


dr hab. med. Anita Gąsiorowska  
Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 25.01.2016

Dziekanat  
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego  
2016-02-05  
wpłynęło dn. ....  
podpis  i.dz. 184

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Patrycji Wachowskiej-Kelly

zatytułowanej: "Ocena wydzielania serotoniny i dopaminy  
oraz czynności mioelektrycznej żołądka u osób z dyspepsją czynnościową"

Zaburzenia czynnościowe należą do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Należy do nich dyspepsja czynnościowa, która charakteryzuje się występowaniem co najmniej jednego z następujących objawów: poposiłkowe uczucie pełności, wczesne uczucie sytości, ból lub pieczenie w nadbrzuszu. Dolegliwości powinny mieć charakter przewlekły i występować przez co najmniej 3 miesiące z początkiem objawów przed 6 miesiącami. Dyspepsję czynnościową podzielono na podstawie dominujących objawów na dwa zespoły: zespół bólu w nadbrzuszu i zespół zaburzeń poposiłkowych.

Patofizjologia dyspepsji czynnościowej ma charakter wieloczynnikowy. Do głównych mechanizmów powstawania objawów choroby zalicza się nadwrażliwość trzewną, czynniki genetyczne, czynniki psychologiczne oraz infekcję *Helicobacter pylori*. Bardzo ważnym czynnikiem promującym powstawanie dyspepsji czynnościowej są także zaburzenia funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej ze szczególną rolą wielu neuroprzekaźników w tym serotoniny, substancji P, kortykoliberyny, cholecystokininy, dopaminy i somatostatyny. Dotychczasowe dane dotyczące syntezy i uwalniania neuroprzekaźników u chorych z rozpoznaniem dyspepsji czynnościowej z uwzględnieniem dwóch fenotypów choroby są nieliczne i przynoszą rozbieżne wyniki, dlatego też ocena tych parametrów przez lek. med. Patrycję Wachowską-Kelly jest niezwykle interesująca.

Zgodnie z kryteriami Rzymskimi III dyspepsję czynnościową rozpoznaje się na podstawie występowania charakterystycznych objawów chorobowych po wykluczeniu zmian organicznych w górnym odcinku przewodu pokarmowego za pomocą badania endoskopowego. W diagnostyce dyspepsji czynnościowej pomocniczo wykonywane są badania oceniające sprawność opróżniania żołądka takie jak scyntygrafia, testy oddechowe, ultrasonografia czy badania oceniające refluks dwunastniczo-żołądkowy takie jak 24-godzinne monitorowanie bilometryczne. Każde z tych badań ma jednak istotne ograniczenia

związane z jednej strony z czułością i swoistością w zakresie wykrywania dyspepsji czynnościowej, z drugiej strony związane z inwazyjnością, ograniczoną dostępnością i kosztami.

W codziennej praktyce klinicznej bardzo często spotykamy się z sytuacją, w której chętnie zastosowalibyśmy metodę, która pozwoli na szybką i wiarygodną ocenę czynności żołądka, ułatwiając zarówno proces diagnostyczny jak i terapeutyczny chorego. Stąd wybór tematu pracy doktorskiej dokonany przez lek. med. Patrycję Wachowską-Kelly obejmujący zarówno aspekt patofizjologiczny dyspepsji czynnościowej jak i aspekt diagnostyczny jest niezwykle trafny, aktualny i użyteczny w codziennej praktyce klinicznej.

Przedłożona do recenzji praca liczy 142 strony wydruku komputerowego i ma przejrzystą budowę podzieloną zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami na rozdziały i podrozdziały.

We wstępie pracy Autorka zaprezentowała bogatą wiedzę na temat patogenez, terminologii i kryteriów rozpoznawania dyspepsji czynnościowej. Te dane warto byłoby uzupełnić o dane epidemiologiczne a także w aspekcie patogenez o uwarunkowania genetyczne dyspepsji czynnościowej. Podrozdziały wstępu są napisane z dużą erudycją, poprawne terminologicznie, w syntetyczny sposób ujmują najważniejsze wiadomości dotyczące analizowanych zagadnień. Osobny rozdział poświęcony jest diagnostyce dyspepsji czynnościowej z uwzględnieniem roli nowoczesnych metod obrazowania konfiguracji przestrzennej żołądka oraz opróżniania żołądka. Następnie Autorka wnikliwie opisała trudne zagadnienia dotyczące terapii dyspepsji czynnościowej, z uwzględnieniem roli psychoterapii, żywienia, leków hamujących wydzielanie kwasu solnego i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. Istotnym elementem leczenia dyspepsji czynnościowej, poruszonym we wstępie przez Autorkę, jest stosowanie leków mających wpływ na czynność motoryczną żołądka takich jak metoklopramid, sulpiryd, itopryd. Komentarza wymaga zagadnienie dotyczące metoklopramidu, ponieważ dane odnośnie tego leku zawarte są zarówno we wstępie jak i w dyskusji pracy i mają charakter niespójny. W 2014 roku Europejska Agencja Leków i Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych na podstawie ogólnoeuropejskiego przeglądu danych opublikowała aktualizacje dotyczące wskazań i dawkowania metoklopramidu w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (głównie neurologicznych). Zgodnie z tymi zaleceniami, metoklopramid jest wskazany do krótkotrwałego stosowania w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów, w tym związanych z chemioterapią, radioterapią, zabiegiem chirurgicznym i migreną. Maksymalna dawka dobową, podawana doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo wynosi 30 mg (lub 0,5mg/ kg masy ciała) a maksymalny zalecany czas trwania leczenia wynosi 5 dni. W przypadku stanów chorobowych, wymagających przewlekłego stosowania metoklopramidu, ryzyko wystąpienia neurologicznych działań

niepożądanych przewyższa korzyść ze stosowania leku. Dlatego nie należy stosować metoklopramidu w chorobach przewlekłych takich jak gastropareza, dyspepsja i choroba refluksowa przełyku. Uwzględniając rolę kolejnego z omawianych przez Autorkę leków prokinetycznych - cisaprydu należy podkreślić, że ze względu istotne objawy niepożądane (o których także wspomina Autorka) obecnie preparat ten stosuje się u dorosłych wyłącznie w leczeniu ostrego i ciężkiego zaostrzenia idiopatycznego lub występującego w przebiegu cukrzycy opóźnienia opróżniania żołądka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

Kolejne zagadnienia w szczegółowy sposób opisane we wstępie przez Autorkę dotyczą syntezy, metabolizmu oraz właściwości fizjologicznych serotoniny i dopaminy, z uwzględnieniem ich roli, jako hormonów i neuroprzekaźników w przewodzie pokarmowym. Urozmaicenie podrozdziału stanowią trzy ryciny przedstawiające w sposób graficzny opisywane treści - syntezę dopaminy, synapsę dopaminergiczną i metabolizm dopaminy. W końcowej części wstępu Doktorantka przedstawia dane dotyczące czynności mioelektrycznej żołądka w interesujący sposób opisując podstawy elektrofizjologii z uwzględnieniem typów potencjałów, rodzajów fal w okresach międzyposiłkowych i poposiłkowych. Techniczne zasady elektrogastrografii oraz interpretacja wyników elektrogastrogramu, jako metody użytej w pracy, powinny być jednak w tak szczegółowy sposób opisane w rozdziale metody badań.

Wstęp pracy płynnie przenosi uwagę czytającego bezpośrednio do założeń i celów pracy. Na podkreślenie zasługuje, że cele badawcze zostały sformułowane precyzyjnie i szczegółowo z podkreśleniem potencjalnych praktycznych implikacji wykonanych badań, zwłaszcza w zakresie rozpoznawania i różnicowania postaci klinicznych dyspepsji czynnościowej.

Doktorantka przeprowadziła badania w grupie 90 osób będących pod opieką w Kliniki Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Poradni konsultacyjnej GASTRO. Do badań zakwalifikowała pacjentów, u których wykluczono organiczną przyczynę dolegliwości przy pomocy specjalistycznych badań laboratoryjnych, obrazowych, endoskopowych i histopatologicznych. Następnie, zgodnie z kryteriami Rzymskimi III wyodrębniono 30 pacjentów z zespołem bólu w nadbrzuszu i 30 pacjentów z zespołem dolegliwości poposiłkowych. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych, bez dolegliwości dyspeptycznych. W kolejnym etapie przeprowadzono ocenę stanu emocjonalnego przy pomocy Skali Lęku Hamiltona oraz ocenę nastroju psychicznego przy użyciu Skali Depresji Becka. Badania biochemiczne krwi i moczu były starannie zaplanowane i wykonane u pacjentów, którzy otrzymywali standardową dietę płynną 3 dni przed i w dniu badania. Autorka szczegółowo opisała metodykę oznaczania stężeń serotoniny, dopaminy, kwasu 5-hydroksyindolooctowego i homowanilinowego, nie uwzględniając jednak miejsca, w którym oznaczenia te były wykonywane. Nie kwalifikowano do udziału w badaniu chorych, u których

stwierdzono zakażenie *Helicobacter pylori* na podstawie testu urazowego wykonanego w czasie gastroskopii. Dodatkowym testem oceniającym zakażenie *Helicobacter pylori* był mocznikowy test oddechowy – brak jest informacji u ilu chorych badanie to wykonano.

U wszystkich osób biorących udział w badaniu wykonano badanie elektrogastrograficzne z rejestracją czynności mioelektrycznej żołądka na czczo i po posiłku testowym.

Wyniki przedstawione są w sposób rzeczowy i zwarty, bogato ilustrowane wykresami, uzupełnionymi także tabelami, które zostały zaprezentowane w aneksie. Dla lepszej czytelności wyników przedstawionych na wykresach oznaczonych numerami 6 - 19, warto byłoby zaznaczyć wartości znamienne statystycznie i umieścić wartości poziomu istotności p na wykresach, niezależnie od tekstu, które opisują wykresy.

Wyniki zakończone są zwięzłym podsumowaniem, które obejmuje analizę oznaczeń serotoniny i dopaminy oraz ich metabolitów, a także rezultaty elektrogastrografii u pacjentów z zespołem dolegliwości poposiłkowych oraz z zespołem bólu w nadbrzuszu.

Dyskusja przeprowadzona jest przez lek. med. Patrycję Wachowską-Kelly w oparciu o bogate piśmiennictwo - większość pozycji literatury stanowią doniesienia z ostatnich lat. Autorka przeanalizowała 282 pozycje piśmiennictwa, lecz niektóre z nich można byłoby pominąć bez wpływu na jakość pracy np. piśmiennictwo nr 132, które jest dwustronicową pracą poglądową opublikowaną w czasopiśmie chińskim (Chin Crit Car Med) z 2012 lub pracą poglądową o numerze 129 dotyczącą choroby Parkinsona opublikowaną w czasopiśmie Kosmos w 1993 roku.

Wydaje się, że nieco zaburzone są proporcje poszczególnych części pracy, bowiem dyskusja stanowi 12 stron, z czego 4 strony są powtórzeniem danych ze wstępu dotyczących receptorów serotoninowych oraz leków receptorowych. W uzyskanych przez autorkę wynikach wykazano istotnie niższe stężenia serotoniny w surowicy i jej metabolitu w moczu w grupie pacjentów z zespołem dolegliwości poposiłkowych zarówno w porównaniu z grupą kontrolną jak i z oznaczeniami w grupie z zespołem bólu w nadbrzuszu. To ciekawe zjawisko zasługuje na dodatkowy komentarz Autorki w dyskusji, zwłaszcza, że wyniki tych oznaczeń przeprowadzone u chorych z zespołem bólu w nadbrzuszu nie różniły się znamienne od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej.

W podsumowaniu Autorka pisze, że badania dobowego wydalania metabolitów serotoniny i dopaminy stanowią przydatny sposób w diagnostyce dyspepsji czynnościowej i w różnicowaniu obu postaci klinicznych – w dyskusji brak jest jednak omówienia znaczenia tego oznaczenia w aspekcie metabolitów serotoniny.

Analiza wyników elektrogastrografii wykazała obniżone odsetki normogastrii oraz obniżone wskaźniki ilorazu mocy w badanych grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną, jednak zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami spełniają one kryteria zapisu

prawidłowego. Czy stwierdzenie w badaniu elektrogastrografii innych zaburzeń np. bradygastrii lub arytmii może stanowić dodatkowy parametr potwierdzający rozpoznanie dyspepsji czynnościowej w praktyce klinicznej? Czy większe znaczenie ma analiza okresu przed czy po posiłkowego? Zagadnienia te wymagają uwzględnienia w dyskusji.

Wnioski, bezpośrednio wynikające z przeprowadzonych badań i odpowiadające postawionym celom pracy, zostały sformułowane prawidłowo.

Praca zakończona jest polsko- i anglojęzycznym streszczeniem, prawidłowo podkreślającym najważniejsze punkty dysertacji.

Podsumowując, mimo wymienionych zastrzeżeń, z uwagi na aktualną tematykę pracy, a także cenne implikacje kliniczne oceniam pozytywnie przedstawioną mi dysertację.

Stwierdzam, że rozprawa lek. med. Patrycji Wachowskiej-Kelly spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zwracam się do Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. ANITA GAŚNOROWSKA  
specjalista chorób wewnętrznych  
GASTROENTEROLOG  
9176669

