

Prof. dr hab. Józef Opara

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Urszuli Nowackiej

**„STABILNOŚĆ CIAŁA DZIECI Z MÓZGOWYM PORAZENIEM DZIECIĘCYM  
ORAZ JEJ ZMIANY W PRZEBIEGU TERAPII BOTULINOWEJ”**

Według różnych autorów od 60 do 80% przypadków mózgowego porażenia dziecięcego (MPD) wykazuje objawy uszkodzenia układu piramidowego. U dzieci dotkniętych tym schorzeniem występują wówczas objawy spastycznego niedowładu połowiczego, niedowładu czterech kończyn lub niedowładu kończyn dolnych. Wśród nich u 90% występuje spastyczność mięśnia brzuchatego łydki. Podczas kiedy nieznaczna spastyczność bywa korzystna, spastyczność znacznego stopnia prowadzi do utrudnienia chodu i zaburzeń stabilności ciała - nie tylko z powodu zwiększonego napięcia mięśni posturalnych i mięśni kończyn, ale także z powodu występowania mimowolnych skurczów mięśni zwanych spazmami.

Stabilność ciała zapewnia utrzymanie równowagi ciała i utrzymanie pozycji pionowej. W przypadku ograniczonego pola podparcia pozycja pionowa ciała jest szczególnie podatna na zakłócenia jej stabilności. Kontrola postawy ciała i utrzymanie równowagi dotyczy zarówno utrzymania określonej sylwetki jak stabilności postawy ciała. Kontrola pozycji pionowej odbywa się poprzez nieznaczne przemieszczanie ciała w płaszczyźnie przednio-tylnej i bocznej, często przechodząc przez punkt równowagi. Kontrola równowagi polega na statycznym i dynamicznym równoważeniu destabilizujących sił grawitacji i bezwładności przez pobudzenie odpowiednich grup mięśni. Utrzymanie stabilnej, pionowej postawy ciała ma miejsce dzięki sumowaniu bodźców z trzech układów sensorycznych: wzrokowego, proprioceptywnego i przedsionkowego. Jest ono łatwiejsze przy otwartych oczach. Informacje o położeniu środka ciężkości ciała są analizowane w ośrodkowym układzie nerwowym. Głównym celem układu równowagi jest utrzymanie środka ciężkości ciała w pozycji równowagi w spoczynku i w ruchu. Warunkiem utrzymania równowagi jest takie odchylenie środka ciężkości od osi grawitacji, aby pozostawał on stale w granicach stabilności. Stanowi ona dwuwymiarową przestrzeń, w której mieszczą się maksymalne wychylenia środka ciężkości, przy określonej powierzchni podparcia ciała podczas chodu i stania. Rozróżnia się trzy strategie odzyskiwania równowagi i utrzymania postawy: dystalno-

proksymalną, zwaną strategią stawu skokowego; proksymalno-dystalną, zwaną strategią stawu biodrowego i strategię kroku.

Rozwój zdolności do zachowania równowagi ciała jest u dzieci najbardziej dynamiczny w tak zwanym okresie sensorywnym, przypadającym na wiek 7–11 lat. U dzieci z MPD w wyniku uszkodzenia układu nerwowego rozwój zachowania równowagi ciała może być utrudniony.

W nowoczesnym leczeniu nadmiernej, nieuogólnionej spastyczności coraz częściej są stosowane różne preparaty toksyny botulinowej, podawane miejscowo celem odwracalnej denerwacji określonych mięśni. Wpływają one zarówno na napięcie mięśni kończyn górnych i dolnych, jak na chód oraz utrzymanie równowagi i postawy ciała. Do tej pory nie ma pewności, jak obniżenie napięcia mięśniowego poprzez podanie toksyny botulinowej wpływa na funkcje chodu, równowagi i utrzymania postawy ciała.

Praca doktorska mgr Urszuli Nowackiej liczy 115 stron maszynopisu formatu A4 pisanych czcionką o rozmiarze 12, z odstępami półtora wiersza. Układ pracy jest typowy: rozprawa podzielona jest na 8 rozdziałów. Są to: wstęp, cel pracy, pytania badawcze, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski i piśmiennictwo. Dołączono wykaz najczęściej używanych w pracy skrótów (w spisie tym COP opisano jako siłę nacisku stóp, zamiast centrum nacisku stóp), spis rycin, spis tabel oraz streszczenia w języku polskim i angielskim (w angielskim brak tytułu angielskiego). Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Ilustrację stanowi 17 tabel, 24 ryciny i jedna fotografia. Spis piśmiennictwa zawiera 179 pozycji, ponumerowanych zgodnie z systemem Harvard, w kolejności alfabetycznej. Spis treści mógł być mniej szczegółowy.

We wstępie Autorka przedstawiła definicję MPD, dane epidemiologiczne, patofizjologię, etiologię, podział na postaci, podstawy teoretyczne spastyczności i utrzymania równowagi, leczenie w MPD z uwzględnieniem roli toksyny botulinowej.

Zasadniczym celem pracy wykonanej przez mgr Urszulę Nowacką była ocena stabilności ciała u dzieci z MPD, u których zastosowano toksynę botulinową. Postawiono pięć pytań badawczych. W pierwszym zdaniu rozdziału II wkradły się 2 błędy: zamiast czasu przeszłego użyto czasu teraźniejszego („celem pracy jest” zamiast „celem pracy było” i użycie czasu przyszłego – „Dodatkowo oceniona zostanie stabilność ciała...”. Czytający to może pomyśleć, że badania dopiero będą przeprowadzone. W całej pracy należy zwrócić uwagę na konieczność stosowania czasu przeszłego.

Materiał stanowiło 87 dzieci w wieku od 3 do 17 lat, z postacią hemiparetyczną (42 dzieci) i diparetyczną MPD (45 dzieci), leczonych w roku 2011 w Mazowieckim Centrum

Neuropsychiatrii w Zagórzcu (proponuję skreślić lapsus „opieka ortopedyczno-neurologiczna”). Spełniały one ściśle określone kryteria włączenia do badań, w tym przynależność do pierwszych 2 grup na 5 możliwych w klasyfikacji GMCFS. Natomiast nie przytoczono kryteriów wynikających z oceny stopnia nasilenia spastyczności w skali Tardieu. Na początku pracy powinna być umieszczona tabela z danymi dotyczącymi liczebności dzieci z postacią hemiparetyczną i diparetyczną w poszczególnych grupach wiekowych i tabela z oceną nasilenia spastyczności. Wątpliwości budzą kryteria wykluczenia z badań. Nie określono jakiego rodzaju „operacje ortopedyczne” były przeciwwskazaniem i dlaczego tylko przebyte w ciągu ostatnich 12 miesięcy, powstanie oporności na leczenie najpewniej dotyczy toksyny botulinowej (trzeba uściślić kryteria), „osłabienie mięśni szkieletowych (*łac. myastenia*)” powinno brzmieć „miastenia rzekomoporaźna, (*łac. myasthenia gravis*)”. Do kryteriów wykluczenia powinny także należeć: postać pozapiramidowa MPD (z atetozą), postać mózdkowa MPD (z ataksją), nadwrażliwość układu przedsionkowego, uogólniona spastyczność, brak spastyczności, spastyczność nieznaczna, zażywanie leków rozluźniających, wcześniejsze leczenie toksyną lub fenolem, zespoły miasteniczne, zaburzenia krzepliwości krwi.

U wszystkich 87 dzieci wykonano badania wstępne, u 28 dzieci (grupa B), u których stosowano toksynę botulinową przeprowadzono badania kontrolne w 2 tygodnie po podaniu toksyny, zaś w grupie C (11 osób) udało się wykonać ponowne badania kontrolne w 3 miesiące po podaniu toksyny.

Metody: zastosowano dwa różne preparaty toksyny botulinowej A: Botox i Dysport. Iniekcje toksyny botulinowej wykonywano w znieczuleniu ogólnym, podając dawki zależne od masy ciała do mięśni obręczy biodrowej, stawów kolanowych i stawów skokowych. Pięć osób otrzymało toksynę do mięśnia przywodziciela uda i mięśnia prostego uda, 15 do mięśnia smukłego, półbłoniastego i półścięgnistego, 23 osoby do mięśnia brzuchatego łydki, trzy do mięśnia płaszczkowatego i jedna do mięśnia piszczelowego tylnego. Brak informacji czy w przypadkach diparezy toksynę botulinową podawano do jednej czy do obu kończyn dolnych.

Ocenę leczonych dzieci przeprowadzono przy pomocy testów różnicujących przykurcze i napięcie mięśniowe w kończynach dolnych (mylnie nazwanych testami oceniającymi ruchomość bierną) Thomasa, Silverskiölda i Phelps, zmodyfikowanej skali Tardieu, video-analizy chodu i oceny stabilometrycznej z wykorzystaniem platformy firmy AMTI model NetForce wersja OR6-7-1000. Badanie stabilometryczne trwało 30sekund, wykonywane było trzykrotnie, w odstępach co 60 sekund, wyniki uśredniano. Analizowano pole powierzchni wychyleń COP (nazwane w pracy polem elipsy centrum nacisku stóp),

średnią prędkość przemieszczania COP, zakres i zmienność przemieszczeń COP w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej, długość drogi przebytej przez COP w ciągu 30 sekund, nazwaną w pracy „całkowitą długością stabilogramu”. Badanie realizowano z oczami otwartymi i oczami zamkniętymi.

Fizjoterapia odbywała się przez 2 tygodnie (określenie „cały okres między badaniami” jest nieprecyzyjne), nie podano ile dni w tygodniu i ile godzin dziennie trwała. U wszystkich chorych stosowano masaż kończyn dolnych (nie określono jakiego typu), postizometryczną relaksację mięśni, „wzmacnianie osłabionych mięśni” (wymaga doprecyzowania), ćwiczenia równoważne, ćwiczenia koordynacyjne (wymagają doprecyzowania), reedukację chodu (jakimi metodami?) i ćwiczenia funkcjonalne (jakie?). Kontrowersyjne jest stosowanie masażu klasycznego w nadmiernej spastyczności, gdyż może on zwiększać napięcie mięśniowe.

Wyniki. Wyniki podano w odniesieniu do grup z hemiparezą i diparezą, oraz do trzech grup wiekowych: 3-6 lat, 7-10 lat i 11-17 lat i dotyczą one tylko badania stabilometrycznego. Stwierdzono większe pole oscylacji COP i zakres przemieszczania COP w płaszczyźnie strzałkowej w grupie z diparezą niż w grupie z hemiparezą. Wchylenia COP stały się większe w starszych grupach wiekowych, średnia prędkość wychyleń COP była istotnie statystycznie większa w zależności od wieku. Wskaźniki stabilograficzne były skorelowane ujemnie z wiekiem badanych. W badaniu kontrolnym w dwa tygodnie po podaniu toksyny botulinowej wskaźniki stabilograficzne wykazały statystycznie istotną poprawę jedynie dla zakresu i zmienności przemieszczania się COP w płaszczyźnie czołowej. Pozostałe wskaźniki stabilometryczne uległy pogorszeniu.

W nielicznej grupie kontrolnej zbadanej po upływie 3 miesięcy (11 osób) stwierdzono poprawę parametrów stabilometrycznych. Nie wiadomo czy wykonywano kontrolne testy różnicujące przykurcze i napięcie mięśniowe w kończynach dolnych (Thomasa, Silverskiölda i Phelps), ocenę napięcia mięśniowego w zmodyfikowanej skali Tardieu, czy video-analizy chodu – w pracy brak tabel i rycin przedstawiających stan wyjściowy i kontrolny.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły Autorce na wyciągnięcie sześciu wniosek, które częściowo stanowią odpowiedzi na pięć postawionych pytań badawczych. Duże zróżnicowanie osobnicze wyników badania stabilometrycznego (wniosek 1) wynika z bardzo niejednorodnego materiału badawczego, zróżnicowanego zarówno pod względem wieku, jak postaci niedowładu (hemipareza czy dipareza) oraz lokalizacji nasilenia spastyczności - w mięśniach obręczy biodrowej, stawów kolanowych czy stawów skokowych. Nieuzasadniony wydaje się wniosek 6 – o poprawie stabilności ciała w wyniku prowadzonej

fizjoterapii połączonej z terapią botulinową można byłoby mówić gdyby stworzono grupę kontrolną (np. grupa z fizjoterapią plus toksyna botulinowa i grupa tylko z fizjoterapią bez toksyny).


W dyskusji Autorka wykazała się znajomością piśmiennictwa dotyczącego MPD i toksyny botulinowej, w mniejszym stopniu badania stabilograficznego.

Opinia recenzenta: praca porusza niezwykle ważne problemy dotyczące rehabilitacji dzieci z MPD. Rozpiętość wieku między 3 a 17 rokiem życia, dwie różne postaci kliniczne (hemiparetyczna i diparetyczna) oraz duża rozpiętość lokalizacji spastyczności w poszczególnych mięśniach kończyn dolnych (sama Autorka wymienia 6 wzorców spastyczności) są przyczyną dużej niejednorodności grupy badawczej. Fizjoterapię stosowaną u badanych dzieci trzeba szczegółowo opisać zarówno jakościowo jak ilościowo, nie zapominając, że planuje się ją zawsze indywidualnie, dostosowując do aktualnego stanu klinicznego chorego (lokalizacja i jakość deficytów neurologicznych) i do postaci klinicznej.

Autorka wykazała się dobrą znajomością metod stosowanych w fizjoterapii u chorych z MPD. W dyskusji zaprezentowała umiejętność porównania wyników badań własnych z wynikami opublikowanymi w pracach innych autorów. Zastosowanie nowoczesnych metod oceny statystycznej świadczy także o ich biegłej znajomości.

Piśmiennictwo pochodzi w większości z XXI wieku, chociaż mogłoby być więcej pozycji z drugiej dekady. Szkoda, że nie zacytowano najnowszych prac autorów polskich, jak np. doniesienie z 2013 roku prof. Paszko-Patej i wsp. „Ocena dynamiki wychyleń tułowia w płaszczyźnie czołowej i strzałkowej oraz pola powierzchni stabilogramu u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym”, *Neurol. Dziec.* 2013; Nowotny i wsp. „Aktualne podejście do rehabilitacji dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym”, *Neurol. Dziec.* 2009; Czupryna i wsp. „Możliwości łagodzenia zaburzeń chodu u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym usprawnianych i leczonych toksyną botulinową w świetle trójwymiarowej analizy chodu”, *Neurologia Dziec.* 2006; Mirska i Kułak „Terapia spastyczności toksyną botulinową w mózgowym porażeniu dziecięcym”, *Neurol. Dziec.* 2009; nie mówiąc o pracach zagranicznych, takich jak np. Gracies i wsp. „Reliability of the Tardieu Scale for assessing spasticity in children with cerebral palsy”, *Arch Phys Med Rehabil.* 2010.

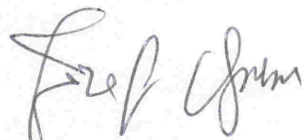
Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów „literowych”, jak „m. koleus” zamiast „m. soleus” (s. 41), „test Phelbsa” zamiast „Phelpsa” (s. 38), „moment ziły” zamiast siły (w wykazie skrótów), czy nazwanie operacji neurochirurgicznych operacjami neurologicznymi.



Wymienione wyżej błędy nie umniejszają w istotnym stopniu wartości pracy i można je usunąć przed przygotowaniem do druku.

Wniosek końcowy: praca mgr Urszuli Nowackiej zatytułowana „Stabilność ciała dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz jej zmiany w przebiegu terapii botulinowej” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wniosuję zatem do wysokiej Rady Wydziału o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwagi dotyczące ewentualnych przyszłych publikacji. Z przeprowadzonych badań można przygotować dwie publikacje. Pierwsza mogłaby dotyczyć przesiewowego badania stabilometrycznego u 87 dzieci z MPD. Należałoby wówczas dokonać obliczeń statystycznych mających na celu ocenę zależności stabilogramu od lokalizacji spastyczności - w odniesieniu do sześciu zaprezentowanych w pracy wzorców i korelacji między nasileniem spastyczności w skali Tardieu a wynikami badania stabilometrycznego. Drugi artykuł mógłby dotyczyć wpływu toksyny botulinowej na stabilność postawy ciała – wówczas należałoby zaznaczyć, że jest to doniesienie wstępne. W dalszych badaniach dobrze byłoby zastosować bardziej zawężone kryteria selekcji materiału dotyczące wieku (przedział od 3 do 17 lat jest zbyt szeroki), postaci klinicznej (lepiej ograniczyć się do postaci hemiparetycznej) i lokalizacji iniekcji botulinowej – lepiej byłoby włączyć jedynie dzieci które otrzymały toksynę do mięśnia brzuchatego łydki. W kryteriach wykluczenia trzeba także uwzględnić zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia widzenia, nietrzymanie moczu i stolca, zażywanie leków mogących wpływać na zachowanie uwagi. W obliczeniach statystycznych należy określić korelację między obrazem stabilogramu i nasileniem spastyczności. Testy Thomasa, Silverskiölda i Phelpsa, oraz video-analizę chodu można pominąć – pewnie należą one do innej pracy. Badania miałyby większą wartość, gdyby stworzyć grupę kontrolną w której podawano by placebo i przeprowadzić badanie kliniczne randomizowane z podwójnie zaślepioną próbą. Można też rozważyć zmianę tytułu – zamiast „Stabilność ciała dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz jej zmiany w przebiegu terapii botulinowej” wystarczyłoby „Stabilność ciała dzieci z porażeniem mózgowym oraz jej zmiany w przebiegu terapii botulinowej”.

  
07.07.2014