



dr hab. n. med. Joanna Siuda
Katedra i Klinika Neurologii
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katowice dn. 27.12.2023

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Prof. dr hab. Agnieszka Halon

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz Katarzyny Markowskiej

pt. „Kliniczna i miometryczna ocena funkcji ruchowych w chorobie Parkinsona przed i po interwałowym treningu na cykloergometrze rowerowym”

promotor: dr hab. Magdalena Koszewicz, prof. UMW

Choroba Parkinsona jest jednym z najczęstszych schorzeń neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Mimo iż od pierwszego jej opisu przez James'a Parkinsona minęło ponad 200 lat, a od wprowadzenia do szerokiego zastosowania preparatów lewodopy ponad pół wieku, choroba ta nadal jest diagnozowana przede wszystkim w oparciu o kryteria kliniczne, a dostępne metody leczenia mają jedynie charakter objawowy. Jednocześnie dzięki postępowi badań nad patogenezą choroby Parkinsona, wiemy dzisiaj, że jest to schorzenie wielosystemowa atakujące z czasem cały układ nerwowy, gdzie typowym objawom ruchowym jak spowolnienie i sztywność towarzyszą objawy pozaruchowe, jak zaburzenia funkcji poznawczych, czy dysfunkcja układu autonomicznego, które w istotny sposób prowadzą do inwalidyzacji i obniżenia jakości życia chorych.

Brak dostępnych metod leczenia przyczynowego, mimo stale poszerzającego się portfolio w zakresie leczenia farmakologicznego i zabiegowego choroby Parkinsona wskazuje na istotną rolę postępowania rehabilitacyjnego, przede wszystkim szeregu metod kinezyterapii. Rehabilitacja w chorobie Parkinsona stanowi ważne, niezbędne uzupełnienie farmakoterapii i powinna być zalecana i stosowana już od momentu rozpoznania choroby. W licznych badaniach udowodniono bowiem, że właściwa i regularna aktywność fizyczna ma

potencjalne działanie neuroprotektoryjne i wpływa na neuroplastyczność, przez co wiązać się może z wolniejszym postępowaniem choroby Parkinsona oraz większą zdolnością chorych do aktywnego uczestnictwa w codziennych czynnościach (ang. activities of daily living, ADL), jak i wyższą jakością życia chorych (ang. quality of life, QoL). Równocześnie wiadomo, że podobnie jak farmakoterapia, tak i plan treningowy powinien być u każdego chorego dobrany indywidualnie do objawów choroby obecnych w danym czasie i ukierunkowany na konkretny, ustalony z chorym cel terapeutyczny.

W tym kontekście dysertacja doktorska lek. Katarzyny Markowskiej wpisuje się w aktualny trend badań nad rolą rehabilitacji w chorobie Parkinsona, a podjęty przez Doktorantkę temat przynosi nowe informacje pozwalające na ich szybką implementację w codziennej praktyce, większą indywidualizację podejścia fizjoterapeutów w postępowaniu z chorymi, a co za tym idzie zwiększenie jakości opieki nad chorymi z chorobą Parkinsona.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 102 strony druku, a jej układ jest typowy. Zamieszczony na początku rozprawy „Spis treści” jest dostatecznie szczegółowy i sporządzony poprawnie. Rozprawę rozpoczyna alfabetycznie ułożony „Wykaz skrótów” użytych w tekście, liczący 66 pozycji, sporządzony jest w sposób właściwy, określenia w języku angielskim zostały poprawnie przetłumaczone na język polski. Natomiast na końcu pracy znajduje się streszczenie w języku polskim i angielskim, zestawienie 199 pozycji aktualnego i właściwie merytorycznie dobranego piśmiennictwa oraz spis tabel i rycin z odnośnikami do stron tekstu.

W 21-stronicowym „Wstępie” do rozprawy Doktorantka przedstawia dane epidemiologiczne, patogenezę, kryteria rozpoznania z omówieniem najistotniejszych objawów ruchowych i pozaruchowych choroby Parkinsona, a odnosząc się do tematu pracy opisuje metody diagnostyki klinicznej i aparaturowej sztywności mięśniowej, ponadto omawia dostępne metody leczenia, uwzględniając postępowanie rehabilitacyjne.

Merytorycznie „Wstęp” jest napisany poprawnie i potwierdza szeroką wiedzę Doktorantki oraz odpowiednie przygotowanie do podjęcia tematu pracy badawczej. Całość tego rozdziału oceniam pozytywnie, daje dobre teoretyczne wprowadzenie do rozprawy doktorskiej, a czytelnikowi w sposób przystępny tłumaczy metodykę badania miometrycznego. Autorka nie ustrzegła się jednak kilku drobnych błędów edytorskich, np. w

Tabeli 2 badanie scyntygrafii serca z użyciem metylojodobenzylguanidyny oznaczono niewłaściwym skrótem tj. 123I-MIGB, a winno być 123I-MIBG; podobnie błędnie oznaczono szybko postępującą postać choroby Parkinsona z dominującymi zaburzeniami postawy i chodu, którą z języka angielskiego określa się skrótem PIGD – postural instability and gait disorders, a nie PIDG.

Kolejny rozdział „Założenia i cel pracy” jednoznacznie przedstawia zasadniczy cel podjęcia tematu badawczego, którym jest idea spersonalizowanej rehabilitacji ruchowej, w planowaniu której powinno się uwzględnić m.in. ocenę sztywności mięśniowej jako jednego z osiowych objawów choroby.

Doktorantka postawiła 6 pytań badawczych:

1. Czy u pacjentów z chorobą Parkinsona poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom ćwiczeń interwałowych o wysokiej intensywności (HIIT) na cykloergometrze rowerowym wystąpi poprawa napięcia wybranych mięśni kończyn dolnych w ocenie klinicznej i miometrii?
2. Czy u pacjentów z chorobą Parkinsona poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom ćwiczeń interwałowych o wysokiej intensywności (HIIT) na cykloergometrze rowerowym wystąpi poprawa innych, poza sztywnością, objawów ruchowych, ocenionych przy pomocy skal klinicznych?
3. Jak długo po zaprzestaniu treningów będzie się utrzymywać oczekiwana poprawa napięcia mięśniowego oraz innych objawów choroby Parkinsona?
4. Czy zastosowana forma rehabilitacji wpłynie na spowolnienie postępu choroby w obserwacji 12-miesięcznej?
5. Czy zastosowana forma rehabilitacji zmniejszy zapotrzebowanie na lewodopę u pacjentów z chorobą Parkinsona poddanych dwóm 12-tygodniowym cyklom ćwiczeń interwałowych o wysokiej intensywności (HIIT) na cykloergometrze rowerowym w obserwacji 12-miesięcznej?
6. Czy miometria jest dobrym narzędziem do oceny sztywności mięśniowej w chorobie Parkinsona i czy dobrze koreluje z oceną kliniczną?

W rozdziale „Materiał i metodyka badań” Doktorantka krótko charakteryzuje grupę badaną osób z rozpoznaniem choroby Parkinsona wg kryteriów MDS z 2015r. oraz opisuje sposób randomizacji do grupy trenującej i nie-trenującej. Na podkreślenie zasługuje fakt, że neurolog wykonujący ocenę kliniczną i miometrię był przez cały czas trwania projektu zaślepiony, to podnosi jakość pracy, nie podano jednak informacji czy tym lekarzem była

Doktorantka. Prezentując kryteria włączenia i wyłączenia do badania, Doktorantka pisze, że wszyscy uczestnicy zostali poproszeni o utrzymanie dotychczasowej codziennej aktywności ruchowej, co jest jak najbardziej słuszne z punktu widzenia ew. dodatkowego wpływu na wyniki prowadzonego treningu. Jednak w ani w tekście ani w Tabeli 4 nie znalazłam informacji jaką aktywność przed rozpoczęciem udziału w projekcie deklarowali chorzy, czy były to osoby aktywne fizycznie, uprawiające sport, czy raczej osoby dotychczas mało aktywne, dla których udział w tym projekcie naukowym był motywacją do podjęcia aktywności ruchowej oraz ile osób aktywnych ruchowo znalazło się w grupie trenującej a ile w nie-trenującej. Posiadanie tych informacji wyjściowo z jednej strony pozwoliłoby na potwierdzenie jednorodności grupy także w odniesieniu do tego parametru, ponadto ich ocena na koniec badania w korelacji z zastosowanym intensywnym treningiem lub jego brakiem mogłaby dostarczyć dodatkowych argumentów za ew. rekomendacją tej formy rehabilitacji dla osób z chorobą Parkinsona.

W Tabeli 4 umieszczona została kolumna opisana jako „dominująca kończyna dolna”, w tekście nie podano jednak opisu sposobu oceny na podstawie którego kwalifikowano kończynę dolną jako dominującą. Czy była to tylko deklaracja uczestnika, czy przeprowadzono jakieś badanie, czy może jako dominującą określano kończynę dolną w której dominowały objawy zespołu parkinsonowskiego? Kwestia ta wymaga wyjaśnienia.

Ocena kliniczna i miometryczna stanowiły zasadniczy element oceny efektów 12-tygodniowego cyklu treningowego. Doktorantka deklaruje, że stopień zaawansowania choroby określała przy użyciu zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahr'a – tak też wskazują wyniki umieszczone w Tabeli 4, jednak Tabela 7 opisana jako „zmodyfikowana skala Hoehn-Yahr'a” przedstawia oryginalną skalę opublikowaną w 1967r., ponieważ dopiero jej modyfikacja opublikowana w 1983r. przez Larsena wyodrębniła stadia: 1,5 i 2,5. Podobnie pojawia się nieścisłość w przedstawieniu Ujednoliconej Skali Oceny Objawów Choroby Parkinsona, zawartość Tabeli 5 i Tabeli 6 wskazuje, że Doktorantka stosowała najnowszą, zwalidowaną na język polski wersję skali tj. MDS-UPDRS, jednak zarówno w opisie Tabeli 6, jak i później wielokrotnie w tekście dysertacji pojawia się skrót UPDRS, odnoszący się do oryginalnej skali z 1987r. Obie wersje skali różnią się pod względem oceny części objawów ruchowych i pozaruchowych, w odniesieniu do oceny sztywności mięśniowej pojedynczej kończyny zakres punktów jest wprawdzie identyczny tj. od 0 do 4, jednak charakterystyka poszczególnych punktów jest inna w wersji oryginalnej (UPDRS) w stosunku do wersji uaktualnionej (MDS-

UPDRS). Sugeruję aby przed przygotowaniem manuskryptu publikacji nieścisłości te poprawić/wyjaśnić.

Schemat i protokół badania zostały natomiast opisane szczegółowo, a jednocześnie przejrzysto, pozwalając czytelnikowi zorientować się w całym planie projektu.

Rozdział „Wyniki” jest najobszerniejszym w rozprawie doktorskiej. Uzyskane w pracy wyniki Doktorantka przedstawiła na 24 stronach, w 15 tabelach i na 18 rycinach, podając również wyniki przeprowadzonych analiz statystycznych. Wszystkie wyniki badań własnych zawarte w tabelach i rycinach zostały szczegółowo omówione w tekście. Na początku pojawia się jedna nieścisłość, Doktorantka pisze, że badaniem objęła 45 osób, jednak wszystkie wyniki zawarte w tekście i tabelach odnoszą się łącznie do grupy 44 osób (19 osób w grupie trenującej i 25 osób w grupie nie-trenującej). W rozdziale „Materiał i metody” autorka podaje, że jedna z osób zrezygnowała z udziału w projekcie już po pierwszym badaniu miometrycznym, nie uczestniczyła w eksperymentalnej części projektu, zatem jej dane nie były uwzględnione, jednak w charakterystyce grupy badanej nadal pojawia się liczba badanych 45, co wprowadza to niepotrzebne „zamieszanie”.

W trakcie trwania eksperymentu następowały zmiany w leczeniu dopaminergicznym, co zaskakujące w grupie trenującej w 2-gim punkcie pomiarowym nastąpił znamieny wzrost dawki LEDD z 700mg do 890 mg, podczas gdy w kolejnym punkcie pomiarowym dawka była ponownie zredukowana do bliskiej wyjściowej, tj. 659 mg. W tym samym czasie w grupie kontrolnej następował stopniowy, oczekiwany wzrost dawek leków dopaminergicznym. Wydaje się, że metodologicznie poprawniej byłoby utrzymać dawki leków na stałym poziomie, tak by móc ocenić rzeczywisty wpływ treningu na cykloergometrze na ew. spowolnienie postępu choroby.

W ocenie klinicznej Doktorantka zaobserwowała natomiast początkową poprawę w grupie badanej bezpośrednio po zakończeniu treningu, jednak była ona krótkotrwałą, gdyż po kolejnych 3 mies. obserwacji Autorka nie stwierdziła istotnych różnic w punktacji cz.III skali MDS-UPDRS w porównaniu do oceny wyjściowej. W szczegółowej analizie Doktorantka wykazała, że poprawie uległy: sztywność mięśniowa kończyn górnych; spowolnienie lewej kończyny górnej i prawej kończyny dolnej, globalne spowolnienie ruchowe oraz stabilność postawy; nieznacznie pogorszyła się natomiast sprawność chodu. Zgodnie z oczekiwaniami w

tym samym czasie w grupie kontrolnej następowało pogorszenie w większości parametrów ocenianych skalą MDS-UPDRS.

Najciekawsze z punktu widzenia tematu dysertacji są wyniki oceny miometrycznej. Doktorantka wykazała, że w pierwszych 3 punktach pomiarowych nie było istotnych różnic między grupą badaną a kontrolną. Natomiast w ostatnim pomiarze tj. 3 miesiące po zakończeniu 2-giego cyklu treningowego sztywność i częstotliwość były istotnie wyższe, a właściwość pełzania istotnie niższa w grupie trenującej w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobnie porównując wyniki końcowe do wyjściowych w grupie trenującej wzrosła sztywność i częstotliwość, a właściwość pełzania uległa zmniejszeniu. Jednocześnie odrębnej analizie poddano wyniki oceny prospektywnej w grupie kontrolnej, gdzie w 2-gim i 3-cim punkcie pomiarowym tylko w głowie przyśrodkowej mięśnia brzuchatego łydki lewej kończyny dolnej (GSmL) doszło do wzrostu częstotliwości i zmniejszenia właściwości pełzania, pozostałe parametry miometryczne nie uległy istotnym zmianom. Końcowa ocena po 12 miesiącach wykazała również tylko w tym mięśniu wzrost sztywności i częstotliwości, przy niskiej właściwości pełzania i skróceniu czasu relaksacji; parametry miometryczne pozostałych mięśni nie uległy zmianie. Doktorantka przedstawiła wszystkie wyniki na czytelnych rycinach i w tabelach oraz opisała je wyczerpująco w tekście pracy. Ostatnią część rozdziału „Wyniki” Doktorantka poświęciła analizie oceny subiektywnej chorych stanowiących grupę trenującą. Ponad połowa oceniła trening pozytywnie, zgłaszając subiektywną poprawę sprawności ruchowej. W grupie która neutralnie lub negatywnie oceniła ten rodzaj ćwiczeń kilka osób skarżyło się na uczucie potreningowej sztywności mięśniowej czy ból w odc. lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa. Pacjenci zwrócili uwagę na konieczność rozszerzenia planu treningu o ćwiczenia rozciągające po zakończeniu sesji treningowej na cykloergometrze.

Za najistotniejszą część dysertacji doktorskiej uważam rozdział „Omówienie wyników”, gdzie Doktorantka przedstawia dokładną analizę uzyskanych przez siebie wyników, połączoną z odniesieniem do rezultatów uzyskanych przez innych badaczy oraz krytycznym omówieniem tematu. Generalnie rozdział ten jest dobrze napisany i świadczy o znajomości tematu u Doktorantki. Jednak, w mojej ocenie, jedno z analizowanych zagadnień powinno być omówione bardziej szczegółowo, tj.: Doktorantka pisze, że dane z literatury sugerują, iż rehabilitacja zmniejsza zapotrzebowanie na lewodopę, czego nie potwierdziła w badanej przez siebie grupie, co może wynikać ze stosunkowo niewielkiej liczby badanych lub krótkiego 12-

miesięcznego okresu obserwacji; jednak Autorka nie odnosi się do znacznego wzrostu LEDD z 700mg do 890 mg bezpośrednio po zakończeniu drugiego cyklu ćwiczeń, w 2-gim punkcie pomiarowym, gdy w tym samym czasie w grupie kontrolnej następował stopniowy, wzrost dawek leków dopaminergicznych. Jednocześnie w ocenie klinimetrycznej Doktorantka stwierdziła w grupie trenującej poprawę stanu ruchowego w ocenie bezpośrednio po zakończeniu 2 cyklu treningowego. Ciekawa jestem opinii Autorki, jaki potencjalny wpływ na tę przejściową poprawę mógł mieć intensywny trening, a jaki wzrost dawek leków oraz co mogło być powodem potrzeby czasowego, znamiennego wzrostu dawek leków dopaminergicznych w grupie trenującej.

Ciekawym spostrzeżeniem jest, że generalna poprawa stanu ruchowego nie była związana ze zmniejszeniem się sztywności mięśniowej w kończynach dolnych, najbardziej zaangażowanych w trening na cykloergometrze. Zastanawiające jest dlaczego gdy w mięśniach kończyn dolnych doszło do wzrostu sztywności, w tym samym czasie redukcji uległa sztywność mięśni w kończynach górnych i to w obu ocenianych grupach. Niestety większość autorów prac do których odwołuje się Doktorantka nie uwzględniała w swojej ocenie parametru sztywności, podając jedynie ogólną poprawę sprawności. Tym bardziej z zainteresowaniem przeczytałam przygotowane przez Doktorantkę wraz z odniesieniami do literatury, możliwe wyjaśnienia tego zjawiska, które Autorka dodatkowo poparła swoimi wynikami oceny parametrów uzyskanych w miometrii tj. częstotliwości, czasu relaksacji i wartości pełzania mięśniowego. Tak przygotowana analiza, świadczy o dobrej znajomości tematu i dojrzałości naukowej Autorki. Jednocześnie Doktorantka jest świadoma pewnych ograniczeń swojej pracy, jak sama pisze ten „kontrowersyjny wynik” może być związany z brakiem oceny miometrycznej mięśni kończyn górnych, czy małą liczebnością badanej grupy, a zatem otwiera możliwość weryfikacji wyników w kolejnych, najlepiej wielośrodkowych, randomizowanych i zaślepionych badaniach naukowych, uzupełnionych o panel badań laboratoryjnych obejmujący przede wszystkim wykładniki uszkodzenia mięśni czy ocenę stężeń czynników neurotroficznyc.

Ostatni z zasadniczych rozdziałów pracy stanowią „Wnioski”, które sformułowane przez Doktorantkę w 6-ciu punktach, uważam generalnie za merytorycznie poprawne i uprawnione, gdyż są oparte na wynikach pracy. Ostrożnie podeszłabym jednak do wniosku nr 4, że zastosowana forma rehabilitacji wpłynęła na spowolnienie postępu choroby ocenianego

w skalach UPDRS i S&E w czasie 9-miesięcznej obserwacji u pacjentów poddanych treningowi HIIT. Moją wątpliwość budzi krótki z perspektywy wieloletniej postępującej choroby neurodegeneracyjnej czas obserwacji, więc użyłabym raczej łagodniejszego sformułowania tj. „zastosowana forma rehabilitacji mogła wpłynąć na spowolnienie postępu choroby”. Pozostałe wnioski w sposób konsekwentny odzwierciedlają cele wymienione na samym początku pracy.

PODSUMOWANIE

Lekarz Katarzyna Markowska przedstawiła do recenzji pracę o charakterze naukowym, zrealizowaną w oparciu o rzetelny warsztat badawczy. Zakres przeprowadzonych badań był dobrany poprawnie pod względem merytorycznym i metodologicznym, a omówienie uzyskanych wyników wystarczająco szczegółowe.


Uzyskane przez Doktorantkę wyniki mogą zostać przeniesione do codziennej praktyki wskazując, że użycie obiektywnego narzędzia do badania napięcia mięśniowego jakim jest miometria może stanowić ważne uzupełnienie oceny klinicznej u osób z chorobą Parkinsona oraz że proponowanie tym chorym w ramach rehabilitacji intensywnego treningu na cykloergometrze rowerowym wymaga uważnego doboru grupy ćwiczących ze wzgl. potencjalnie negatywny wpływ na sztywność mięśniową, co może w konsekwencji nasilać uczucie niesprawności i prowokować nieprzyjemne doznania.

Umieszczone przeze mnie w tekście recenzji uwagi nie wpływają ostatecznie na zawartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, którą oceniam pozytywnie. Z obowiązku recenzenta uważam jednak, że koniecznym było ich zasygnalizowanie, tak by Doktorantka mogła się do nich odnieść i poprawić przy przygotowywaniu manuskryptu do publikacji.

WNIOSEK

W oparciu o powyższą recenzję, stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. 2018 poz. 1668).

Na tej podstawie wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Katarzyny Markowskiej, autorki rozprawy pt.: „*Kliniczna i miometryczna ocena funkcji ruchowych w chorobie Parkinsona przed i po interwałowym treningu na cykloergometrze rowerowym*”, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii Katedry Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Joanna Siuda

Katowice dn. 27.12.2023

Joanna Siuda