



Akceptacja

[Signature]

**II DEPARTMENT OF GYNECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY IN LUBLIN**
Chairman of Department: *Professor Tomasz Rechberger, M.D, Ph.D.*

20-954 Lublin, 8 Jaczewski St., POLAND, tel. +48/81 72 44 268,
72 44 688, 72 44 686; fax + 48/81 72 44 849

Lublin, dnia 03.05.2023

Szanowna Pani
Prof. dr hab. n med. i n. o zdr. Marta Struga
Wiceprzewodnicząca Rady
Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Sylwii Bender zatytułowanej **„Odległa ocena
wyników leczenia czynnościowych zaburzeń mikcji za pomocą toksyny botulinowej
– propozycja algorytmu diagnostyczno- terapeutycznego”**.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska lek. Med. Sylwii Bender ma układ typowy dla takich opracowań i przedstawiona jest na 289 stronach bardzo starannie opracowanego maszynopisu. Plan pracy został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 15.04.2014 roku (KB/85/2014), która stwierdziła jego zgodność z zasadami naukowo-etycznymi.

W bardzo rzetelnie opracowanym wstępie pracy Doktorantka omawia czynnościowe zaburzenia mikcji z ich podziałem na podłoże neurogenne wynikające z dysfunkcji układu nerwowego i nieneurogenne, których etiologia jest złożona i nie do końca poznana. Ta właśnie grupa zaburzeń obejmująca pęcherz nadreaktywny (OAB), śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego/zespół bolesnego pęcherza (IC/PBS) i czynnościowa przeszkoda podpęcherzową (BOO) jest przedmiotem dysertacji. Autorka w sposób bardzo szczegółowy przedstawiła anatomię czynnościową dolnych dróg moczowych u obu płci ze szczególnym omówieniem ich unerwienia w aspekcie fizjologii mikcji. W kolejnej części wprowadzenia Autorka omawia epidemiologię, czynniki ryzyka wystąpienia pęcherza nadreaktywnego oraz jego prawdopodobną etiologię. Szczególnie dokładnie Doktorantka przedstawiła diagnostykę OAB z uwzględnieniem analizy dzienniczka mikcji, badania

fizykalnego oraz analizy odpowiednich kwestionariuszy. W kolejnej części Autorka omawia aktualnie stosowane strategie lecznicze mające zastosowanie w terapii OAB ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania toksyny botulinowej jako formy leczenia trzeciego rzutu u pacjentów opornych lub nietolerujących farmakoterapii. Kolejny podrozdział poświęcony jest neuromodulacji krzyżowej (SNM) i i przezskórnej stymulacji nerwu piszczelowego (PTNS) u pacjentów z OAB. W kolejnej części wstępu Autorka szczegółowo przedstawia epidemiologię, etiologię, objawy oraz diagnostykę śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC/PBS). W kolejnej części wstępu Doktorantka przedstawia szczegółowo startego terapeutyczne u pacjentów z tym schorzeniem, ponownie, oprócz farmakoterapii, omawiając rolę iniekcji toksyną botulinową w tym właśnie schorzeniu. Kolejny podrozdział poświęcony jest czynnościowej przeszkodzie podpęcherzowej z uwzględnieniem jej etiologii, epidemiologii, objawów i diagnostyce a także aktualnie obowiązującej strategii terapeutycznej.

W kolejnej części wstępu Doktorantka przedstawia bardzo szczegółowo historię odkrycia a następnie zastosowania terapeutycznego toksyny botulinowej w różnych gałęziach medycyny. Bardzo dobrze opisuje mechanizm działania tej neurotoksyny pozwalający na tak wielorakie jej zastosowanie. W podrozdziale dotyczącym techniki podawani toksyny botulinowej Autorka wymienia stosowane aktualnie dawki neurotoksyny oraz potencjalne powikłania takiego właśnie leczenia schorzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych.

Założenie i cel pracy są jasno sformułowane, niezwykle interesujące z czysto praktycznego oraz naukowego punktu widzenia i nie budzą żadnych zastrzeżeń. Rzeczywiście dane dotyczące odległych obserwacji po zastosowaniu iniekcji toksyny botulinowej są nieliczne. W tym jednak miejscu chciałbym zwrócić uwagę na pewne niedoskonałości, które nie do końca pozwalają na wysnucie wiążących wniosków naukowych. Niewątpliwą niedoskonałością tego projektu jest brak szczegółowych danych kwestionariuszowych u pacjentów objętych badaniem przed podaniem toksyny botulinowej. Tak więc było to badanie retrospektywne, a ponadto na wyniki kwestionariuszy wypełnianych w latach 2016-2019 przez pacjentów ostrzykiwanych botuliną w latach 2011-2013 mógł mieć niewątpliwy wpływ naturalny, zwykle progresywny wpływ czasu (aging) na omawiane schorzenia oraz stosowane inne terapie na przestrzeni omawianego okresu obserwacji. Zastosowane do analizy kwestionariusze, w tym kwestionariusz autorski, są właściwe i ich interpretacje niewątpliwie pozwala na ocenę efektywności danej terapii, jednak moim zdaniem jest to możliwe jedynie jeżeli znamy sytuację wyjściową ocenianą w taki sam sposób. Oczywiście zastosowanie przez Doktorantkę modelu liniowego dla zmiennych zależnych, w szczególności dla zmiennej opisującej subiektywny stan pacjenta po zastosowanej terapii w porównaniu do stanu sprzed interwencji pozwala na wnioskowanie, ale jedynie pod warunkiem, że pacjenci z analizowanej grupy mieli doskonałą pamięć pozwalającą na rzeczywiste odtworzenie sytuacji sprzed kilku lat??? Wydaje mi się, że wzięwszy pod uwagę powyższe uwagi lepszym rozwiązaniem byłoby zatytułowanie pracy np. ***Naturalny przebieg czynnościowych zaburzeń mikcji po ostrzyknięciu pęcherza moczowego toksyną botulinową – obserwacje długoterminowe.***

Grupę badaną stanowiło ostatecznie 60 (z pośród 226) pacjentów poddanych dopęcherzowej iniekcji toksyny botulinowej w latach 2011-2013 z powodu OAB (56%), IC/BPS (26%) i BOO (18%), którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Nie znalazłem w dysertacji informacji czy pacjenci z analizowanej grupy mieli tylko jedno podanie toksyny, czy też u niektórych z nich iniekcje powtarzano??? Bardzo szczegółowe wyniki badań Autorka przedstawiła w 148 tabelach, 5 rycinach i uzupełniła 7 załącznikami przedstawiającymi zastosowane kwestionariusze, co oczywiście umożliwia łatwiejsze zrozumienie uzyskanych wyników badań. Zastosowane metody statystyczne są niezwykle rozbudowane i dlatego Autorka uzupełniła je o statystyki opisowe, co ułatwia ich zrozumienie. Autorka szczegółowo analizuje przedstawione zaburzenia czynnościowe w zależności od płci badanych z uwzględnieniem zastosowanych dodatkowych terapii farmakologicznych (preparaty antycholinergiczne, beta-3 mimetyki, trójcykliczne antydepresanty, inhibitory wchłaniania zwrotnego noradrenaliny i serotoniny oraz antagonistów receptora alfa adrenergicznego). Jak wykazała analiza efekty w postaci zmniejszenia częstotliwości i parę naglących po podaniu Botoxu utrzymywały się średnio około 13 miesięcy u kobiet i 22 miesięcy u mężczyzn. Podobne wyniki uzyskano w przypadku nokturii. Wyniki kwestionariusza PGI-I pokazały, że zdecydowaną poprawę uzyskano u 41% leczonych, poprawę u 16,7%, a u 23% niewielką poprawę. Pogorszenie zgłosiła tylko 1 osoba, co świadczy o oczywistych zaletach terapeutycznych Botoxu w omawianych schorzeniach.

Bardzo szczegółowa analiza uzyskanych danych statystycznych pozwoliła Autorce na wysnucie jednego ogólnego wniosku o bezpieczeństwie i skuteczności podawania toksyny botulinowej u pacjentów obu płci z nieneurogennymi zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych u pacjentów którym leczenie behawioralne i farmakologiczne nie przyniosło spodziewanych rezultatów.

Wnioski szczegółowe przedstawione na 5 stronach maszynopisu są właściwie powtórzeniem uzyskanych wyników badań i wg mnie powinny być umieszczone raczej w dyskusji dysertacji.

Z całą pewnością algorytm postępowania w nieneurogennych zaburzeniach dolnych dróg moczowych, zaproponowany przez Autorkę dysertacji, jest użyteczny klinicznie i może być potraktowany jako rozszerzony wniosek wynikający z przeprowadzonych badań. Wydaje mi się jednak, że algorytm ten powinien być uzupełniony o możliwość ponownego podania toksyny botulinowej, szczególnie u pacjentów, którzy odnotowali zdecydowaną poprawę i poprawę po iniekcji toksyny botulinowej.

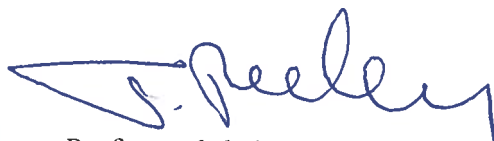
Całość rozprawy uzupełniona jest 208 pozycjami umiejętnie cytowanej literatury przedmiotu. Ponadto Doktorantka na początku rozprawy umieściła wykaz zastosowanych w dysertacji skrótów, co ułatwia percepcję tekstu.

Uwagi szczegółowe

1. Str. 41. Jest prawidłowa mikcja kontrolowana jest świadomie przez organizm, czym zawiaduje układ autonomiczny. Nie jest to prawda ponieważ funkcja układu autonomicznego nie jest zależna od naszej świadomej woli. Jak sama nazwa wskazuje jest to układ autonomiczny. Zależny od woli proces mikcji uzależniony jest od dwóch podstawowych mechanizmów: odczuwania stopnia wypełnienia pęcherza moczowego, co jest uzależnione od intensywności impulsacji aferentnej oraz stopnia aktywacji odruchu mikcji, który regulowany jest ośrodkowo. Istotną rolę kontrolującą oba te mechanizmy odgrywa istota przywodociągowa szara (PAG). Jest ona stacją przekaźnikową impulsacji aferentnej z pęcherza moczowego a z drugiej strony połączona jest ona z wyższymi ośrodkami kontrolującymi mikcję jak również kontroluje impulsację do ośrodka mikcji zlokalizowanego w móście (PMC).
2. Str. 41 nie jest również do końca prawdziwe stwierdzenie, że wraz ze wzrostem objętości pęcherza moczowego impulsy układu współczulnego zwiększają napięcie wypieracza. Istotą prawidłowego gromadzenia moczu jest właśnie niezamieniające się napięcie wypieracza, który w fazie gromadzenia jest zrelaksowany.
3. Str. 47 badanie odruchu opuszkowo-jamistego pozwala właśnie ocenić unerwienie przez segmenty S2-S4.
4. Str. 47 waga środka chłonnego – powinno być masa środka chłonnego ponieważ waga to przyrząd służący do ważenia
5. Str. 72 jak można wykluczyć u czulenie na *Clostridium botulinum* u pacjenta???
6. Str. 76 co to jest jakość moczu???

Te drobne uwagi, głównie natury redakcyjnej, ale też merytorycznej, a więc wymagające poprawienia przed ostateczną publikacją dysertacji, nie wpływają oczywiście na generalnie pozytywną opinię o przedstawionej mi do recenzji pracy zatytułowanej „*Odległa ocena wyników leczenia czynnościowych zaburzeń mikcji za pomocą toksyny botulinowej – propozycja algorytmu diagnostyczno- terapeutycznego*”

Dlatego też uważam, że recenzowana przeze mnie powyższa rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 dlatego wnoszę do **Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM** o dopuszczenie **lek med. Sylwii Bender** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. zw. dr hab. n med. Tomasz Rechberger