

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Mileny Żochowskiej-Sobaniec pt. „Wpływ diety bezglutenowej na stan neurologiczny i czynność bioelektryczną mózgu u dzieci z chorobą trzewną”

Celiakia jest jednym z najczęstszych przewlekłych schorzeń gastroenterologicznych. W postaciach klinicznie jawnych manifestuje się objawami gastroenterologicznymi i/lub pozajelitowymi. Wśród manifestacji pozajelitowych wymienia się schorzenia neurologiczne i psychiatryczne. Na temat częstości ich występowania w populacji pediatrycznej, a zwłaszcza ich odwracalności na diecie bezglutenowej wiadomo niewiele, dlatego wybór tematu przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lek. Mileny Żochowskiej-Sobaniec, która jest prospektywną analizą częstości występowania manifestacji neurologiczno-psychiatrycznych u dzieci z celiakią oraz wpływu eliminacji glutenu na stan neurologiczny i czynność bioelektryczną mózgu wydaje się ciekawy i przydatny z punktu widzenia klinicznego. Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystane w pracy narzędzie badawcze - analiza ilościowa zapisu EEG (QEEG) jako obiektywna i dająca powtarzalne wyniki metoda służąca do oceny czynności bioelektrycznej mózgu. W badaniach potwierdzono jej przydatność w ocenie czynności bioelektrycznej mózgu u pacjentów dorosłych z różnymi schorzeniami neurologicznymi i psychiatrycznymi, jednak do tej pory brak jest publikacji oceniających wartość tej metody u pacjentów z chorobą trzewną, tak pediatrycznych, jak i dorosłych.

Rozprawa zawarta na 154 stronach ma układ typowy dla prac doktorskich. Do pracy dołączona jest zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania naukowego oraz wykorzystana w projekcie 6-stronicowa ankieta własnego autorstwa. Praca napisana jest w sposób wyjątkowo staranny i przejrzysty, wzbogacona o 23 tabele i 34 ryciny. Na szczególną uwagę zasługują ryciny przedstawiające „mapy mózgu” będące kolorową wizualizacją

stopnia istotności statystycznej różnic w poszczególnych parametrach zapisu egg pomiędzy grupami. Praca napisana jest poprawnym językiem z nielicznymi błędami edytorskimi i stylistycznymi.

We wstępie Doktorantka w przejrzysty sposób przedstawiła najistotniejsze dane na temat epidemiologii, patomechanizmów oraz obrazu klinicznego celiakii, ze szczególnym uwzględnieniem objawów neurologicznych i psychiatrycznych, a także zasad diagnozowania oraz leczenia celiakii zachowując właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi podrozdziałami. Na koniec wstępu w skrótowy sposób przedstawiła wykorzystane w pracy metody badawcze pozwalające na ocenę czynności bioelektrycznej mózgu (EEG i QEEG). Poza drobnymi, łatwymi do poprawienia niewłaściwymi określeniami (przeciwciała przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny to anti-DGP, nie DPG – str. 13, w odniesieniu do krypt jelitowych mówimy o ich głębokości w odróżnieniu od długości kosmków jelitowych – str. 14, fragmenty gliadyny ulegają glikozylacji, nie glikolizacji – str. 21, mikrobiota, nie mikroflora jelitowa na str. 30) nie mam żadnych uwag do tej części pracy.

Kolejną część pracy stanowią rozdziały „Założenia i cel pracy” z jednym celem głównym i sześcioma pytaniami badawczymi oraz „Pacjenci i metody”. Grupy badana i porównawcza są dobrze opisane i jak wynika z tabeli 2 są dobrane pod względem płci i wieku. Grupa badana jest liczna (n=45), jednak jest różnorodna, ponieważ składa się z 2 podgrup tj. podgrupy dzieci ze świeżo rozpoznaną celiakią (CBD) oraz z celiakią leczonych przez co najmniej rok (CND2). W części „Wyniki” Doktorantka dokonuje porównania obu podgrup, dlatego w części „Pacjenci i metody” należałoby podać informację, czy one również były dobrane chociażby po względem podstawowych cech takich jak wiek i płeć. Brakuje również danych, jaki był stopień przestrzegania diety bezglutenowej u badanych dzieci z celiakią, zarówno tych ze „świeżym” rozpoznaniem ocenianych ponownie po upływie ½ roku od włączenia leczenia, jak i tych z wcześniejszą diagnozą leczonych średnio przez ponad 3 lata. Jedynym kryterium przestrzegania diety bezglutenowej w pracy były podane w tab. 6 w części „Wyniki” średnie stężenia p/ciał przeciwko transglutaminazie tkankowej, istotnie wyższe w grupie dzieci nieleczonych w stosunku do leczonych i to niezależnie od czasu tego leczenia. Należy jednak pamiętać, że prawidłowe stężenie anti-TG2 u pacjenta z celiakią nie jest pewnym dowodem eliminacji glutenu z diety, a złotym standardem oceny diety jest wnikliwa analiza dokonywana przez doświadczonego, przeszkolonego w tym zakresie dietetyka klinicznego. Dla oceny wpływu diety bezglutenowej na stan neurologiczny i czynność bioelektryczną mózgu taka ocena byłaby istotna i być może wpłynęłaby na wyniki pracy.

Część „Wyniki” jest bardzo obszerna, przedstawiona na 57 stronach i główną jej częścią są starannie przygotowane i przedstawione obszernie w sposób tabelaryczny i graficzny indywidualne i grupowe wyniki analizy badań EGG i QEEG oraz ich porównanie pomiędzy poszczególnymi grupami dzieci włączonych do badania. Dla recenzenta nie będącego neurologiem ta część jest szczególnie trudna do oceny. Nie mam uwag do tej części pracy.

W dyskusji liczącej 21 stron Doktorantka wykazała się posiadaniem niezbędnej wiedzy i znajomością piśmiennictwa w temacie będącym istotą pracy, a także umiejętnością zestawienia wyników badań własnych z wynikami badań innych autorów. Biorąc pod uwagę, że publikacje na temat czynności bioelektrycznej mózgu u pacjentów z celiakią są nieliczne i poza jednym streszczeniem zjazdowym brak publikacji na temat zastosowania analizy ilościowej QEEG u dzieci prowadzenie tej części dyskusji było szczególnie trudne i zasługuje na uznanie. Na pochwałę zasługuje również uwzględnienie w tej części podrozdziału „Ograniczenia badania”, który choć niezbędny w publikacjach w czasopiśmie medycznych rzadko pojawia się w pracach doktorskich.

Dyskusja zakończona jest 5 wnioskami. Dwa pierwsze podsumowują wyniki dotyczące częstości występowania objawów neurologicznych i zaburzeń psychiatrycznych u dzieci z celiakią i wpływu leczenia dietetycznego na częstość ich występowania. Pomimo że wnioski te wynikają bezpośrednio z uzyskanych przez Doktorantkę wyników, to jednak należy do nich podchodzić z dużą ostrożnością, biorąc pod uwagę małą liczebność grupy badanej z nowo rozpoznaną celiakią ($n=18$), a przede wszystkim błąd selekcji – na badanie EEG z dużym prawdopodobieństwem zgłaszali się istotnie częściej rodzice dzieci z zauważanymi przez siebie problemami neurologicznymi i funkcjonowania psychicznego. Szerszy komentarz na ten temat powinien znaleźć się w dyskusji. Trzy pozostałe wnioski odnoszą się do porównania wyników analizy ilościowej i jakościowej zapisu elektroencefalograficznego pomiędzy grupami badaną (dzieci z nowo rozpoznaną celiakią) i porównawczą i wpływu diety eliminacyjnej na ten zapis – stanowią jednak raczej podsumowanie wyników i powinny zostać przeredagowane.

Piśmiennictwo dołączone do pracy jest bardzo bogate – zawiera 256 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznych i opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, ściśle związanych z tematem rozprawy i prawidłowo zacytowanych w pracy. Poza nielicznymi brakami (np. brak zakresu stron w pozycjach 141, 156, 165, 181, 228 lub brak nr rocznika, tomu, numerów stron w pozycji 197) nie mam zastrzeżeń do tej części rozprawy.

Podana na stronie 26 pozycja 117 nie jest przeglądem systematycznym, a jedynie pracą poglądową.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Mileny Żochowskiej-Sobaniec „Wpływ diety bezglutenowej na stan neurologiczny i czynność bioelektryczną mózgu u dzieci z chorobą trzewną” podejmuje ciekawy pod względem naukowym, a przede wszystkim istotny z punktu widzenia praktyki klinicznej problem manifestacji neurologiczno-psychiatrycznych celiakii u dzieci i możliwości poprawy klinicznej w tym zakresie dzięki zastosowaniu interwencji dietetycznej. Wyniki przeprowadzonego przez Doktorantkę badania mają więc nie tylko wartość poznawczą, ale również praktyczną. Przedstawiona mi do oceny rozprawa świadczy o wiedzy ogólnej Doktorantki w zakresie omawianego zagadnienia, umiejętności prowadzenia dyskusji naukowej, a także wyciągania wniosków.

Wnioskuje zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Mileny Żochowskiej-Sobaniec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bydgoszcz, 28.11.2022

Prof. dr hab. Anna Szaflarska-Popławska
Anna Szaflarska - Popławska
specjalista pediatrii i alergologii dziecięcej
specjalista gastroenterologii dziecięcej
specjalista alergolog

Prof. dr hab. n. med. A. Szaflarska-Popławska