

**Streszczenie pracy doktorskiej lek. Magdaleny Przybulskiej-Feluś pt.: „*Evaluation of selected parameters of autonomic nervous system activity and gastric myoelectric activity in celiac disease patients*”**

## **CEL**

Celem pracy było:

1. Badanie aktywności autonomicznego układu nerwowego (ANS) oraz aktywności mioelektrycznej żołądka u chorych na celiakię w porównaniu do zdrowych ochotników
2. Ocena stężeń interleukiny 10 (IL 10), neuronoswoistej enolazy (NSE) oraz obecności przeciwciał przeciwko M1 gangliozydom w przebiegu celiakii oraz zależność z obecnymi zmianami w zapisie elektrogastrograficznym (EGG) i zmienności rytmu serca (HRV).
3. Badanie wpływu celiakii na motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz profilu wydzielniczego enterohormonów (greliny oraz polipeptydu trzustkowego (PP)).

## **METODYKA**

W pierwszej pracy analizowano aktywność ANS 25 chorych na celiakię bez jawnych klinicznie objawów neurologicznych. Wyniki porównano z zapisami u trzydziestu zdrowych ochotników. Badania ANS obejmowały analizę zapisu zmienności rytmu serca (HRV) w spoczynku oraz w odpowiedzi na poszczególne bodźce

W drugiej pracy badano stężenie NSE, IL 10 oraz obecność przeciwciał przeciwko M1 gangliozydom w surowicy krwi u 68 osób: 34 osób z celiakią i 34 osób zdrowych, W grupie chorych na celiakię oceniano korelację pomiędzy stężeniami IL 10, NSE i przeciwciałami przeciwko M1 gangliozydom a zapisami zmienności rytmu serca HRV oraz parametrami EGG.

W trzeciej pracy zbadano aktywność mioelektryczną żołądka za pomocą elektrogastrografii wykonywanej na czczo oraz po standaryzowanym posiłku. Ponadto oznaczano na czczo osoczowe stężenia enterohormonów (greliny i polipeptydu trzustkowego). Do badania włączono 25 chorych (8 mężczyzn, 17 kobiet, średnia wieku  $42.4 \pm 15.8$  lat) na celiakię potwierdzoną serologicznie i histopatologicznie oraz 30 osób z grupy kontrolnej (9 mężczyzn, 21 kobiet, średnia wieku  $42.1 \pm 9.2$  lat).

## **BIOETYKA**

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, numer decyzji KBET/148/B/2012, z dnia 24. maja 2012 r. Uczestnicy zostali pisemnie poinformowani o założeniach i zasadach badania oraz wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

## **WYNIKI**

W pierwszym artykule, w grupie chorych na celiakię, na podstawie uzyskanych wartości spoczynkowych wskaźników HRV, takich jak moc widma o niskiej częstotliwości ( $\ln LF$   $5.65 \pm 1.51$  vs.  $6.96 \pm 0.83$ ,

P=0.0002) moc widma o wysokiej częstotliwości ln HF  $5.58 \pm 1.65$  vs.  $7.08 \pm 1.11$ , P=0.0002, wykazano zaburzenia świadczące o nadaktywności układu współczulnego. W reakcji na głębokie oddychanie (pobudzenie przywspółczulne), u chorych na celiakię wzrost obserwowano poszczególnych wskaźników HRV: normalizowanego LF ( $51.76 \pm 11.68$  vs.  $81.42 \pm 13.91$ ; P=0.00002) i stosunku LF/HF ( $1.43 \pm 0.84$  vs.  $15.98 \pm 15.94$ ; P=0.0001). Wpływ pobudzenia współczulnego był zbliżony u chorych na celiakię i w grupie kontrolnej, jednakże parametry HRV w odpowiedzi na modulację przywspółczulną były niższe u chorych w porównaniu z osobami zdrowymi ( $p < 0.05$ ). W reakcji na stres, obserwowano wzrost wskaźnika normalizowanego LF ( $51.76 \pm 11.68$  vs.  $64.02 \pm 8.75$ ; P=0.000003), stosunku LF/HF ( $1.43 \pm 0.84$  vs.  $2.21 \pm 0.95$ ; p=0.000015) 76 oraz spadek wskaźnika normalizowanego HF ( $48.23 \pm 11.68$  vs.  $35.42 \pm 8.74$ ; P=0.000004).

W drugiej pracy wykazano, że chorzy na celiakię mieli wyższy poziom przeciwciał przeciwko M1 gangliozydom ( $1,38$  (0,98-2,03) ng/ML vs  $0,81$  (0,35-1,15) ng/ML w grupie kontrolnej). Mediana stężenia IL-10 u chorych na celiakię różniła się istotnie od mediany w grupie osób zdrowych ( $7$  (4,33-11,48) pg/mL vs  $4,27$  (2,44-7) pg/mL, p=0,010). W analizie HRV wykazano korelację pomiędzy stężeniem IL-10 a widmem bardzo niskiej częstotliwości VLF (R=0,63, p=0,003). Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy stężeniami IL-10, NSE, przeciwciałami przeciwko M1 gangliozydom a parametrami zapisu EGG.

W badaniach przedstawionych w trzeciej publikacji, w grupie chorych na celiakię, porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano obniżony % normogastrii ( $54.8 \pm 24.5$  vs.  $86 \pm 12.3\%$ , p=0.02) i sprężenia fal wolnych ( $61.1 \pm 13.4$  vs.  $77,4 \pm 11,9$ , p=0.00001). U chorych na celiakię po posiłku nie obserwowano wzrostu tych parametrów ( $p < 0.05$ ). W grupie chorych na celiakię, w porównaniu do grupy kontrolnej, na czczo obserwowano niższe stężenie greliny  $156.8 \pm 86.7$  pg/ml vs  $260,2 \pm 87.6$  pg/ml (p=0.0002). Natomiast stężenie polipeptydu trzustkowego było wyższe u chorych  $265.2 \pm 306.3$  pg/ml vs.  $54.1 \pm 54.6$  pg/ml w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0.0005).

## **WNIOSKI**

1. U chorych na celiakię obserwowano zmianę aktywności autonomicznego układu nerwowego (ANS) oraz następcze zaburzenia aktywności mioelektrycznej żołądka. Obserwowano zmniejszoną reakcję na stymulację receptorów przewodu pokarmowego i z układu sercowo-płucnego co sugeruje udział wspólnych patomechanizmów w zaburzeniach ANS i celiakii.
2. W przebiegu celiakii obserwuje się upośledzenie aktywności mioelektryczną żołądka oraz profil wydzielniczy enterohormonów. Obserwowane zmiany mogą wynikać ze zmian neurohormonalnych wtórnych do przewlekłego procesu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego.

3. Celiakia jest chorobą ogólnoustrojową. W opiece nad chorymi na celiakię wskazane jest poszukiwanie objawów i powikłań pozajelitowych w przebiegu choroby podstawowej. Konieczne są dalsze badania nad potencjalnymi markerami uszkodzenia ANS w przebiegu celiakii.

## **SUMMARY IN ENGLISH**

### **AIMS**

The aim of this study was to:

1. Evaluate autonomic system activity at rest and in response to parasympathetic and sympathetic stimulation to several stimuli
2. Determine IL-10, neuron specific enolase (NSE) and anti-ganglioside GM1 antibodies concentrations in the course of celiac disease (CED) and their correlation with changes in electrogastrography (EGG) and heart rate variability (HRV) recordings.
3. Analyze the effect of CED on the upper-gut motility and release of enteral hormones: ghrelin and pancreatic peptide (PP).

### **METHODS**

In the first study, twenty five neurologically asymptomatic CED patients were studied. The medical history was taken and ANS activity was determined. The results were compared with those of the control group comprising of 30 healthy asymptomatic volunteers. ANS tests included heart rate variability (HRV) at rest and after stimulation (sympathetic – stress, and parasympathetic – deep breathing). The second study included 68 subjects, 34 CED patients and 34 healthy volunteers. Neuron specific enolase (NSE), IL- 10 serum concentrations and presence of anti M1 ganglioside antibodies were measured. The correlation between IL 10, NSE and anti M1 gangliosides antibodies and EGG with HRV recordings were investigated. In the third study 25 patients with diagnosed CED and 30 healthy controls were enrolled. Gastric myoelectric activity (EGG) in a fasted and fed state was recorded. The plasma fasting concentrations of ghrelin and pancreatic polypeptide (PP) were determined.

### **BIOETHICS**

The study protocol was approved by the Jagiellonian University Bioethics Committee (permission no. KBET/148/B/2012). All participants gave their written informed consent to participate in the study

### **RESULTS**

In the first article, both the resting HRV parameters and the HRV recordings after deep breathing (parasympathetic stimulation) were significantly lower in patients with CED than in the controls ( $p < 0.05$ ). Also the stress-induced increase in normalized low frequency parameter (LF nu) was significantly lower in the CED group than in the control group  $LFnu_{51.76 \pm 11.68}$  vs.  $81.42 \pm 13.91$ ;  $P = 0.00002$ ; and  $LF/HF$  ( $1.43 \pm 0.84$  vs.  $15.98 \pm 15.94$ ;  $P = 0.0001$ ). In reaction to stress, in CED subjects, the

increase of LF nu ( $51.76 \pm 11.68$  vs.  $64.02 \pm 8.75$ ;  $P=0.000003$ ), LF/LH ratio ( $1.43 \pm 0.84$  vs.  $2.21 \pm 0.95$ ;  $p=0.000015$ ) and decrease of HF nu ( $48.23 \pm 11.68$  vs.  $35.42 \pm 8.74$ ;  $P=0.000004$ ) were observed. The second article revealed higher level of anti-GM1 ganglioside antibodies, observed in celiac subjects in comparison with the he control group ( $1.38$  ( $0.98-2.03$ ) ng/ML vs  $0.81$  ( $0.35-1.15$ ) ng/ML). The median of IL-10 concentrations in the CED patients differed significantly from the control median ( $7$  ( $4.33-11.48$ ) pg/mL) vs  $4.27$  ( $2.44-7$ ) pg/mL,  $p = 0.010$ ). In HRV analysis a positive correlation between IL-10 concentration and very low frequency spectrum was observed ( $r = 0.63$ ,  $p = 0.003$ ). There was no correlation between the concentrations of IL-10, NSE, anti-GM1 ganglioside antibodies and EGG parameters were noted.

In the third article CED patients presented in a fasted state a decreased percentage of normogastria  $54.8 \pm 24.5$  vs.  $86 \pm 12.3\%$ ,  $p = 0.02$  and slow wave coupling (SWC)  $52.7 \pm 13.4$  vs.  $77.4 \pm 11.9\%$ ;  $p = 0.00001$  with increased dominant power (DP)  $11.6 \pm 1.5$  vs.  $11.1 \pm 1.1$ . In contrast to the controls, they did not show an improvement in the percentage of normogastria, DP and SWC when examined in a fed state ( $p < 0.05$ ). Furthermore, CED patients presented with significantly lower fasting plasma concentrations of ghrelin  $156.8 \pm 86.7$  vs.  $260.2 \pm 87.6$  pg/ml,  $p = 0.0002$  and significantly higher fasting PP levels than did the controls  $265.2 \pm 306.3$  vs.  $54.1 \pm 54.6$  pg/ml,  $p = 0.0005$ .

Celiac subjects presented with a higher concentration of: anti-GM1 ganglioside antibodies, IL-10, NSE in comparison to the control group. Changes in HRV depend on IL-10 concentration.

## **CONCLUSIONS**

1. CED may contribute to impaired changes in the activity of ANS and to induction of the disturbances in gastric myoelectric activity
2. CED causes changes in fasting concentrations of enteral hormones, ghrelin and PP, probably due to the neurohormonal changes induced by primary inflammation associated with this disease.
3. CED is a multiorgan disorder that may present with intestinal and extraintestinal manifestations, including ANS dysfunction.