metody STN-DBS na funkcję pozamotoryczne w chorobie Parkinsona.

We wnioskach podkreślono wpływ leczenia metodą STN-DBS na zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych dotyczących przewodu pokarmowego oraz normalizację stężeń greliny w surowicy krwi u chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, a także na wzrost masy ciała chorych.

Wnioski zostały opracowane prawidłowo i są konsekwencją uzyskanych wyników oraz przeprowadzonej dyskusji.

Załączone piśmiennictwo jest bogate i obejmuje odpowiednio dobrane tematycznie 344 pozycje.

Praca napisana jest dobrym językiem, chociaż Autor nie uniknął nielicznych błędów językowych, gramatycznych i rzeczowych. Np. czy sztywność może być wzmożona? (strona 6), czy ukazanie się pracy Jamesa Parkinsona w 1817 roku spełnia kryteria określenia – niespełna dwa wieki temu (strona 7)? W przypadku choroby Hallervordena i Spatza lepszym określeniem choroby jest nazwa encefalopatia z odkładaniem się żelaza w mózgu (strona 10). Na tej samej stronie znajduje się informacja, która może sugerować przynależność tego schorzenia do grupy alfa-synukleinopatii. Pewną niezręcznością językową jest użycie sformułowania „swoją pobudzającą rolę na korę mózgową" (strona 15).

Na stronie 17 umieszczono opis – sztywność mięśniowa ma charakter stały, pomijając możliwość występowania napięcia mięśniowego typu „koła zębatego". Obecnie nie stosuje się w leczeniu choroby Parkinsona agonistów ergotaminowych (strona 29). Doprecyzowania wymaga także definicja zaawansowanego stadium choroby Parkinsona. W przypadku kryteriów rozpoznania chP można byłoby posłużyć się nowszymi kryteriami MDS z 2015 roku autorstwa R.B. Postumy i wsp. Wydaje się, że wykorzystywanie skali MMSE do oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona jest nieuzasadnione, chociaż historycznie znajduje się ona nawet w niektórych zaleceniach dotyczących kwalifikacji chorych do leczenia metodą STN-DBS. Zdecydowanie lepszą skalą jest używana także przez Autora skala MoCA. Uważam, że bardziej przejrzyste byłoby umieszczenie rozdziału 4.4.3 przed rozdziałem 4.4.2 (jako pierwsze omówienie wpływu leczenia metodą STN – DBS na stan kliniczny chorych, a następnie wpływu tej metody operacyjnej na wynik badania

mioelektrycznego). Uważam, że Doktorant mógł z większą odwagą porównać wyniki swoich obserwacji z rezultatami badań dostępnych w cytowanym przez niego piśmiennictwie.

Trafnym wyborem jest zastosowanie elektrogastrografii do oceny motoryki żołądka, jako badania nieinwazyjnego i stosunkowo dobrze tolerowanego przez pacjentów.

Uważam, że podjęta przez Autora tematyka dotycząca wpływu leczenia operacyjnego metodą STN-DBS na objawy pozaruchowe choroby Parkinsona, a szczególnie na czynność układu pokarmowego i poziom greliny powinna być kontynuowana w kolejnych pracach na większym materiale klinicznym.

Podsumowując, Doktorant zaplanował i przeprowadził badanie w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazał się ugruntowaną wiedzą dotyczącą współczesnego leczenia operacyjnego choroby Parkinsona i jego wpływu na objawy pozaruchowe. Chciałbym podkreślić rzadką umiejętność połączenia wiedzy lekarza operatora i klinicysty oraz badacza, z umiejętnością trafnej oceny wpływu przeprowadzonego leczenia operacyjnego na stan kliniczny chorych. Podkreślenia i uznania wymaga także stworzenie przez Doktoranta własnego formularza ze skalą do oceny stopnia nasilenia pozaruchowych objawów klinicznych choroby Parkinsona.

Uważam, że przedłożona praca spełnia w pełni wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a także wynikające z obowiązujących ustaw.

Zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lekarza Wojciecha Pietraszko do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z prośbą o wyróżnienie pracy. Wniosek mój motywuję podjęciem przez Autora bardzo ważnego problemu, wpisującego się w obszar współczesnych badań dotyczących leczenia objawów pozaruchowych w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona. Doktorant przeprowadził badania obejmujące zarówno ocenę kliniczną chorych, jak i wykonanie badań testowych, elektrofizjologicznych i laboratoryjnych, a także umiejętnie połączył doświadczenie neurochirurgiczne z klinicznymi umiejętnościami neurologa.

Sławomir Budrewicz

Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, prof. nadzw. UMW

Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz
prof. nadzw.
specjalista neurolog
2474065

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu