

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Wojciecha Pietraszko pt. „Ocena zaburzeń pozaruchowych obejmujących przewód pokarmowy oraz poziomu greliny w chorobie Parkinsona po obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego”.

Wstęp: Choroba Parkinsona (chP) to jedna z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych, klinicznie charakteryzująca się postępującymi zaburzeniami funkcji ruchowych i pozaruchowych. Zaburzenia przewodu pokarmowego są najczęstszymi objawami pozaruchowymi chP, pogarszającymi jakość życia chorych.

Stymulacja jąder niskowzgórzowych (STN DBS) jest uznaną i skuteczną metodą leczenia objawów ruchowych chP, jednak jej wpływ na pozaruchowe objawy choroby nie został dotychczas dokładnie poznany.

Cel badania: Celem badania była ocena wpływu STN DBS na motorykę żołądka, stężenie greliny w osoczu i masę ciała chorych oraz ocena nasilenia i częstości występowania zaburzeń przewodu pokarmowego przed STN DBS oraz po przeprowadzeniu obustronnej STN DBS u chorych w zaawansowanym okresie chP.

Materiał i metody: Badaniem objęto 43 osoby z rozpoznaniem idiopatycznej chP leczonych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Wszyscy chorzy byli w zaawansowanym okresie chP i zostali zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego STN DBS. Badania wykonywano przed STN DBS oraz trzy miesiące po STN DBS. Stan neurologiczny i stopień nasilenia choroby oceniano w skali UPDRS oraz w skali Hoehn i Yahr. Aktywność mioelektryczną żołądka przed posiłkiem i po nim oceniano za pomocą elektrogastrografii (EGG). Stężenie greliny w osoczu oznaczano na czczo oraz 30, 60, 120 i 180 min. po przyjęciu standardowego posiłku. Częstość występowania i nasilenie objawów klinicznych zaburzeń przewodu pokarmowego oceniano na podstawie własnej skali oceny objawów autonomicznych.

Wyniki: Po STN DBS obserwowano znaczącą poprawę w zakresie objawów motorycznych. W zakresie III części skali UPDRS średnia poprawa w okresie „on” (najlepszy stan po przyjęciu leków) wyniosła 65,7%, a w okresie „off” - 68,9%. W zakresie IV części skali UPDRS, dotyczącej fluktuacji i powikłań ruchowych, poprawa wyniosła 86,8%. Ekwiwalent dobowej dawki lewodopy (LEDD) po STN DBS zmniejszył się średnio o 71,5%.

W badaniu EGG na czczo u chorych z zaawansowaną chP stwierdzano istotnie zmniejszony procent czasu trwania normogastrii i procent sprzężonych fal wolnych (SWC) oraz zwiększony procent czasu trwania bradygastrii i arytmii w porównaniu z grupą kontrolną. Po standardowym posiłku u chorych z chP stwierdzano istotnie niższy procent

czasu trwania normogastrii i procent sprzężonych fal wolnych (SWC) oraz wyższy procent czasu trwania arytmii w porównaniu do grupy kontrolnej

Po STN DBS w badaniu EGG przeprowadzonym na czczo stwierdzano zwiększenie procentu czasu trwania normogastrii i tachygastrii oraz wzrost dominującej mocy w zakresie dominującej częstotliwości (PDP); procent czasu trwania arytmii zmniejszył się. W okresie poposiłkowym odnotowano zwiększenie procentu czasu normogastrii oraz skrócenie procentu czasu trwania arytmii.

Nieprawidłową aktywność mioelektryczną żołądka na czczo (normogastria <70%) stwierdzono u 30 chorych (69,7%) przed STN DBS i u 19 chorych (59%; $p < 0,05$) po STN DBS. Po podaniu posiłku nieprawidłową aktywność mioelektryczną żołądka odnotowano u 29 chorych (67,4%) przed STN DBS i tylko u 17 osób (53,1%; $p < 0,05$) po STN DBS.

Najczęstszymi objawami zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, zgłaszanymi przez pacjentów z zaawansowaną chP były: zaparcia, trudności w defekacji i dysfagia. Po zabiegu STN DBS częstość występowania zaparć uległa zmniejszeniu z 93% do 77%, trudności w defekacji z 84% do 48%, dysfagii z 49% do 24% a ślinotoku z 36% do 17%.

Trzy miesiące po operacji ograniczeniu uległo nasilenie wszystkich objawów zaburzeń przewodu pokarmowego, z wyjątkiem wzdęć. Największą poprawę obserwowano w przypadku trudności z defekacją (zmniejszenie z 2,76 do 1,22 punktów) oraz ślinotoku (zmniejszenie z 1,67 do 0,53 punktów).

Stężenie greliny u chorych z zaawansowaną chP było znamienne niższe zarówno na czczo jak i po posiłku, w porównaniu z grupą kontrolną. Trzy miesiące po STN DBS w grupie chorych stwierdzono wzrost stężenia greliny na czczo i po posiłku. Na czczo stężenie greliny było, podobnie jak przed STN DBS, nadal znamienne niższe niż w grupie kontrolnej ($216,67 \pm 65,32$ pg/ml vs $260,29 \pm 87,82$ pg/ml; $p = 0,02$). W badaniu po przyjęciu posiłku stężenie greliny u chorych na chP po leczeniu operacyjnym nie różniło się znamienne od grupy kontrolnej ($198,11 \pm 53,81$ pg/ml vs $192,52 \pm 65,66$ pg/ml; $p > 0,05$).

Przed i po przyjęciu standardowego posiłku stężenie greliny w osoczu w każdym punkcie pomiarowym (30, 60, 120, 180 minut po posiłku) było wyższe niż przed zabiegiem, przy czym różnica istotna statystycznie występowała po 30 ($p = 0,021$) oraz po 120 minutach ($p = 0,017$) od posiłku.

Po STN DBS u 28 chorych (65%) stwierdzano zwiększenie masy ciała, a u 6 chorych (13%) masa ciała utrzymywała się na tym samym poziomie. Zwiększenie masy ciała po zabiegu STN DBS wyniosło średnio 2,33 kg ($p = 0,02$).

Wnioski: STN DBS jest skuteczną metodą leczenia zaburzeń pozaruchowych chP, obejmujących zaburzenia przewodu pokarmowego. STN DBS znacząco wpływa na zmniejszenie zaburzeń motoryki żołądka oraz nasilenie objawów zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego obejmujących zaparcia, trudności w defekacji i dysfagie. Po STN DBS wykazano zwiększenie stężenia greliny w osoczu przed przyjęciem posiłku i po jego przyjęciu, normalizację krzywej stężenia greliny po posiłku oraz zwiększenie masy ciała chorych.

Summary

Introduction: Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorder, clinically characterized by the progression of several motor and non-motor symptoms. Gastrointestinal dysfunctions are the most common non-motor symptoms of PD that may decrease quality of life. Although subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) is an approved and effective treatment for motor symptoms of PD, its impact on non-motor symptoms of PD remains unclear.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of STN-DBS on gastric motility, ghrelin plasma levels, body weight and the frequency and severity of gastrointestinal symptoms in patients with advanced PD before and after bilateral STN DBS.

Subjects and methods: The study included 43 patients diagnosed with the idiopathic PD. All the patients were in advanced stage of PD, and underwent bilateral STN DBS in the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology of the University Hospital in Krakow. Examinations were performed before and three months after bilateral STN DBS. UPDRS score as well as the Hoehn and Yahr scale were obtained to assess the neurological status and severity of PD. Gastric motility in fasting and postprandial state were assessed using electrogastrography (EGG). Plasma ghrelin levels were measured in the fasting state and at 30, 60, 120, and 180 min after standard meal. Frequency and severity of gastrointestinal symptoms were evaluated based on a structured gastrointestinal dysfunction questionnaire.

Results: The improvement of motor symptoms assessed by III part UPDRS in the "on" medication phase was 65,7% and in the "off" phase - 68,9%. The improvement assessed by IV part UPDRS, concerning fluctuations and motor complications, was 86.8%. Mean levodopa equivalent daily dose (LEDD) significantly decreased after STN DBS from 1251mg to 356mg (71,5%).

In advanced PD patients, the percentage of normogastria and slow wave coupling (SWC) in EGG was significantly decreased and the percentage of bradygastria and time with arrhythmia were increased in comparison to the healthy controls in fasting state. After ingestion of a standard meal the percentage of normogastria and SWC were decreased and the percentage of time with arrhythmia was increased in comparison to the healthy controls. After STN-DBS the percentage of normogastria, the percentage of tachygastria and PDP were increased during fasting state. The percentage of time with arrhythmia was decreased during fasting state. Percentage of normogastria was increased and the percentage of time with arrhythmia was decreased during postprandial state.

The abnormal EGG during fasting state (the percentage of normogastria <70%) was noticed in 30 patients (69,7%) before STN DBS and in 19 patients (59%; $p<0,05$) after STN DBS. The abnormal EGG during postprandial state was noticed in 29 patients (67.4%) before STN DBS and only in 17 patients (53.1%; $p<0.05$) after STN DBS.

The most common symptoms of gastrointestinal dysfunction in advanced PD were constipations, difficulties with defecation and dysphagia. After STN DBS the incidence of constipation was decreased from 93% to 77%, difficulties with defecation from 84% to 48%, dysphagia from 49% to 24% and salivation from 36% to 17%.

Three months after surgery, the severity of all the gastrointestinal symptoms of PD was reduced, with the exception of bloating. The most significant improvement was observed in difficulty with defecation (decrease from 2.76 to 1.22 points) and salivation (decrease from 1.67 to 0.53 points).

In PD patients analysis of mean ghrelin values showed a decrease in fasting ghrelin plasma concentration as well as in postprandial phase compared with healthy controls. The plasma ghrelin levels three months after STN DBS increased in preprandial and postprandial phase. There was a statistically significant difference in fasting ghrelin plasma concentration between PD patients and healthy controls (216.67 ± 65.32 pg/ml vs. 260.29 ± 87.82 pg/ml, $p=0.02$), but it was no longer significant in the postprandial phase (198.11 ± 53.81 pg/ml vs 192.52 ± 65.66 pg/ml, $p>0.05$).

In fasting and postprandial phase the plasma ghrelin levels at all the investigated time points (30, 60, 120, and 180 min after meal) were higher in postoperative periods. There was a statistically significant difference in ghrelin values before and after STN DBS at 30 min ($p=0.021$) and 120 min ($p=0.017$) in the postprandial phase.

The body weight gain increased in 28 patients (65%) and remained stable in 6 patients (13%) after STN DBS. The mean change in body weight was 2,33 kg ($p=0.02$).

Conclusions: STN DBS is an effective treatment for PD non-motor symptoms including gastrointestinal dysfunctions. STN DBS significantly improves gastric motility as well as gastrointestinal symptoms including constipations, difficulties in defecation and dysphagia. After STN DBS increased ghrelin concentration in preprandial and postprandial phase, normalization of postprandial ghrelin response pattern and the body weight gain were observed.