



Gdańsk 17.02.2025

Prof. dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Bęldzińska

Klinika Neurologii Rozwojowej

Katedra Neurologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Aleksandry Bieniaszewskiej
pt. „Prospektywna analiza zmian funkcji motoryki małej i dużej oraz
postawy ciała u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni”**

Przedstawiona mi do recenzji praca pt. „Prospektywna analiza zmian funkcji motoryki małej i dużej oraz postawy ciała u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni” została przygotowana pod kierownictwem promotora Pani Dr hab. n. o kf. Ewy Gajewskiej, pracującej w Katedrze i Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Głównym celem rozprawy jest prospektywna analiza zmian motoryki małej i dużej oraz postawy ciała u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Praca realizowana jest na podstawie cyklu publikacji, w której skład wchodzi dwie publikacje poglądowe i trzy prace oryginalne o łącznej punktacji punktacji Impact Factor **11,7** i mające **365 punktów** Ministerstwa Edukacji i Nauki.

W skład cyklu wchodzi trzy prace oryginalne:

- Bieniaszewska Aleksandra, Sobieska Magdalena, Gajewska Ewa. Prospective Analysis of Functional and Structural Changes in Patients with Spinal Muscular

Atrophy — A Pilot Study. *Biomedicines* 2022, 10, 3187. DOI: 10.3390/biomedicines10123187 (Impact Factor: 4,7; punktacja MEiN: 100)

- Bieniaszewska Aleksandra, Sobieska Magdalena, Steinborn Barbara, Gajewska Ewa. Examination of Upper Limb Function and the Relationship with Gross Motor Functional and Structural Parameters in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Biomedicines* 2023, 11, 1005. DOI: 10.3390/biomedicines11041005 (Impact Factor: 3,9; punktacja MEiN: 100)

- Bieniaszewska Aleksandra, Sobieska Magdalena, Gajewska Ewa. Functional and Structural Changes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated in Poland during 12-Month Follow-Up: A Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 4232. DOI: 10.3390/jcm13144232 (Impact Factor: 3,000 Publikacja MEiN: 140)

Oraz 2 prace poglądowe:

- Włodarczyk (Bieniaszewska) Aleksandra, Gajewska Ewa. „Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni” *Neurologia Dziecięca* 2019, 56, 23-26. DOI: 10.20966/chn.2019.56.437).

- Bieniaszewska Aleksandra, Gajewska Ewa History review of spinal muscular atrophy. *Aktualności Neurologiczne* 2022, 1, 32 38. DOI: 10.15557/AN.2022.0005)

W ostatnich latach zaobserwowano znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Od września 2023 roku trzy nowoczesne terapie – Spinraza (Nusinersen), Zolgensma (Onasemnogen abeparwovek) i Evrysdi (Risdiplam), zostały objęte w Polsce pełną refundacją. Ponadto wraz z końcem 2022 roku we wszystkich województwach wprowadzone zostały badania przesiewowe w kierunku SMA. Leczenie spowodowało, że pacjenci zaczęli osiągać kolejne kamienie milowe, co we wcześniej poznanym, nieleczonym obrazie klinicznym nie było możliwe. W oparciu o te wyniki i zmieniający się obraz kliniczny stworzono nową klasyfikację choroby bazującą na poziomie funkcjonalnym dziecka, dzielącą pacjentów na niesiedzących, siedzących i chodzących.

W Polsce i na świecie poza pacjentami ze screeningu, terapią objęte są osoby, które chorowały na SMA na długo przed wprowadzeniem leczenia. Skutki nieleczzonego przebiegu choroby, w tym osłabienie i stopniowy zanik mięśni, doprowadziły do długofalowych powikłań. Szczególnie interesującym zagadnieniem stało się to, jak zastosowanie leczenia wpłynęło na powstałe już wcześniej zaburzenia w obrębie motoryki dużej, małej oraz postawy ciała. To właśnie

długofalowa obserwacja grupy tych „przejściowych” pacjentów, stanowi przedmiot niniejszych badań.

Badanie polegało na prospektywnej analizie pacjentów. Chorzy oceniani byli na początku obserwacji oraz po 5 i 12 miesiącach. Do badania zrekrutowano 44 pacjentów z Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kryterium włączenia stanowiły genetycznie potwierdzona diagnoza rdzeniowego zaniku mięśni oraz świadoma zgoda pacjenta. Kryterium wyłączenia – inne choroby genetyczne lub metaboliczne wpływające na funkcje motoryczne dziecka, diagnoza w oparciu o screening oraz brak świadomej zgody. Uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy: niesiedzący, siedzący i chodzący w zależności od prezentowanego przez nich poziomu motorycznego.

Podczas badania dokonywano oceny motoryki dużej i małej oraz postawy ciała. Motorykę dużą (parametry funkcjonalne) oceniano w przy użyciu skali

Children's Hospital of Philadelphia Infant Test CHOP-INTEND (dla pacjentów niesiedzących) oraz Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE) (dla pacjentów siedzących i chodzących). Funkcję ręki sprawdzano u pacjentów siedzących i chodzących za pomocą skali The Revised Upper Limb Module (RULM). Analiza postawy ciała (parametry strukturalne) obejmowała ocenę zakresów ruchomości i pozycji neutralnych kończyn górnych i dolnych oraz ocenę parametrów w obrębie tułowia.

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu łączy ciąg przyczynowo-skutkowy. Pierwsza praca pogładowa (*Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni*) miała na celu wyselekcjonowanie narzędzi diagnostycznych służących do oceny funkcjonalnej pacjentów z SMA. Wybrano skalę CHOP-INTEND, HFMSE oraz RULM. Druga praca pogładowa (*History review of spinal muscular atrophy*) dała podstawę do wyznaczenia hipotezy badawczej, sprawdzającej jak wprowadzenie nowoczesnych terapii wpłynęło na zmiany strukturalne i funkcjonalne w nowopoznanym obrazie klinicznym leczonego SMA. W ramach badań własnych skupiono się na szukaniu głównych obszarów ulegających poprawie bądź pogorszeniu w obrębie motoryki dużej, małej oraz postawy ciała, co z klinicznego punktu widzenia byłoby istotne dla

dostosowania właściwego programu terapeutycznego. Spośród trzech prac oryginalnych dwie dotyczyły motoryki dużej i postawy ciała. Osobno analizowano zmiany w dwóch punktach czasowych – po pięciu oraz dwunastu miesiącach (publikacja *Prospective analysis of functional and structural changes in patients with spinal muscular atrophy* oraz *Functional and structural changes in patients with spinal muscular atrophy treated in Poland during 12-month follow-up: a prospective cohort study*) w celu sprawdzenia zmian krótko i długoterminowych. W obu pracach pacjenci wykazali poprawę funkcjonalną. Ponadto zauważono, że zmiany strukturalne negatywnie rzutują na funkcje motoryki dużej, co może sugerować, że skoncentrowanie terapii na zapobieganiu postępowaniu tych zmian może skutkować wyższym postępem funkcjonalnym lub brakiem jego pogorszenia.

Niezależnie analizowano funkcję kończyny górnej oraz jej związek ze zmianami motoryki dużej oraz parametrami strukturalnymi (*Examination of upper limb function and the relationship with gross motor functional and structural parameters in patients with spinal muscular atrophy*). W tym przypadku najważniejszą obserwacją było to, że w obrębie motoryki małej wykazano większą poprawę niż motoryki dużej. Może to sugerować, że u pacjentów siedzących – bo to ich dotyczyło głównie badanie, występuje wyższa konieczność ciągłego używania kończyn górnych do codziennej lokomocji i tym samym funkcja ta pozostaje na tym samym poziomie bądź nawet ulega poprawie.

Niniejszy cykl publikacji wskazuje na to, że pogorszenie zmian strukturalnych występuje głównie w obrębie stawów biodrowych i kolanowych i to one mają największy wpływ na zmiany funkcji motoryki dużej. Nowoczesna terapia ma istotny wpływ na przebieg zmian, co było widoczne w badanej grupie. Daje to duże nadzieje na dalsze perspektywy pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, uzyskujących aktualnie diagnozę przy pomocy badań przesiewowych i otrzymujących leczenie już w pierwszych, bezobjawowych tygodniach choroby. W przyszłości to zmiany w obrębie tej grupy będą rzutowały na kolejny, jeszcze nie do końca poznany obraz kliniczny tej choroby. Ważną informacją płynącą z prowadzonych badań jest fakt, iż nie potwierdzono różnic funkcjonalnych i strukturalnych u leczonych pacjentów z SMA związanych z rodzajem stosowanej terapii oraz różnic związanych z liczbą kopii SMN2 – wymagałoby to jednak odrębnej analizy dotyczący wszystkich leczonych pacjentów- może taka praca mogłaby się pojawić. Istnieją w cyklu publikacji pewne

nieścistości z liczebnością grup – w badaniu pilotażowym autorka prezentuje grupę 40 pacjentów z czego niesiedzących N=12 i siedzących N=25 - 12 ocenia w skali Chop-Intend a 28 w skali Hammersmith rozumiem że jest to błąd edytorski (czy może 3 pacjentów nie ukończyło badania?)

Ze względu na to że wszystkie prace były już poddawane recenzji przed opublikowaniem w czasopiśmie naukowych nie zgłaszam innych uwag do prezentowanej pracy.

Oceniając dodatkowo działalność naukową Doktorantki należy wspomnieć, iż mgr Aleksandra Bieniaszewska jest dodatkowo współautorką dwóch rozdziałów „Diagnostyka fizjoterapeutyczna mózgowego porażenia dziecięcego- rola fizjoterapeuty” i „Usprawnianie w mózgowym porażeniu dziecięcym” w książce pt. Mózgowe porażenie dziecięce w praktyce pediatry i lekarza rodzinnego wydanej w 2024 roku. We wrześniu 2024 mgr Aleksandra Bieniaszewska została laureatem konkursu „Grant Naukowy 2024” organizowanego przez Krajową Izbę Fizjoterapeutów .

Wniosek końcowy

Rozprawę doktorską mgr Aleksandry Bieniaszewskiej oceniam bardzo wysoko analiza zagadnień objętych tematem pracy doktorskiej została przeprowadzona bardzo starannie, z dużym nakładem pracy.

W opiniowanej rozprawie doktorskiej mgr Aleksandra Bieniaszewska wykazała się szeroką wiedzą i znajomością podejmowanej problematyki. W prezentowanej pracy wiedzę tę w sposób twórczy rozwinęła uzyskując wyniki ważne zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia. Wykazała się również umiejętnością organizowania i samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Poziom naukowy przedstawionej pracy jest bardzo wysoki.. Uważam że praca mgr Aleksandry Bieniaszewskiej stanowi duży wkład w opiekę nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni. Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Bieniaszewskiej spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2018 poz. 1668) i w związku z powyższym przedkładam Radzie Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioszek o dopuszczenie mgr Aleksandry

Bieniaszewskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o zdrowiu. Jednocześnie ze względu na spełnienie kryterium punktu 9 regulaminu postępowania w sprawie nadania stopnia doktora (warunkiem wyróżnienia jest opublikowanie części wyników rozprawy w formie prac oryginalnych w recenzowanych czasopismach naukowych , co najmniej jednej z IF i za 140 punktów lub co najmniej dwóch prac z IF i za 100 punktów każda) wnioskuję o **wyróżnienie** pracy doktorskiej mgr Aleksandry Bieniaszewskiej.



Maria Mazurkiewicz-Bęldzińska