

Kraków, 20. kwietnia, 2020 r.

Prof. dr hab. n. med. Maria Chomyszyn-Gajewska
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Periodontologii i Klinicznej Patologii
Jamy Ustnej
ul. Montelupich 4, 31-155, Kraków

Ocena

rozprawy doktorskiej lekarza dentysty Beaty Ledwon

**pt: „Związek pomiędzy leczeniem zapalenia przyzębia a funkcjami motorycznymi
u pacjentów z chorobą Parkinsona – badanie retrospektywne”**

Choroba Parkinsona jest przewlekłą, postępującą chorobą degeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN), na którą chorują przeważnie ludzie starsi. Towarzyszące jej zaburzenia funkcji motorycznych, powodują częstsze upadki i urazy u tych pacjentów. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują na możliwość znaczenia chorób przyzębia dla rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Parkinsona. Zapalenie przyzębia wywołuje ogólnoustrojowy stan zapalny oraz stymuluje autonomiczny układ nerwowy do podwyższenia poziomu czynników prozapalnych, takich jak: cytokiny, interleukina 1-beta a także interferon gamma w tkance mózgowej. Substancje te biorą udział w uaktywnianiu mikrogleju, co powoduje dodatkowo miejscowe nasilenie powstawania czynników prozapalnych oraz zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg. Nie jest potwierdzona zależność przyczynowo-skutkowa w chorobie Parkinsona, o podobnym charakterze jak w neurodegeneracyjnej chorobie Alzheimer. Stwierdzono jedynie postępowanie procesów degeneracyjnych w mózgu chorych na chorobę Parkinsona i współistnienie procesów zapalnych poza ośrodkowym układem nerwowym. Wobec zbliżonej patogenety obu

jednostek chorobowych można zatem zastanowić się, czy leczenie obwodowych procesów zapalnych spowoduje spowolnienie procesu neurodegeneracji w przebiegu choroby Parkinsona.

Badania wykazują, że pacjenci z chorobą Parkinsona są czterokrotnie częściej narażeni na upadki w porównaniu z populacją ludzi zdrowych. W żadnej z dostępnych publikacji autorka nie znalazła danych na temat zależności między leczeniem chorób przyzębia a przebiegiem choroby Parkinsona, w tym występowania jej objawów motorycznych, co skłoniło ją do zajęcia się tym tematem.

Lek. dent. Beata Ledwon podjęła próbę oceny czy leczenie choroby przyzębia u pacjentów ze współistniejącą chorobą Parkinsona poprawi parametry motoryczne i zmniejszy liczbę upadków, zmniejszy liczbę przyjmowanych leków przeciwparkinsonowych oraz obniży stężenie białka C-reaktywnego w surowicy w porównaniu z grupą pacjentów cierpiących na te dwie choroby i nie objętych leczeniem periodontologicznym.

Celem pracy była retrospektywna analiza zależności pomiędzy wybranymi funkcjami motorycznymi, liczbą przyjmowanych na stałe leków przeciwparkinsonowskich i liczbą upadków a stanem przyzębia u osób z chorobą Parkinsona, a także ocena zmiany wartości tych parametrów po przeprowadzeniu leczenia periodontologicznego. Przeprowadzona analiza miała odpowiedzieć na następujące pytania:

Pytanie pierwszorzędowe:

1. Czy leczenie choroby przyzębia u pacjentów ze współistniejącą chorobą Parkinsona prowadziło do redukcji liczby upadków w porównaniu z grupą pacjentów cierpiących na te dwie choroby i nie objętych leczeniem periodontologicznym?

Pytania drugorzędowe:

2. Czy parametry motoryczne oraz liczba przyjmowanych na stałe leków wykazują u pacjentów z chorobą Parkinsona korelację ze stanem przyzębia?

3. Czy leczenie choroby przyzębia u pacjentów ze współistniejącą chorobą Parkinsona prowadziło do zmiany innych parametrów motorycznych oraz liczby przyjmowanych codziennie leków przeciwparkinsonowskich w porównaniu z grupą pacjentów cierpiących na te dwie choroby i nie objętych leczeniem periodontologicznym?

4. Czy wiek i płeć wpływają na to, w jakim stopniu pacjent dozna korzyści w odniesieniu do przebiegu choroby Parkinsona po przeprowadzeniu leczenia periodontologicznego?

Rozprawa została napisana zgodnie z przyjętymi wymogami, liczy łącznie 112 stron. Obejmuje tekst, dokumentację w postaci 16 rycin, 19 tabel, 5 załączników przykładowej dokumentacji pacjenta (timed 10 meter walk, Unified Parkinson's Scale, Uniform Parkinson's Disease Data Form, timed up and go test, karta badania periodontologicznego pacjenta), streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 134 pozycje piśmiennictwa w języku polskim, angielskim i niemieckim.

Wstęp, metodyka badań, wyniki i ich omówienie zostały przez doktorantkę podzielone na podrozdziały, co ułatwia zapoznanie się z poszczególnymi etapami pracy i rodzajem badań. We wstępie doktorantka omówiła etiopatogenezę choroby Parkinsona, oraz znaczenie w jej rozwoju procesów zapalnych. Scharakteryzowała także chorobę przyzębia, jej epidemiologię i obraz kliniczny a także rolę czynników przyczynowych, ryzyka i stanów modyfikujących przebieg zapalenia przyzębia. Naświetliła w zarysie ogólnoustrojową odpowiedź zapalną w przebiegu chorób przyzębia i jej potencjalny wpływ na rozwój choroby Parkinsona.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej (nr AKBE 91/2019). Miało ono charakter retrospektywny, parametry pozyskano z dokumentacji stomatologicznej i neurologicznej pacjentów przy zastosowaniu ustalonych kryteriów włączenia i wyłączenia. Wybrano 93 karty pacjentów obu płci z lat 2015–2017, leczonych z powodu choroby Parkinsona w Neurozentrum-Wien, a także którzy ze względu na podejrzenie choroby przyzębia zostali skierowani do współpracującej z ośrodkiem neurologicznym kliniki stomatologicznej Zahnarztpraxis Wien. Spośród tych osób 61 pacjentów poddało się standardowej fazie przyczynowej leczenia periodontologicznego (skaling nad- i poddziąsłowy, wygładzenie korzeni) i stanowiły one grupę badaną. W grupie kontrolnej znalazły się 32 osoby, które nie wyraziły zgody na proponowane leczenie periodontologiczne. Kryteriami włączenia były: choroba Parkinsona zdiagnozowana co najmniej rok wcześniej, minimum 1 lek przeciwparkinsonowski na dobę, MMSE > 25/30, co najmniej jeden upadek na miesiąc w ostatnich 12 miesiącach, zdolność do samodzielnego chodzenia bez środków pomocniczych, uogólnione, przewlekłe zapalenie przyzębia, średniej ciężkości (głębokość kieszonek 3–4 mm) lub ciężkie (głębokość > 5 mm), współpraca ze strony pacjenta – zgłaszanie się raz na 3 miesiące na wizyty kontrolne. Z badania wyłączono pacjentów u których stwierdzono: zespół parkinsonowski, MMSE < 25/30, brak zapalenia przyzębia,

bezzębie, brak upadków lub średnio mniej niż 1 upadek na miesiąc w ciągu ostatnich 12 miesięcy, chód wyłącznie ze środkami pomocniczymi, nieużywanie leków przeciwparkinsonowskich. Choroby przyzębia diagnozowano wg parametrów Amerykańskiej Akademii Periodontologicznej biorąc pod uwagę: liczbę zębów, głębokość zgłębnikowania kieszonek przyzębnych (PD – Probing Depth) wskaźnik krwawienia przy zgłębnikowaniu (BoP – Bleeding on Probing) wskaźnik oceny higieny jamy ustnej (API – Approximal Plaque Index) oraz ruchomość zębów w skali wg Entina.

Do oceny wybrano: parametry neurologiczne związane przede wszystkim z funkcjami motorycznymi pacjentów (średnia liczba upadków, ocena w skali UPDRS III, badanie Timed Up & Go Test, 10-metrowy test chodu), a także liczbę leków przeciwparkinsonowskich przyjmowanych na stałe i stężenie CRP w surowicy krwi. Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystywano dane z badania po 3 i po 9 miesiącach od przeprowadzonego leczenia.

Do obliczenia wielkości próby wykorzystano oprogramowanie G*Power ver. 3.1.9.2. Przy założeniu poziomu błędu $\alpha=5\%$ i mocy statystycznej $=80\%$ uzyskano minimalną wielkość próby wynoszącą 27 osób.

Zgromadzone dane, obejmujące dane demograficzne oraz wyniki badań periodontologicznych i neurologicznych, zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu oprogramowania PQ Stat, ver. 1.4.4. Podczas przeprowadzanych analiz przyjęto obustronny poziom istotności $p=0,05$. Rozkład płci w podgrupach porównywany był testem χ^2 . Ze względu na brak rozkładu normalnego dla większości parametrów w dalszej analizie wykorzystywano testy nieparametryczne: do porównywania grup test U Manna-Whitneya, zaś do oceny korelacji między różnymi zmiennymi test Spearmana. Ze względu na trzykrotne powtarzanie pomiarów części parametrów wykorzystano należącą do testów nieparametrycznych analizę wariancji powtarzanych pomiarów dla rang Friedmana, czyli ANOVA Friedmana, z analizą post-hoc wg Dunna.

Po anonimizacji uzyskanych danych, przeprowadzono ich analizę i interpretację we współpracy z Zakładem Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wyniki uzyskane z analizy parametrów neurologicznych i periodontologicznych przedstawiono w 19 tabelach i na 16 rycinach. Po leczeniu przyzębia, zmniejszyła się liczba zażywanych leków przeciwparkinsonowych przez pacjentów z przeciętnie od 2 do 3 różnych

leków, do 1 do 2 leków po 9 miesiącach od leczenia periodontologicznego, podczas gdy w grupie kontrolnej liczba przyjmowanych leków nie zmieniła się.

Stwierdzono także poprawę parametrów opisujących funkcje motoryczne osób dotkniętych chorobą Parkinsona. Liczba upadków w chwili rozpoczęcia badania wynosiła przeciętnie od 1 do 2, zaś po 9 miesiącach zmniejszyła się do 0 i 1. Skrócił się czas, w jakim chorzy pokonywali dystans 10 metrów oraz czas potrzebny dla wykonania testu „Timed up & Go”. Ponadto, po 9 miesiącach od leczenia pacjenci osiągnęli znacząco lepszy wynik w ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona (UPDRS III).

Uzyskano niewielkie klinicznie obniżenie stężenia białka CRP w osoczu tych pacjentów, po leczeniu chorób przyzębia. Przeprowadzone leczenie periodontologiczne pozwoliło na zmniejszenie wartości wskaźnika płytki i krwawienia, średniej głębokości kieszonek przyzębnych, a także trzykrotnie zmniejszył się odsetek ruchomych zębów, co wskazywało na ustępowanie stanu zapalnego przyzębia.

Dyskusja została przeprowadzona rzeczowo i wnikliwie z dobrą znajomością poruszanej problematyki i piśmiennictwa. Otrzymane wyniki autorka porównała z danymi opublikowanymi przez innych badaczy, w dostępnym piśmiennictwie. Podobieństwa i różnice zostały omówione i zinterpretowane, aczkolwiek wystąpiły często spotykane w takich sytuacjach trudności spowodowane m. in. różnicami w założeniach prac badawczych, metodyce, czasie prowadzonych obserwacji oraz liczbie badanych osób, mającymi wpływ na wyniki różnych autorów. Utrudnieniem w przeprowadzeniu dyskusji był także fakt, że w żadnej z dostępnych publikacji autorka nie znalazła danych na temat zależności między leczeniem chorób przyzębia a przebiegiem choroby Parkinsona, w tym występowania jej objawów motorycznych. Doktorantka zauważyła także, że pacjenci biorący udział w badaniu nie byli randomizowani co wynikało z możliwości w pozyskaniu pacjentów zgodnych z kryteriami założonymi w pracy.

Wnioski autorka ujęła w 6 punktach, podsumowujących otrzymane wyniki. Wynika z nich, że u pacjentów z chorobami przyzębia i współistniejącą chorobą Parkinsona leczenie periodontologiczne nie tylko poprawiło miejscowy stan tkanek przyzębia ale także istotnie zmniejszyło liczbę upadków oraz liczbę zażywanych leków, w porównaniu do grupy pacjentów, którzy nie podjęli leczenia. Ważnym spostrzeżeniem wydaje się być fakt, że efekt ten utrzymywał się 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Szczególnie ważne wydaje się stwierdzenie, że upadki, które były jednym z podstawowych obszarów zainteresowania w ramach niniejszego badania oraz ich

następstwa, stanowią obecnie poważny problem tak z punktu widzenia chorych, jak i kosztów ich leczenia. Pacjenci z chorobą Parkinsona powinni więc być poddani interdyscyplinarnej opiece medycznej z uwzględnieniem stomatologicznej. Pozwoli to także na odpowiedni dobór leków, minimalizujący ich efekty uboczne np. takie jak suchość w jamie ustnej.

Analiza efektów leczenia periodontologicznego pacjentów z chorobą Parkinsona powinna być kontynuowana na większej liczbie pacjentów.

Wykonane w pracy badania wydają się być przeprowadzone z pełną znajomością warsztatu naukowego i aktualnego piśmiennictwa. Uzyskane wyniki oraz wypływające z nich wnioski są dobrze udokumentowane, przedstawione w sposób czytelny, uporządkowany i syntetyczny. Wnioski są przedstawione jasno i zrozumiale z podkreśleniem odpowiedzi na postawione w celu pracy pytania. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na następujące, drobne uchybienia:

1. należy poprawić nieliczne błędy literowe w treści pracy i piśmiennictwie,
2. numery pozycji piśmiennictwa: 10, 44, 51, 90, 93, 102, 123, 129 nie znalazły się w tekście,
3. powinno się uzupełnić przy niektórych tabelach i rycinach legendę opisującą parametry i skróty.
4. Czy przy diagnozowaniu chorób przyzębia brano pod uwagę parametr clinical attachment level (CAL) i analizę zdjęć rtg?

Powyższe uwagi są natury technicznej, nie pomniejszają wartości pracy i mogą być z łatwością poprawione, toteż uważam, że: **„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018r. poz 1669 z późn.zm.)” i zwracam się do Rady Dyscypliny nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lekarza dentysty Beaty Ledwon do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Wniosuję o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. dent. Beaty Ledwon. Została wykonana według jasnych i logicznych założeń, cele udało się osiągnąć, a uzyskane wyniki zostały potwierdzone analizą statystyczną i w sposób zwięzły opisane. Poza tym przedmiot, którym praca się zajmuje ma duże znaczenie praktyczne, zarówno dla specjalistów lekarzy medycyny jak i stomatologów. Stanowi przyczynek do dalszego rozumienia procesów zachodzących

w opisywanych chorobach, dalszych badań nad nimi oraz bardziej efektywnego, interdyscyplinarnego leczenia pacjentów.

Prof. dr hab. med. Maria Chomyszyn-Gajewska
spec. stomatologii
31-115 Warszawa
tel. (22) 423 00 75
7009758
periodontologii
Warszawska 4
980635640