



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Lek. med. Wojciech Borowicz

Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego, Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

**Wpływ treningu usprawniającego pacjentów po
udarze niedokrwiennym mózgu na poziom
wybranych czynników wzrostu i plastyczności
neuralnej, mięśniowej i naczyniowej**

Effect of rehabilitation training of patients after ischemic stroke
on the level of selected growth factors and neuronal,
muscular and vascular plasticity

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor

Prof. dr hab. Joanna Rosińczuk

Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego, Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

P.o. Z-ca Dyrektora ds. Pielęgniarstwa, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Wrocław 2023

Streszczenie

Wpływ treningu usprawniającego pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu na poziom wybranych czynników wzrostu i plastyczności neuronalnej, mięśniowej i naczyniowej

Wstęp: Udary mózgu dotyczą milionów ludzi na całym świecie, a roczna zapadalność stale rośnie. Skuteczne postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, ale także prognostyczne dotyczące powrotu sprawności ruchowej po udarze pozostają ważnym interdyscyplinarnym problemem medycznym. Głównym celem współczesnej rehabilitacji medycznej pacjentów po udarze mózgu z zastosowaniem takich metod jak proprioceptywne nerwowo-mięśniowe torowanie (PNF) i terapia lustrzana (MT) jest dążenie do odzyskania utraconych funkcji poprzez aktywowanie mechanizmów reorganizacji neuronalnej. Działania dotyczące odzyskiwania funkcji motorycznych w ostatnich dekadach stały się przedmiotem badań nad mechanizmami plastyczności mózgu. Nie bez znaczenia jest także rola biomarkerów, które są obiektywnie mierzalne i swoiste dla uszkodzeń układu nerwowego i mogą być powiązane z interwencją terapeutyczną. Jednym z takich czynników jest białko C-reaktywne (CRP) typowe dla procesów zapalnych, które także w fazie przetrwałej po udarze może promować naprawę tkanek i regenerację funkcjonalną. Również witamina D odgrywa ważną rolę w modulacji procesów poznawczych, neuroprotekcji i neuromodulacją. W wielu badaniach oceniano związek witaminy D z ryzykiem wystąpienia udaru mózgu nie mniej jednak brakuje badań oceniających związek między stężeniem witaminy D, a poziomem sprawności funkcjonalnej chorych po przebytych udarze mózgu.

Cele: Celem głównym projektu badawczego była kompleksowa ocena wpływu treningu usprawniającego pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu na poziom wybranych czynników wzrostu i plastyczności neuronalnej, mięśniowej i naczyniowej. Wyróżniono następujące cztery cele szczegółowe: (1) porównanie wpływu dwóch metod neurorehabilitacji z zastosowaniem metody PNF lub MT na powrót zdolności funkcjonalnych w okresie regeneracyjno-kompensacyjnym u pacjentów z przebytych pierwszym udarze niedokrwiennym mózgu; (2) ewaluacja czynników wpływających na poziom CRP w surowicy krwi u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu wraz z oceną przydatności CRP jako potencjalnego biomarkera skuteczności rehabilitacji i powrotu sprawności funkcjonalnej; (3) ocena związku pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy krwi a wynikami sprawności fizycznej i poziomu niepełnosprawności pacjentów poddanych rehabilitacji medycznej po udarze niedokrwiennym mózgu; oraz (4) komplementarna analiza literatury i krytyczny przegląd badań naukowych dotyczących wykorzystania CRP jako potencjalnego biomarkera związanego z udarem mózgu i wpływającego na osiąganie postępów neurorehabilitacji u pacjentów po udarze.

Materiał i metody: Niniejszy projekt badawczy uzyskał pozytywną rekomendację niezależnej komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-813/2020). W ramach niniejszego projektu badawczego zakwalifikowano dorosłych pacjentów po przebytych pierwszym udarze niedokrwiennym mózgu będących w okresie regeneracyjno-kompensacyjnym. Zakwalifikowanych do badania pacjentów rehabilitowano z wykorzystaniem metod neurofizjologicznych PNF lub MT uzupełnionych o terapię zajęciową (OT). W pierwszym badaniu udział wzięło 50 pacjentów (34 mężczyzn i 16 kobiet) w średnim wieku 65.5 ± 9.4 lat; pacjentów losowo podzielono na dwie grupy pod względem stosowanej metody rehabilitacji: PNF (n=26) lub MT (n=24). Do drugiego badania zakwalifikowano grupę 52 pacjentów (34 mężczyzn i 18 kobiet) w średnim wieku 65.8 ± 9.33 lat; poziom CRP w surowicy oznaczono podczas badań laboratoryjnych krwi. Natomiast w trzecim badaniu kryteria włączenia spełniło 80 pacjentów (55 mężczyzn i 25 kobiet) w średnim wieku $61,8 \pm 6,9$ lat; wykonano laboratoryjne badania krwi na poziom witaminy D i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). W każdym z trzech badań, do oceny stanu funkcjonalnego zastosowano wskaźnik Barthel (BI), a ocenę stopnia niepełnosprawności weryfikowano zmodyfikowaną skalę Rankina (mRS). Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 13; do wszystkich porównań przyjęto poziom $\alpha=0,05$.

Wyniki: Pierwsza praca badawcza z cyklu: Odnotowano istotne statystycznie różnice w obu grupach badawczych w ocenie przy użyciu wskaźnika BI (efekt główny: $<0,05$); jak również wykazano istotne statystycznie różnice w ocenie za pomocą mRS (efekt główny: $p<0,05$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MT i PNF w punktacji BI oraz mRS ($p<0,05$). Druga praca badawcza z cyklu: Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost punktacji BI po rehabilitacji ($p<0,001$), a także spadek punktacji mRS o 2,2 punktu ($p<0,001$), spadek wartości CRP o 5,02 mg/l ($p=0,019$) oraz spadek poziomu kortyzolu o 2,5 nmol/l ($p=0,002$). Po rehabilitacji, wykazano istotne statystycznie zależności pomiędzy poziomem CRP w skali mRS ($rs=0,29$, $p=0,038$). Wykazano również wpływ BMI na poziom CRP ($B=0,20$, $p=0,038$). Trzecia praca badawcza z cyklu: Odnotowano istotny wzrost punktacji BI ($p<0,001$) oraz poziomu IGF ($p<0,001$) po rehabilitacji. Nastąpiło istotne zmniejszenie punktacji w skali mRS (7,0 pkt; $p<0,001$), ale nie było istotnej różnicy w poziomie witaminy D ($p=0,40$). Wykazano wpływ wieku ($B=-0,01$, $p=0,04$) i poziomu witaminy D ($B=-0,02$, $P=0,01$) i na wynik BI. Wykazano wpływ wyników BMI ($B=-0,07$, $p=0,02$) na wynik mRS. Czwarta praca poglądowa z cyklu: Przeprowadzone dotychczas badania zakwalifikowane do niniejszego przeglądu ujawniły istotną rolę mechanizmów zapalnych i poziomu stężenia CRP w dynamice rozwoju ogniska udarowego. W odpowiedzi na obecność tkanek martwiczych dochodzi do rozwijania się ostrej odpowiedzi zapalnej, która przyczynia się do powiększenia obszaru martwicy i znajduje odzwierciedlenie w pogorszeniu stanu neurologicznego pacjentów.

Wnioski: (1) Metody neurorehabilitacji PNF i MT mogą być przydatne w poprawie stanu funkcjonalnego i zmniejszeniu poziomu niepełnosprawności u pacjentów po pierwszym udarze mózgu. (2) Pomimo wykazania istotnego związku między poziomem CRP i punktacją mRS, samo CRP może być niewystarczającym predyktorem długoterminowych wyników funkcjonalnych. (3) Niższe stężenie witaminy D w surowicy i starszy wiek pacjentów mogą być związane z gorszym poziomem funkcjonowania pacjentów po udarze; (4) Konieczna jest dalsza empiryczna weryfikacja i jednoznaczne wykazanie potencjału stężenia CRP oraz witaminy D jako predyktorów warunkujących stan zdrowia pacjenta po udarze mózgu.

Słowa kluczowe: badania laboratoryjne; biomarkery; C-reaktywna proteina; ocena funkcjonalna; okres regeneracyjno-kompensacyjny; proprioceptywne nerwowo-mięśniowe torowanie; regeneracja po udarze; rehabilitacja neurologiczna; rekonwalescencja; Skala Udarów Narodowego Instytutu Zdrowia; terapia lustrzana; terapia zajęciowa; udar niedokrwienny mózg; witamina D; wskaźnik Barthel; wyniki funkcjonalne; zdrowie; zmodyfikowana Skala Rankina.

Abstract

Effect of rehabilitation training of patients after ischemic stroke on the level of selected growth factors and neuronal, muscular and vascular plasticity

Background: Brain strokes affect millions of people worldwide, and the annual incidence continues to rise. Effective diagnostic and therapeutic, but also prognostic management of motor recovery after stroke remains an important interdisciplinary medical problem. The main goal of modern medical rehabilitation of post-stroke patients using methods such as proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) and mirror therapy (MT) is to strive to regain lost function by activating mechanisms of neuronal reorganization. Motor function recovery efforts in recent decades have become a focus of research on brain plasticity mechanisms. The role of biomarkers that are objectively measurable and specific for nervous system damage and can be linked to therapeutic intervention is also not insignificant. One such factor is C-reactive protein (CRP), typical of inflammatory processes, which, even in the surviving phase after stroke, can promote tissue repair and functional regeneration. Also, vitamin D plays an important role in the modulation of cognitive processes, neuroprotection and neuromodulation. A number of studies have evaluated the association of vitamin D with the risk of stroke, however, there is a lack of studies evaluating the relationship between vitamin D levels and the level of functional performance of post-stroke patients.

Aims: The main aim of the research project was to comprehensively evaluate the effect of improvement training of ischemic stroke patients on the levels of selected growth factors and neuronal, muscular, and vascular plasticity. The following four specific objectives were identified: (1) to compare the effects of two methods of neurorehabilitation using PNF or MT on the return of functional capacity during the recovery-compensation period in patients with a history of first ischemic stroke; (2) to evaluate the factors affecting serum CRP levels in patients after ischemic stroke, together with an assessment of the usefulness of CRP as a potential biomarker of rehabilitation effectiveness and return of functional capacity; (3) evaluation of the relationship between serum vitamin D levels and physical performance and disability levels of patients undergoing medical rehabilitation after ischemic stroke; and (4) complementary analysis of the literature and critical review of scientific studies on the use of CRP as a potential biomarker associated with stroke and affecting the achievement of neurorehabilitation progress in post-stroke patients.

Material and methods: This research project received a positive approval from the independent Bioethics Committee of the Wrocław Medical University (KB-813/2020). Within the framework of the present research project, adult patients after a first ischemic stroke who are in the recovery-compensation period were qualified. Eligible patients were rehabilitated using PNF or MT neurophysiological methods supplemented with occupational therapy (OT). The first study included 50 patients (34 men and 16 women) with a mean age of 65.5 ± 9.4 years; patients were randomly divided into two groups according to the rehabilitation method used: PNF (n=26) or MT (n=24). A group of 52 patients (34 men and 18 women) with a mean age of 65.8 ± 9.33 years were enrolled in the second study; serum CRP levels were determined during blood laboratory tests. And in the third study, the inclusion criteria were met by 80 patients (55 men and 25 women) with a mean age of 61.8 ± 6.9 years; laboratory blood tests for vitamin D and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels were performed. In each of the three studies, the Barthel Index (BI) was used to assess functional status, and the modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate the degree of disability. Statistical analysis was performed using Statistica 13 software; $\alpha = 0.05$ was used for all comparisons.

Results: First research paper in the cycle: There were statistically significant differences between the two study groups in the BI score (main effect: $p < 0.05$); as well as statistically significant differences in the mRS score (main effect: $p < 0.05$). No statistically significant differences were observed between the MT and PNF groups in BI and mRS scores ($p < 0.05$). Second research paper in the cycle: A statistically significant increase in BI scores was observed after rehabilitation ($p < 0.001$), as well as a decrease in mRS scores by 2.2 points ($p < 0.001$), a decrease in CRP values by 5.02 mg/dL ($p = 0.019$) and a decrease in cortisol levels by 2.5 nmol/L ($p = 0.002$). After rehabilitation, statistically significant correlations were shown between CRP levels on the mRS scale ($r_s = 0.29$, $p = 0.038$). The effect of BMI on CRP levels was also demonstrated ($B = 0.20$, $p = 0.038$). Third research paper in the cycle: There was a significant increase in BI scores ($p < 0.001$) and IGF levels ($p < 0.001$) after rehabilitation. There was a significant reduction in mRS scores (7.0 points; $p < 0.001$), but no significant difference in vitamin D levels ($p = 0.40$). There was an effect of age ($B = -0.01$, $p = 0.04$) and vitamin D level ($B = -0.02$, $P = 0.01$) and on BI score. There was an effect of BMI score ($B = -0.07$, $p = 0.02$) on mRS score. Fourth review paper in the cycle: Studies conducted until now, which were qualified for this review, have revealed the important role of inflammatory mechanisms and CRP levels in the dynamics of stroke focus development. In response to the presence of necrotic tissue, an acute inflammatory response develops, which contributes to the enlargement of the necrotic area and is reflected in the deterioration of the patients' neurological condition.

Conclusions: (1) PNF and MT neurorehabilitation methods may be useful in improving functional status and reducing the level of disability in patients after a first stroke. (2) Despite demonstrating a significant association between CRP levels and mRS scores, CRP alone may not be a sufficient predictor of long-term functional outcomes. (3) Lower serum vitamin D levels and older age of patients may be associated with poorer functional outcomes in post-stroke patients; (4) Further empirical verification and clear demonstration of the potential of CRP levels and vitamin D levels as predictors of post-stroke patient health status are needed.

Key words: laboratory blood tests; biomarkers; C-reactive protein; functional assessment; recovery-compensation stage; proprioceptive neuromuscular facilitation; post-stroke recovery; neurological rehabilitation; reconvalescence; National Institutes of Health Stroke Scale; mirror therapy; occupational therapy; ischaemic stroke; vitamin D; Barthel Index; functional outcomes; health; modified Rankin Scale.