

Biała Podlaska, 30.05.2016r.

**Prof. dr hab. Małgorzata Chalimoniuk,  
Zakład Biomedycznych Podstaw Fizjoterapii i Kosmetologii  
Akademia Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego  
w Warszawie, Filia w Białej Podlaskiej  
ul. Akademicka 2  
21-500 Biała Podlaska  
tel: 514 623714  
mail: małgorzata.chalimoniuk@awf-bp.edu.pl**

## **OCENA**

**rozprawy doktorskiej mgr Ewy Żeligowskiej pt.; „Wpływ treningu interwałowego na  
właściwości bioelektryczne i mechaniczne mięśni zginaczy i prostownika stawu  
łokciowego oraz sztywność parkinsonowską u pacjentów chorych na chorobę  
Parkinsona”**

### ***Uwagi ogólne***

Choroba Parkinsona (PD) jest drugą po chorobie Alzheimera najczęstszą postępującą chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego wieku podeszłego, występującą po 60 r. życia. Pomimo intensywnych badań dotyczących poszukiwania przyczyn, mechanizmu, sposobu zapobiegania, zahamowania tempa rozwoju PD, do tej pory jednoznacznie nie określono dokładnych przyczyn i patomechanizmu choroby. PD jest postępującym zwyrodnieniowym uszkodzeniem układu pozapiramidowego, związanym z utratą neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej mózgu (SNpc), drastycznym obniżeniem stężenia dopaminy w śródmózgowiu i prążkowie (DA) oraz wzrostem jej metabolizmu (zwiększenie tworzenia kwasu 3,4 dihydroksyfenylooctowego i kwasu homowalinowego). W wyniku drastycznej utraty o 50-60% neuronów DA-ergicznych w SNpc oraz związanej z tym utratą zmniejszenia stężenia DA w prążkowie o ok. 80 % dochodzi do zaburzenia równowagi czynnościowej pomiędzy drogą pośrednią i bezpośrednią układu pozapiramidowego, w regulacji której istotną rolę przypisuje się DA. Powoduje to zaburzenie funkcjonowania układu pozapiramidowego, który odpowiada aktywność motoryczną (wykonywanie ruchów mimowolnych i koordynowanie ruchów dowolnych). U pacjentów z PD powoduje następujące objawy kliniczne: spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe (tremor), sztywność mięśni, trudność w zapoczątkowaniu ruchu, zaburzony automatyzm ruchu oraz tzw. przemrożenia (nagłe zatrzymania podczas wykonywania czynności ruchowej), narastające zmęczenie, zaburzenia w utrzymaniu postawy ciała

(pochylona do przodu postawa ciała). Początkowo objawy kliniczne występują jednostronne a z czasem dwustronnie. Zmiany biochemiczne w układzie pozapiramidowym pojawiają się o wiele wcześniej niż objawy kliniczne dlatego oprócz badania patomechanizmu intensywnie poszukuje się również markerów diagnostycznych do wczesnego diagnozowania i monitorowania terapii PD.

Jak dotychczas, brak jest skutecznej terapii w PD. Chorobę leczy się tylko objawowo, a najczęściej terapia polega na uzupełnieniu (zwiększeniu) obniżonego stężenia dopaminy lub aktywacji receptorów dopaminergicznych odpowiednimi agonistami. Jednak wciąż najskuteczniejszą okazuje się terapia związana jest z podawaniem pacjentom L-3,4-dihydroksyfenylalaniny (L-DOPA), prekursora dopaminy. Niestety, L-DOPA nie usuwa przyczyn PD, w początkowym okresie stosowania przynajmniej częściowo likwiduje jej objawy oraz spowalnia rozwój choroby. Przeważnie już po kilkuletnim okresie leczenia choroby L-DOPA pojawiają się skutki uboczne. Dochodzi do nasilenia dyskinezji, fluktuacji ruchowej oraz wzrostu częstości występowania symptomów psychicznych, tj. otępienia czy bradyferii. Warto podkreślić, że przy wieloletnim stosowaniu L-DOPA należy w celu utrzymania efektu terapeutycznego zwiększać dawkę tego leku. Dlatego intensywnie poszukuje się nowych sposobów terapeutycznych tej choroby. Z badań wynika, że rehabilitacja z wykorzystaniem wysiłku fizycznego ma korzystny wpływ na stan neurologiczny u pacjentów z wczesnym i średnio-zaawansowanym stadium choroby. Wydaje się, że odpowiednio zaprogramowany wysiłek fizyczny może wywoływać w mózgu zmiany metabolizmu niektórych mediatorów, np. serotoniny, DA i noradrenaliny oraz czynników neurotroficznych i hormonów. W ostatnich latach pojawiły się dane wskazujące, że protekcyjny wpływ wywołany odpowiednim procesem treningowym na stan neurologiczny, pacjentów z PD może być spowodowany wzmożoną produkcją DA i czynników neurotroficznych w mózgu.

Wspomaganie leczenia chorób, szczególnie tzw. chorób cywilizacyjnych (np. układu krążenia czy chorób metabolicznych) z wykorzystaniem wzmożonej aktywności ruchowej jest znane od wielu lat. W ostatnich kilkunastu latach zwrócono uwagę na fakt, że podobne korzystne efekty wspomaganie leczenia wysiłkiem fizycznym można uzyskać w chorobach neurodegeneracyjnych. Koncepcja ta w przypadku chorób neurodegeneracyjnych stała się szczególnie atrakcyjna po odkryciach neurogenezy de novo w mózgu pod wpływem wysiłku fizycznego oraz faktu, że trening wytrzymałościowy powoduje, podobnie jak w innych tkankach, zmiany adaptacyjne w tej tkance. W swojej dysertacji mgr Ewa Żeligowska podjęła badania dotyczące wpływu treningu interwałowego (jego ewentualnej protekcyjnej

roli) na stan mięśni szkieletowych w idiopatycznej postaci PD. Podjęcie tego zagadnienia było zasadne, ponieważ w piśmiennictwie nie przedstawiono danych wskazujących, czy trening fizyczny wpływa na fizjologiczny stan mięśni szkieletowych. Do oceny ich stanu Doktorantka wykorzystwała dwie metody EMG oraz miometrię, które pozwalają na obiektywną ocenę zmian w zakresie właściwości bioelektrycznych i mechanicznych mięśni u pacjentów z PD.

### ***Formalna struktura pracy***

Manuskrypt, który otrzymałam do oceny liczy 93 stron, w którym Autorka przedstawiła wyniki swoich badań wykonanych w Katedrze Kinezylogii, Wydziału Fizjoterapii AWF we Wrocławiu. Praca podzielona jest na następujące rozdziały: 1) Streszczenie (wersja polskojęzyczna - 3 strony, wersja angielskojęzyczna - 3 strony), 2) Wstęp (18 stron), 3) Cel pracy, 4) hipotezy (1 strona), 5) Osoby badane i metody badawcze (14 stron), 6) Wyniki (12 stron), 7) Dyskusja (20 stron), Wnioski (1 strona), 8) Piśmiennictwo (13 stron, 140 pozycji). Praca zawiera 13 rycin, i 9 tabel. Rozprawa ma zatem klasyczny układ dla tego typu opracowań.

### ***Wstęp***

Autorka w zarysie omawia 1) etiologie i patogenezę choroby Parkinsona 2) symptomy w tym sztywność parkinsonowską i wzmożoną sztywność mięśniową, 3) metody klinicznej oceny chorych z PD 4) zastosowanie elektromiografii (EMG) jako obiektywnej metody oceny właściwości bioelektrycznych mięśni szkieletowych pacjentów z PD, 5) zastosowanie miometrii w ocenie spoczynkowej sztywności mięśniowej u pacjentów z PD, 6) metody terapii farmakologicznej i terapii ruchowej. Układ podrozdziałów jest logiczny i podporządkowany przedstawionemu celowi badań. Należy podkreślić, że Autorka we wstępie zapoznaje czytelnika z stanem wiedzy na temat etiologii, objawów klinicznych (szczególnie sztywności parkinsonowskiej) i leczenia PD oraz przybliży metody jakie wykorzystwała w swoich badania. Wstęp jest przekonującym uzasadnieniem dla podjętych celów badań. Z obszernej literatury światowej dotyczącej choroby Parkinsona. Autorka właściwie dokonała selekcji literatury związanej z przedmiotem badań, w większości opierając się na piśmiennictwie angielskojęzycznym z ostatnich lat. Ta część pracy świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym Kandydatki do podjętych badań.

## **Cel**

Autorka precyzyjnie sformułowała cel pracy, którym było określenie wpływu treningu interwałowego na cykloergometrze rowerowym na właściwości bioelektryczne (EMG) i mechaniczne (miometria) mięśni zginających (zginaczy) kończyny górnej w stawie łokciowym i mięśnia prostującego (prostownika) kończynę górną w tym stawie oraz sztywność parkinsonowską u pacjentów z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona. Cel badań skonkretyzowano poprzez sformułowanie czterech hipotez badawczych.

## **Część doświadczalna**

Materiał i metody badawcze zostały dobrane poprawnie do zrealizowania celu badań. Autorka wykonała badania na 23 pacjentach ze zdiagnozowaną idiopatyczną postacią choroby Parkinsona (10 mężczyznach i 13 kobietach), których poddano randomizacji na grupę nietrenującą (kontrolną n=11) i trenującą (podaną treningowi, n=12). Pacjenci z grupy badanej (trenującej) zostali poddani 24 treningowym sesjom na cykloergometrze rowerowym (3 razy w tygodniu przez 8 tygodni). Każda sesja składała się z 10-minutowej rozgrzewki, 40 minutowego wysiłku interwałowego w formie ośmiu 5 min. serii, składających się: 1) z fazy 3 minutowego szybkiego pedałowania (60-90 obrotów/min lub o 30% szybciej od preferowanego z utrzymaniem wyznaczonego tętna treningowego, 2) fazy 2-minutowego wolnego pedałowania w tempie wybranym przez badanego oraz 3) 10 minutowego swobodnego pedałowania w celu powrotu tętna do wartości spoczynkowej. Procentowe obciążenie wysiłkiem wzrastało progresywnie od poziomu 60% do 75 % intensywności maksymalnej. Osoby z grupy kontrolnej nie uczestniczyły w żadnym treningu.

Obie grupy eksperymentalna i kontrola uczestniczyły w dwóch sesjach pomiarowych przed i po 8-tygodniowym okresie treningowym. W sesjach pomiarowych przeprowadzono badania neurologiczne (przy pomocy oceny skali UPDRS i H-Y), elektromiograficzne (EMG) i biomechaniczne (miometrii). Badania były prowadzone w fazie OFF czyli około 12 godzin po spożyciu L-DOPA. Badaniu EMG i miometrii były poddane mięśnie obu kończyn górnych, a w pracy przedstawiono wyniki mięśni tylko kończyny górnej zajętej.

Autorka szczegółowo scharakteryzowała badanych umieszczając dane w tab. 1 i 2, dokonała bardzo starannego doboru pacjentów pod względem antropometrycznym i zaawansowania choroby do grupy kontrolnej i badanej. Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo szczegółowy opis sposób doboru następujących zmiennych: obciążenia wysiłkowego i oraz tempa pedałowania w czasie całego procesu treningowego. Moim zdaniem należy uznać, że ten fragmentem jest bardzo wartościowym opisem zastosowanego treningu

interwałowego u pacjentów z PD, który mógłby być wykorzystywany jako protokół do zastosowania przez fizjoterapeutów w procesie wspomagania leczenia pacjentów z PD.

Analiza statystyczna wyników została przeprowadzona prawidłowo przy użyciu adekwatnych testów analizy statystycznej. Autorka uzyskała zgodę Senackiej Komisji Bioetyki ds. badań naukowych przy AWF we Wrocławiu na przeprowadzenie omawianych badań i uzyskała zgodę pacjentów na uczestnictwo w badaniach.

### ***Wyniki***

Doktorantka opisuje swoje wyniki kolejno zgodnie z postawionymi celami szczegółowymi. Otrzymane wyniki opisała zrozumiale i przedstawiła w formie 13 rycin, 9 tabel. Czytelnik otrzymuje jasny obraz poszczególnych fragmentów badań ze względu na ich podział na podrozdziały.

### ***Dyskusja***

Uzyskane wyniki Autorka skomentowała w oparciu o najnowsze obserwacje opublikowane w anglojęzycznym piśmiennictwie światowym. Podkreślić chciałabym fakt umieszczenia w spisie cytowanych publikacji 140 pozycji. W większości są to najnowsze oryginalne prace eksperymentalne o zasięgu światowym. Na początku dyskusji, analizuje wpływ różnego rodzaju treningu na molekularne procesy zachodzące w ośrodkowym systemie nerwowym u pacjentów z PD i w modelach zwierzęcych parkinsonizmu. Przedstawione dane w tym fragmencie (Rozdz. V.1 i V.2) są próbą znalezienia podłoża w OUN dla zaobserwowanych zmian sztywności parkinsonowskiej i właściwości bioelektrycznych mięśni u pacjentów poddanych procesowi treningowemu na cykloergometrze.

Autorka omawia zmiany poszczególnych zmiennych uzyskanych w eksperymencie zgodnie z postawionymi hipotezami badawczymi. Kończy dyskusję ogólnym podsumowaniem uzyskanych wyników formułując 4 wnioski. Do najważniejszych wniosków wynikających z podjętych badań zaliczyłabym: 1) wykazanie, że ośmioletniowy, interwałowy trening na cykloergometrze rowerowym spowodował zmniejszenie częstotliwości i sztywności mięśnia dwugłowego ramienia, oraz 2) stwierdzenie, że zastosowany cykl treningowy obniżał sztywność parkinsonowską ocenianą za pomocą skali UPDRS u pacjentów z grupy trenowanej. Ten rozdział jest dobrze opracowany i świadczy o właściwej interpretacji uzyskanych wyników przez Doktoranta.

### ***Uwagi krytyczne***

W pracy pojawiają się drobne błędy edytorskie np. w tabeli nr 1 i 2 wartość SD dla skali H-Y, przejęzyczenia oraz słowa z tzw. żargonu naukowego, na co zwróciłam Autorce uwagę w czasie bezpośredniej rozmowy. Wyrażam nadzieję, że zostaną poprawione przy publikowaniu wyników. Ponadto, wybór do pomiarów EMG i miometrii mięśni mogłyby być opisane z większą dokładnością.

Prosiłabym także o skomentowanie przez Doktorantkę podczas obrony następujących kwestii:

- 1) Autorka dokonała pomiaru EMG i miometrii mięśni obu kończyn a przedstawiła wyniki tylko mięśni kończyny zajętej, nie wyjaśniając dlaczego nie przedstawiła wyniki z drugiej kończyny? Jak się różniły od wyników kończyny zajętej? U część pacjentów występowało już obustronne zajęcie co wskazuje ocena stanu zaawansowania choroby przy pomocy skali H-Y (2 lub < 2).
- 2) Obciążenie obliczano korzystając z wzoru Karvonena. Jest to metoda pośrednia. Czy istnieją dane w piśmiennictwie, które pozwoliły by oszacować ewentualne różnice między tą wyliczaną wartością, a wartością, która zostałaby uzyskana w pomiarze bezpośrednim tej zmiennej?

### ***Uwagi końcowe***

Zapoznałam się z pracą z wielkim zainteresowaniem. Uważam, że rozprawa doktorska w pełni spełnia wymagania merytoryczne jakie stawia się tego typu opracowaniom i dotyczy nowatorskich zagadnień badawczych. Rozprawa doktorska ponadto spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.). Kilka powyższych uwag krytycznych w najmniejszym stopniu nie wpływa na moją wspomnianą wysoką ocenę pracy doktorskiej mgr Ewy Żeligowskiej. Przytoczone powyżej uwagi mają na celu zwrócenie uwagi Doktoranta na pełniejszą interpretację wyników przy ich publikacji w przyszłości.

Dlatego z prawdziwą przyjemnością wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego autorkę tej pracy, Panią mgr Ewy Żeligowskiej.

Ze względu na oryginalność badań wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Fizjoterapii Wychowania Fizycznego AWF we Wrocławiu o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

