

**ZAKŁAD NEUROCHEMII I NEUROATOLOGII**  
**KATEDRA NEUROLOGII**  
**UNIwersYTET MEDYCZNY IM.K.MARCINKOWSKIEGO**  
**60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49**  
**tel. 061 8691 443, fax. : 061 8691 444, e – mail : swami@ump.edu.pl**

---

Prof. dr hab.n.med. Sławomir Michałak  
Zakład Neurochemii i Neuropatologii  
Uniwersytetu Medycznego  
im. K.Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Poznań, dnia 06.03.2024

## **OCENA**

### **rozprawy doktorskiej**

*Lek. Katarzyny Markowskiej*

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

Starzenie się społeczeństw wiąże się nieuchronnie ze wzrostem częstości występowania chorób neurozwyrodnieniowych. Zjawisko to stanowi wyzwanie kliniczne, ale również społeczne i ekonomiczne. Zaburzenia ruchowe, obok otępień, stanowią istotną grupę chorób degeneracyjnych rozwijających się w ośrodkowym układzie nerwowym. Do najważniejszych z nich należą: choroba Parkinsona (PD), atypowe zespoły parkinsonowskie, dystonia, drżenie samoistne i zespół niespokojnych nóg. Dwa ostatnie są najczęstszymi chorobami pozapiramidowymi. Częstość występowania drżenia samoistnego wynosi od 1,3 do 5,05%, a zespół niespokojnych nóg dotyka od 3% do 29% osób. Z kolei idiopatyczna postać PD rozwija się u 1% osób powyżej 65. roku życia, przy czym częstość jej występowania wynosi 8-18 przypadków na 100 000 osób rocznie. Z kolei częstość występowania PD u osób powyżej 75. roku życia wynosi 3%, co wyraźnie wskazuje na związek chorób neurodegeneracyjnych z wiekiem oraz na to, że są one jedną z ważnych przyczyn niepełnosprawności w tej populacji.

W ostatnich latach, oprócz badań na poziomie molekularnym, szybko rozwijającym się obszarem diagnostycznym jest neuroobrazowanie. Nowoczesne techniki diagnostyczne wydają się być obiecujące: analiza objętościowa w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (MRI), rezonans magnetyczny o bardzo wysokim polu (7 tesli), obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji, SPECT i PET pozwalają na ukazanie zmian biochemicznych i funkcjonalnych w układzie nigrostriatalnym oraz redukcji liczby neuronów dopaminergicznych, co może być użyteczne w różnicowaniu wczesnych etapów typowego i atypowego parkinsonizmu. Niestety dostęp do tego typu neuroobrazowania jest ograniczony i nawet w wysoko rozwiniętych krajach te metody są rzadko stosowane w rutynowej diagnostyce, co sprawia, że ocena kliniczna jest podstawą rozpoznania PD.

Z powyższych powodów podjęty przez lek. Katarzynę Markowską temat „Kliniczna i miometryczna ocena funkcji ruchowych w chorobie Parkinsona przed i po interwałowym treningu na cykloergometrze rowerowym” dobrze wpisuje się w aktualne potrzeby diagnostyki i monitorowania osób z PD. Zagadnienie to, ze względu na następstwa kliniczne postępującej neurodegeneracji i postępującą niesprawność ruchową osób z PD ma ponadto nieprzeceniony wymiar społeczny i ekonomiczny.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska o objętości 102 stron składa się z typowych części: spisu treści, wykazu skrótów, wstępu, założeń i celu pracy, opisu materiału i metody, wyników i ich omówienia, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa oraz spisu rycin i tabel zamieszczonych w tekście.

W „Wykazie skrótów” pojawia się kilka określeń, których modyfikacja w mojej opinii sprzyjałaby przejrzystości tej części tekstu:

1/ PINK1 - ang. phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1 – jest określana przez Doktorantkę jako „hipotetyczna indukowana PTEN kinaza 1” – podobne określenie pojawia się we „Wstępie” na stronie 12. Nie jest dla Recenzenta jasne używanie określenia „hipotetyczna” wobec enzymu, którego struktura białkowa,

kodowanie genetyczne oraz rola w procesach fuzji i fragmentacji mitochondriów została dobrze poznana,

2/ WMH - ang. white matter hyperintensities tłumaczona przez Doktorantkę jako „hiperintensywność istoty białej” precyzyjniej oddawana jest przez określenie „zmiany hiperintensywne w istocie białej”.

We „Wstępie” Autorka przedstawia w ciekawy sposób historię rozwoju badań nad chorobą Parkinsona, jej epidemiologię, patogenezę, objawy choroby, kryteria rozpoznania i ich rozwój, metody leczenia i rehabilitacji. W omówieniu tym rozpoznać można swobodę poruszania się lek. Katarzyny Markowskiej po złożonych zagadnieniach związanych z chorobą Parkinsona. Rozdzielenie omówienia problematyki objawów ruchowych od pozaruchowych, podkreślenie znaczenia zespołu zmęczenia oraz zaburzeń czynności poznawczych są jasnym wyrazem praktycznego doświadczenia klinicznego Doktorantki. Omówienie leczenia zawiera najważniejsze jego elementy. Natomiast podczas opisu rehabilitacji osób z PD Doktorantka słusznie podkreśla znaczenie planu treningu indywidualnie dobranego dla chorego i uwzględniającego właściwy zestaw ćwiczeń, odpowiedni do deficytu neurologicznego i ukierunkowany na osiągnięcie specyficznego celu. Recenzenta interesowałoby stanowisko Doktorantki w zakresie potrzeby uwzględniania przedchorobowego stylu życia, a przede wszystkim sposobu spędzania wolnego czasu na dobór parametrów treningowych.

Na stronie 12. Autorka pisze o „jądrze Maynerta” – wkradł się tu błąd literowy – prawidłowo nazwisko niemieckiego psychiatry i neuropatologa brzmi – Meynert. Natomiast na stronie 14. Doktorantka kilkakrotnie tłumaczy angielskie określenie „red flags” jako „czerwone flagi”, choć równolegle używa zdecydowanie bardziej zgrabnego tłumaczenia – objawy ostrzegawcze. Sugeruję ujednoczenie tego tłumaczenia w kierunku drugiej, lepszej wersji.

Następnie Doktorantka omawia diagnostykę sztywności mięśniowej w oparciu o badanie neurologiczne z użyciem III części skali UPDRS oraz badanie miometryczne. Miometria będąca metodą, na której Doktorantka skupia się w swoich badaniach pozwala

na monitorowanie efektów rehabilitacji i modyfikację jej planowania. Autorka omawiając miometrię stwierdza na stronie 28:

*„Wykazano, że plastycznie podwyższone napięcie mięśniowe u pacjent. z wczesną i średniozaawansowaną chP (wyrażane m.in. przez sztywność w spoczynku ocenianą za pomocą miometru) wiąże się w znacznym stopniu z wewnętrznymi właściwościami lepkosprężystymi ścięgien i mięśni, a nie z ich zmianami neurofizjologicznymi.”*

Chciałbym poznać zdanie Doktorantki na temat możliwości odróżniania napięcia mięśniowego związanego z wewnętrznymi właściwościami lepkosprężystymi ścięgien i mięśni, od napięcia o podłożu neurofizjologicznym. Czy uwzględniając troficzny wpływ unerwienia można te właściwości odróżnić?

Ponadto Doktorantka we wstępie w bardzo kompetentny sposób omówiła elementy oceny miometrycznej. Całość wstępu została przygotowana w zrozumiały, przejrzysty i kompetentny sposób.

Założenia zostały przedstawione przejrzysto a cele pracy zostały sformułowane przez Doktorantkę w postaci 6 jasno sprecyzowanych pytań.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka przedstawiła charakterystykę badanych chorych oraz kryteria włączenia i wyłączenia uczestników badania. Charakterystyka antropometryczna uczestników badania oraz schemat blokowy projektu ze zmianami wielkości grupy badanej i grupy kontrolnej w trakcie jego trwania pozwalają na szczegółowe zapoznanie się z przebiegiem badania.

Następnie Doktorantka opisuje trening interwałowy o wysokiej intensywności (HIIT - ang. high intensity interval training). Stwierdza ona tu, że „tętno treningowe (THR) w czasie fazy przyspieszanego pedałowania wynosiło 60% - 80% tętna maksymalnego właściwego dla danego pacjenta”. Chciałbym poznać opinię Doktorantki na temat konieczności dostosowania tego parametru do przedchorobowej aktywności ruchowej chorego. Zazwyczaj u osób rozpoczynających (a zatem wcześniej nieaktywnych fizycznie) wysiłek treningowy powinien prowadzić do tętna w przedziale 40-60% HR<sub>max</sub>.

Omówienie metod badawczych dopełnia opis badanie neurologicznego z zastosowaniem skal klinicznych oraz miometrii. W części poświęconej analizie statystycznej wyczerpująco opisane są zastosowane metody i nie budzi ona zastrzeżeń Recenzenta.

W kolejnym rozdziale rozprawy lek. Katarzyna Markowska przedstawiła uzyskane wyniki badań, w których uczestniczyło od 45 do 39 chorych, z których 19 włączono do grupy poddawanej treningowi a 25 – nie poddawanej treningowi. Grupy nie różniły się pod względem wieku, czasu trwania PD i stopnia jej zaawansowania ocenianego w skali Hoehn Yakra. Dawkowanie lewodopy zmieniało się oddzielnie w każdej z grup podczas trwania badania ulegając wzrostowi, a w grupie trenowanej następowemu obniżeniu, natomiast w odpowiednich punktach czasowych nie różniło się pomiędzy grupami. W grupie badanej zaobserwowano krótkotrwały efekt w postaci zahamowania postępu choroby ocenianego na podstawie zmiany ogólnej sprawności ruchowej chorych analizowanej przy pomocy III części skali UPDRS. Przy czym w wyjściowej ocenie grupa badana oraz porównawcza nie różniły się w punktacji w części III. skali UPDRS oraz w skalach Hoehn-Yakra i Schwaba-Englanda.

Bezpośrednio po zakończeniu 2 cyklu HIIT (drugi punkt pomiarowy) w grupie chorych trenujących ocena w skali UPDRS wykazała zmniejszenie sztywności kończyn górnych, nieznaczną poprawę w zakresie bradykinezji w lewej kończynie górnej i prawej kończynie dolnej, wyraźną poprawę stabilności postawy, zmniejszenia ogólnego spowolnienia ruchowego, co znalazło też wyraz w poprawie aktywności życia codziennego w skali Schwaba-Englanda. Nieznacznie pogorszyła się sprawność chodu. Nie zmieniła się natomiast punktacja w skali Hoehn-Yakra oraz pozostałych domenach III części skali UPDRS.

Po 3 miesiącach od zakończenia treningu utrzymywały się obserwowane wcześniej korzystne zmiany w ocenie klinicznej. Utrzymywała się też poprawa aktywności życia codziennego w skali Schwaba-Englanda. Nieznacznie nasiliła się hipomimia oraz pogorszyła się sprawność wstawania z krzesła. W grupie porównawczej wykazano nasilenie hipomimii, pogorszenie bradykinezji lewej kończyny dolnej i wstawania z krzesła oraz stopnia aktywności życia codziennego w skali Schwaba-Englanda. Natomiast sztywność w zakresie lewej kończyny górnej uległa poprawie.

W badaniu miometrycznym nie wykazano różnic pomiędzy grupą badaną i porównawczą w pierwszych trzech punktach pomiarowych, tj. w badaniu wyjściowym oraz bezpośrednio i 1,5 miesiąca po 2 cyklu HIIT w grupie badanej i w odpowiednich punktach czasowych dla grupy porównawczej. Natomiast w ostatnim punkcie

pomiarowym 4 - 3 m-ce po 2 HIIT) obustronnie w mięśniu dwugłowym uda parametry miometryczne: sztywność i częstotliwość były wyższe u pacjentów trenujących niż w grupie porównawczej. Z kolei właściwość pełzania dla tego mięśnia była niższa w grupie badanej niż w porównawczej.

Po zakończeniu drugiego cyklu treningowego w głowie przyśrodkowej mięśnia brzuchatego łydki po stronie lewej wzrosła sztywność mięśnia oraz częstotliwość, natomiast czas relaksacji i właściwość pełzania zmniejszyły się w porównaniu do badania wyjściowego sprzed 1 cyklu HIIT. W 1,5 miesiąca po zakończeniu drugiego cyklu HIIT stwierdzono wzrost sztywności i częstotliwości w badaniu miometrycznym w głowie przyśrodkowej lewego mięśnia brzuchatego łydki w stosunku do pomiaru przed pierwszym cyklem treningowym. Zmniejszył się czas relaksacji oraz właściwość pełzania w głowie przyśrodkowej mięśnia brzuchatego łydki po stronie lewej. Podobne zmiany w głowie przyśrodkowej mięśnia brzuchatego łydki po stronie lewej obserwowano w ostatnim punkcie pomiarowym (3 miesiące po drugim cyklu HIIT) w grupie badanej. W grupie porównawczej po 9 miesiącach stwierdzono zwiększenie częstotliwości i zmniejszenie właściwości pełzania lewego mięśnia brzuchatego łydki i trend ten utrzymywał się po 10,5 miesiącach. Natomiast po 12 miesiącach obserwacji w mięśniu brzuchatym łydki po stronie lewej zwiększyła się sztywność mięśnia i częstotliwość i skrócił się czas relaksacji mięśnia oraz zmniejszyła właściwość pełzania.

Wyniki oceny klinimetrycznej w części III skali UPDRS korelowały z parametrami miometrycznymi dla mięśnia piszczelowego przedniego i dwugłowego uda po stronie prawej, a w ocenie szczegółowej w grupie porównawczej punktacja ta korelowała dodatnio ze sztywnością i częstotliwością, a ujemnie z czasem relaksacji i właściwością pełzania w mięśniach prostym uda oraz dwugłowym uda obustronnie w drugim punkcie pomiarowym. W grupie badanej nie stwierdzono istotnych zależności w żadnym z punktów pomiarowych dla żadnego z badanych mięśni kończyn dolnych.

Doktorantka przeprowadziła również wśród badanych ankietę dotyczącą ich subiektywnej oceny treningu. Ponad połowa badanych (52%) oceniła wpływ treningu jako pozytywny, 32% jako neutralny, a 16 jako negatywny. Wśród oceniających trening pozytywnie zgłaszano subiektywną poprawę ogólnej sprawności ruchowej, postawy,

sprawności chodu oraz nastroju, a w pojedynczym przypadku - uczucie zmniejszenia napięcia mięśni.

Całość przedstawionych przez Doktorantkę obserwacji i wyników badań jest wartościowym wkładem do wiedzy klinicznej dotyczącej wpływu treningu na cykloergometrze rowerowym na funkcje ruchowe osób z chorobą Parkinsona i przedstawia również istotny aspekt praktyczny rehabilitacji w tej grupie chorych.

W „Omówieniu wyników” lek. Katarzyna Markowska szczegółowo odnosi się do piśmiennictwa poświęconego aspektom klinicznym treningu na cykloergometrze rowerowym w odniesieniu do funkcji ruchowych osób z chorobą Parkinsona. Odniesienia te dotyczą doniesień z ostatnich dwóch dekad, ale w istotnej części – ostatnich 5 – 6 lat. Liczebność tych doniesień nie jest znaczna, co podkreśla nowatorskie ujęcie badanego przez Doktorantkę zagadnienia, przy wykazanej już wcześniej przez Recenzenta istotności klinicznej problemu.

Autorka słusznie zwraca uwagę na znaczenie doboru badanych grup w zakresie dawkowania lewodopy. Uzyskana przez Doktorantkę jednorodność grup w tym zakresie, jak i pod względem stopnia zaawansowania choroby była bardzo istotna dla rzetelności założeń projektu badawczego.

Lek. Katarzyna Markowska wnikliwie analizuje uzyskane wyniki podejmując próby interpretacji przyczyn obserwowanych zjawisk. Jest to zawsze najbardziej wyzywająca część badań klinicznych i naukowych. Słusznie Doktorantka zwraca uwagę na zaskakującą poprawę w zakresie sztywności lewej kończyny górnej w 2 punkcie pomiarowym w porównaniu do oceny wyjściowej w grupie porównawczej i wskazuje na to zjawisko jako przyczynę braku istotności statystycznej różnic w napięciu mięśni kończyn górnych pomiędzy grupami. Autorka wyjaśnia ten brak różnic „m.in. małą liczebnością grupy badanej oraz kontrolnej, jak i niedoskonałością samej metody”.

Jednakże nie są to jedyne (choć najczęściej przywoływane w takich sytuacjach) przyczyny. Na stwierdzane przez Doktorantkę zjawiska wpływ mogą mieć różnice pomiędzy badanym grupami w zakresie ich aktywności ruchowej przedchorobowej, stan odżywienia, czy też występowania i stopnia sarkopenii. Co do pierwszej z przyczyn Doktorantka podejmuje dyskusję odwołując się do swoich obserwacji odchyień w badaniu miometrycznym. Dochodzi tu Ona do wniosku o możliwym „przetrenowaniu”

części chorych. Konkluzja ta nie wyraża się bezpośrednio, ale można ją odczytać w stwierdzeniu:” Jedną z *możliwych przyczyn zwiększenia sztywności mięśni może być zbyt duża intensywność przeprowadzonych treningów (...)* Mięsień brzuchaty łydki jest jednym z najbardziej obciążonych mięśni podczas jazdy na rowerze, a jego aktywność wzrasta wraz ze zwiększeniem tempa pedalowania. Podczas pedalowania głowa przyśrodkowa tego mięśnia działa przede wszystkim jako zginacz podeszwy stopy (odpowiada głównie za „dociśnięcie” pedału do najniższej pozycji) natomiast głowa boczna bierze większy udział w zginaniu stawu kolanowego.” A to właśnie w głowie przyśrodkowej tego mięśnia brzuchatego łydki obserwowano niekorzystne zmiany. Recenzent chętnie poznałby stanowisko Doktorantki wobec wpływu stanu odżywienia oraz sarkopenii na uzyskiwane wyniki badań miometrycznych.

Lek. Katarzyna Markowska przedstawia następnie sześć wniosków z przeprowadzonych badań, które są odpowiedzią na problemy podnoszone w celach pracy. Odzwierciedlają one zaobserwowane zjawiska, choć Doktorantka mogłaby skłonić się ku wysunięciu wniosku dotyczącego konieczności indywidualizowania programu treningowego u osób z chorobą Parkinsona. Z wniosku 1 i 2 potrzeba ta wynika dość jednoznacznie, a różnice w zmianach obserwowanych w kończynach górnych (korzystne) i dolnych (niekorzystne) wyraźnie wskazują na niekorzystny wpływ „przetrenowania”. Ciekawym jest wniosek wskazujący na spowolnienie postępu choroby oraz na miometrię, jako przydatne narzędzie, które może być pomocne w monitorowaniu efektów rehabilitacji.

Bibliografia pracy zawiera 199 pozycji literatury zawierające istotne prace z obszaru badanego przez Doktorantkę. Większość z przytaczanych prac opublikowano w ostatnich latach.

Autorka załącza do pracy spisy rycin i tabel, które ułatwiają poruszanie się w tekście.

Chciałbym podkreślić, że uwagi Recenzenta dotyczą zagadnień edytorskich i nie mają wpływu na pozytywną i merytoryczną ocenę pracy, która wnosi istotny wkład w poznanie wartości monitorowane treningu u osób z chorobą Parkinsona. Natomiast zadane pytania mają jedynie na celu zaspokojenie ciekawości Recenzenta wzbudzonej poruszonym przez Doktorantkę tematem.



Rozprawa napisana jest staranną polszczyzną z zachowaniem płynności tekstu i przejrzystości prezentowanych danych, co znacznie ułatwia jej czytanie i podnosi wartość.

Podsumowując opinię uważam, że rozprawa lek. Katarzyny Markowskiej pt. „Kliniczna i miometryczna ocena funkcji ruchowych w chorobie Parkinsona przed i po interwałowym treningu na cykloergometrze rowerowym” spełnia warunki 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) i kryteria rozprawy doktorskiej oraz w pełni kwalifikuje ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora.

W związku z powyższym, zwracam się do Rady ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie nauki medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Katarzyny Markowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje ponadto o przyznanie wyróżnienia tej pracy ze względu na jej niewątpliwą wartość poznawczą i aspekty praktyczne.

3777780 | Prof. dr hab. n. med. Sławomir Michałak  
specjalista neurologii,  
neurofizjologii  
specjalista diagnostyki  
laboratoryjnej

Sławomir Michałak  
Zakład Neurochemii i Neuropatologii  
Katedry Neurologii

Uniwersytetu Medycznego im.K.Marcinkowskiego w Poznaniu

