

dr hab. Ida Laudańska-Krzemińska, prof. AWF
Zakład Nauk o Aktywności Fizycznej i Promocji Zdrowia
Wydział Nauk o Kulturze Fizycznej
Akademia Wychowania Fizycznego
im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu

Poznań, 14.02.2025

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu mgr Aleksandry Bieniaszewskiej
pt. *Prospektywna analiza zmian funkcji motoryki małej i dużej oraz postawy ciała
u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni*
przygotowanej pod opieką Promotorki dr hab. Ewy Gajewskiej
w Uniwersytecie Medycznych im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *Spinal Muscular Atrophy*) to ciężka, postępująca choroba neurodegeneracyjna o podłożu genetycznym, charakteryzująca się degeneracją neuronów ruchowych rdzenia kręgowego, co prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni. Jest to jedna z najczęstszych chorób rzadkich o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, spowodowana mutacjami w genie SMN1 (ang. *Survival Motor Neuron 1*), który koduje białko niezbędne do przeżycia neuronów ruchowych. W ostatnich latach nastąpił przełom w terapii SMA, dzięki opracowaniu terapii genowych. W zależności od typu SMA choroba wpływa na zdolności motoryczne pacjentów w różnym stopniu, prowadząc do zaburzeń zarówno w zakresie motoryki dużej, jak i małej oraz deformacji postawy ciała. Z perspektywy fizjoterapii kluczowe jest wczesne rozpoznanie deficytów ruchowych i wdrożenie indywidualnie dostosowanej terapii wspomagającej.

Motoryka duża u pacjentów z SMA jest szczególnie upośledzona w wyniku osłabienia mięśni proksymalnych, co prowadzi do trudności w utrzymaniu pozycji siedzącej, stania oraz chodu. Postępująca hipotonia mięśniowa sprzyja rozwojowi deformacji ortopedycznych, takich jak skolioza, przykurcze stawowe i zwłknięcia bioder, co znacząco ogranicza samodzielność pacjentów. Motoryka mała również ulega osłabieniu, co objawia się trudnościami w precyzyjnych ruchach rąk, utrudniając codzienne czynności, takie jak chwytanie przedmiotów, pisanie czy obsługa urządzeń elektronicznych.

Ocena postawy ciała pacjentów z SMA ma kluczowe znaczenie w monitorowaniu progresji choroby i doborze strategii terapeutycznych. Zaburzenia równowagi, kompensacyjne wzorce ruchowe oraz osłabienie stabilizatorów tułowia wymagają kompleksowego podejścia fizjoterapeutycznego, obejmującego terapię manualną,

ćwiczenia wzmacniające i techniki wspomagające, takie jak ortezy czy gorsety ortopedyczne.

Obszar badań nad SMA nieustannie się rozwija, obejmując zarówno mechanizmy patofizjologiczne, jak i strategie terapeutyczne. Dalsze badania nad farmakoterapią, terapią komórkową oraz metodami edycji genowej mogą w przyszłości zrewolucjonizować leczenie tej choroby, jednak kluczowym wyzwaniem pozostaje zrozumienie długofalowych skutków obecnych interwencji oraz indywidualizacja terapii w zależności od fenotypu i wieku pacjentów.

Pomimo rozwoju terapii farmakologicznych, fizjoterapia pozostaje nieodzownym elementem leczenia pacjentów z SMA, wspierając ich funkcjonowanie oraz spowalniając skutki choroby. Dalsze badania nad mechanizmami wpływającymi na motorykę oraz rozwój narzędzi oceny funkcjonalnej są niezbędne do optymalizacji strategii terapeutycznych i poprawy jakości życia pacjentów. Stąd też podjęty problem badawczy wychodzi naprzeciw ogromnym potrzebom i oczekiwaniom zarówno naukowym jak i aplikacyjnym a jego wybór uważam za trafny i aktualny.

Ocena formalna pracy

Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Bieniaszewskiej składa się z cyklu pięciu publikacji stanowiących spójną całość. Dwie pierwsze publikacje mają charakter przeglądów literatury, w których Doktorantka charakteryzuje metody oceny stanu funkcjonalnego i strukturalnego pacjentów z SMA oraz analizuje odkrycia dotyczące samej choroby – jej naturalnego przebiegu i etiologii oraz ewolucję w sposobach leczenia. Trzy pozostałe są opracowaniami oryginalnymi. Łączny wskaźnik oddziaływania (IF) wynosi **11,700** przy łącznej liczbie punktów **MNiSW wynoszącym 365**.

Cykl publikacji tworzą kolejno:

- 1) **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
- 2) **Bieniaszewska Aleksandra**, Gajewska Ewa. History review of spinal muscular atrophy. *Aktualności Neurologiczne* 2022, 1, 32-38. DOI: 10.15557/AN.2022.0005
- 3) **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
- 4) **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.

- 5) **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.

Pani mgr Aleksandra Bieniaszewska jest pierwszą autorką wszystkich artykułów cyklu, a jej wkład w ich opracowanie, zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami współautorów, był wiodący.

W dostarczonym do recenzji Autoreferacie zawarto prezentację przedmiotu badań, cel rozprawy, omówienie wchodzących w cykl prac oraz wnioski. Znajduje się w nim także prezentacja sylwetki Doktorantki z jej dotychczasową aktywnością naukową. Ponadto znajdują się w nim spis bibliografii, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów, orzeczenie Komisji Bioetycznej oraz kopie artykułów wchodzących w skład cyklu publikacji.

Autoreferat napisany jest poprawnym i starannym językiem. Nie do końca odpowiadają mi sformułowania w spisie treści takie jak *Wykaz publikacji wchodzących w cykl* czy *Przedmiot badań i komentarz*. Moim zdaniem poprawniej brzmi: „wchodzących w skład cyklu” oraz „przedmiot badań i jego komentarz” lub jakieś inne doprecyzowanie. Uważam także, że bardziej prawidłowym określeniem w badaniach dotyczących ludzi jest *grupa badanych* a nie *materiał badawczy*. Generalnie błędy stylistyczne pojawiają się rzadko (np. str. 8, 10, 11, 12, 16). Podsumowując, zarówno **układ pracy** jak i zawartość pod względem **formalno-językowym** nie budzi zastrzeżeń.

Ocena merytoryczna pracy

Zaproponowany przez Doktorantkę **tytuł** rozprawy w mojej ocenie jest jasny, precyzyjny i jednoznacznie wskazuje podjęty problem badawczy. Magister Aleksandra Bieniaszewska we **wstępie** przygotowanego Autoreferatu zwięźle scharakteryzowała obszar badań. Szczegółowe uzasadnienia odnajdujemy w poszczególnych publikacjach cyklu. Następnie Doktorantka scharakteryzowała **grupę badanych** wskazując proces rekrutacyjny, kryteria włączenia i wyłączenia oraz wykluczenia, które pojawiły się w trakcie jej badania podłużnego. Do badań zakwalifikowano 44 osoby, ostatecznie w końcowej analizie uwzględniono 34 chorych, w tym 4 niesiedzących, 23 siedzących i 4 chodzących. Nie do końca te dane są zbieżne z informacjami zawartymi w poszczególnych artykułach, gdzie liczba badanych chorych oscylowała od 40 do 25. Następnie zaprezentowano szczegółowy opis metod oceny motoryki małej i dużej oraz postawy ciała u pacjentów z SMA wykorzystanych w prezentowanej rozprawie doktorskiej. Wybrane narzędzia to zwalidowane skale dedykowane badanej grupie chorych i ich wybór jest w pełni uzasadniony. Zaproponowany proces badawczy

wskazuje, że Doktorantka sprawnie porusza się w analizowanym problemie badawczym i posiada ku temu niezbędne kompetencje analityczne.

Doktorantka jako **cel główny** rozprawy wskazała *prospektywną analizę zmian motoryki małej i dużej oraz postawy ciała u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni*. Tak postawiony cel główny nie budzi wątpliwości i uznaję za prawidłowy.

Następnie Doktorantka sformułowała **cztery tezy** dla rozprawy doktorskiej, które moim zdaniem można było także nazwać celami szczegółowymi, gdyż sformułowaniu „tezy” bliżej do „hipotezy”, których Doktorantka w swojej pracy nie sformułowała:

- *przedstawienie analizy piśmiennictwa na temat metod diagnostycznych wykorzystywanych w pracy z pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni;*
- *opracowanie rysu historycznego prezentującego naturalny przebieg choroby;*
- *prospektywna analiza zmian motoryki małej i dużej oraz postawy ciała u pacjentów z SMA leczonych obecnie stosowanymi preparatami w dwóch przedziałach czasowych – po 5 i po 12 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji;*
- *ocena zmian motoryki małej zachodzącej u siedzących i chodzących pacjentów z SMA.*

Moim zdaniem bardziej precyzyjnym dla celu drugiego (biorąc pod uwagę analizę przeglądu, który go realizuje) byłoby sformułowanie np. „opracowanie rysu historycznego (historycznego przeglądu) odkryć dotyczących przebiegu choroby i metod leczenia”. Cele (tezy) trzeci i czwarty są oczywiście najbardziej interesujące naukowo. Jednakże analiza zaprezentowanego w Autoreferacie materiału nie pozwala w moim odczuciu na realizację tak postawionego celu czwartego, i nie znajduje on odzwierciedlenia w prezentowanych pracach, gdyż sugeruje, że zostaną porównani pacjenci chodzący i siedzący, lub że nie będzie to analiza prospektywna, w przeciwieństwie do celu trzeciego. Stąd wnioskuję o jego rewizję, by precyzyjnie określić cel realizowany w pracy czwartej.

W kolejnych częściach Autoreferatu, Doktorantka prezentuje syntetyczny **opis wyników** z poszczególnych artykułów wchodzących w skład cyklu. Wybór najważniejszych aspektów i skondensowana prezentacja głównych celów i osiągnięć zawartych w poszczególnych publikacjach zostały poczynione przez Doktorantkę w sposób odpowiedni i przemyślany, dowodząc jej dojrzałości naukowej. Ciekawym rozdziałem jest także **Analiza ciągu przyczynowo-skutkowego cyklu przewodu doktorskiego**, gdzie Doktorantka spójnie nakreśla swój tok pracy nad problemem badawczym, ponownie wskazując na przemyślany i uzasadniony proces jego realizacji. Z racji roli recenzenta, gdybym miała wskazać elementy do ewentualnego uzupełnienia, to zasugerowałabym zaprezentowanie ogólnej dyskusji całości zebranych wyników prezentowanej rozprawy w odrębnym podrozdziale, niejako pokazując całościowe, krytyczne spojrzenie na przeprowadzony proces badawczy.

Pierwsza zaprezentowana **publikacja**, *Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni*, realizuje pierwszy zaproponowany cel dysertacji doktorskiej, i jak sama Doktorantka wskazała była podstawą do wyboru narzędzi badawczych w realizowanych badaniach własnych. W pracy zaprezentowano przegląd dostępnych narzędzi dokładnie je charakteryzując wskazując także ograniczenia. Interesuje mnie, dlaczego w pracy przeglądowej w opisie nie uwzględniono SMA typu 0, z czego wynikało jego pominięcie? Proszę także o wyjaśnienie, czy w literaturze przedmiotu nie ma testów dedykowanych pacjentom z SMA typ 4?

Druga praca *History review of spinal muscular atrophy* realizuje drugi cel badawczy dysertacji. Dokonano w niej historycznej analizy odkryć dotyczących samej choroby – jej naturalnego przebiegu i etiologii oraz ewolucji w sposobach leczenia, które determinowały rokowania i postępowanie wspomagające np. dotyczące działań fizjoterapeutycznych. Jak sama Doktorantka podkreśliła w swoim Autoreferacie, analiza ta stała się punktem wyjścia dla sformułowania problemu badawczego dotyczącego obserwacji zmian w zakresie badanych parametrów, istotnych dla pracy fizjoterapeutycznej.

Trzecia praca *Prospective Analysis of Functional and Structural Changes in Patients with Spinal Muscular Atrophy — A Pilot Study* realizuje trzeci cel badawczy. To niejako pierwsza praca oryginalna, którą Doktorantka rozpoczyna analizę wskazanego problemu badawczego. Celem pracy była prospektywna analiza zmian funkcji motorycznych oraz parametrów strukturalnych u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, poddawanych leczeniu farmakologicznemu i fizjoterapii. Grupa badanych w Autoreferacie się nie zgadza (siedzących n=25, podczas gdy w artykule jest n=28), rozumiem, że to pomyłka. Jak wskazuje Doktorantka w przytoczonej pracy, to jedna z pierwszych prac poszukująca związków funkcji motorycznych i parametrów strukturalnych w przebiegu choroby, której wyniki z perspektywy pracy fizjoterapeutycznej mogą okazać się niezwykle inspirujące. I jak wnioskujemy z podsumowania badań – tak było. Wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia doprowadziło do zmiany obrazu klinicznego choroby. Jak wskazują wyniki badań przedstawionych w recenzowanej pracy, Autorzy rekomendują nie tylko ocenę funkcjonalną pacjentów, lecz także pogłębioną analizę strukturalną. Takie podejście umożliwia lepsze dostosowanie strategii fizjoterapeutycznych oraz skuteczniejsze monitorowanie progresji choroby. To ważna z perspektywy terapii pacjentów z SMA rekomendacja.

Czwarta praca *Examination of Upper Limb Function and the Relationship with Gross Motor Functional and Structural Parameters in Patients with Spinal Muscular Atrophy* domyślam się, że realizuje czwarty cel, choć w mojej ocenie nie jest to takie oczywiste, lecz do tego wątku wrócę pod koniec recenzji. To druga praca oryginalna, w której badano funkcje kończyny górnej u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni oraz jej

związek z motoryką dużą oraz parametrami strukturalnymi u 25 pacjentów z SMA typu 2. Dwunastomiesięczna obserwacja pacjentów siedzących i chodzących wykazała większą poprawę funkcji kończyny górnej niż ogólnej motoryki dużej oraz potwierdziła, że utrzymujące się zmiany strukturalne miały negatywny wpływ zarówno na funkcje motoryki małej jak i dużej u pacjentów z SMA.

Ostatnia praca *Functional and Structural Changes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated in Poland during 12-Month Follow-Up: A Prospective Cohort Study* podejmuje także trzeci cel rozprawy i jest kontynuacją pracy trzeciej, analizuje długoterminowe zmiany badanych parametrów (ocena po 12-miesiącach). W trakcie 12-miesięcznej oceny nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian strukturalnych. Większość pacjentów wykazała jednak poprawę funkcji motorycznych, co może sugerować, że nowoczesna terapia skutecznie zahamowała postępujące osłabienie siły mięśniowej, przyczyniając się do utrzymania, a nawet poprawy poziomu funkcjonalnego. Jak Doktorantka słusznie podkreśla w pracy, brak zmian w poszczególnych pozycjach skali oceny nie zawsze oznacza brak postępu, lecz może wynikać z osiągnięcia maksymalnego wyniku już na etapie początkowej obserwacji.

Zdaję sobie sprawę, że Doktorantka bada chorych na chorobę rzadką, jednakże, to nie zwalnia nas z trzymania pewnego rygoru dotyczącego próby klinicznej i jej charakterystyk. Nie jest to łatwe w badaniach jednoosrodkowych. Jednakże biorąc pod uwagę całość zebranego materiału, chciałam prosić Doktorantkę o próbę określenia wpływu następujących charakterystyk badanych chorych: intensywność i częstotliwość zajęć fizjoterapeutycznych, czas od diagnozy do podjęcia leczenia, czas od podjęcia leczenia do rozpoczęcia badań będących przedmiotem niniejszej rozprawy. One dość mocno mogą determinować uzyskany progres leczenia i co za tym idzie efekty oceniane w niniejszej pracy. Z jakimi zagrożeniami w opinii Doktorantki mogło się to wiązać i co zrobiono by je zminimalizować w procesie badawczym? Kolejnym zagadnieniem, które wydaje się być interesujące i w mojej ocenie nie wybrzmiało wyraźnie w Autoreferacie, to porównanie 5-miesięcznej i 12-miesięcznej obserwacji pacjentów z SMA leczonych w Polsce. Co z nich wynika, jakie są prognozy i rekomendacje z tych obserwacji płynące, szczególnie w perspektywie pracy fizjoterapeuty? Czy pacjenci poddani ocenie po 12 miesiącach, byli także oceniani po pięciu i można dokonać u nich obserwacji w tym zakresie?

Mgr Aleksandra Bieniaszewska kończy swój Autoreferat prezentacją czterech **wniosków**, które wynikają z przeprowadzonych analiz i są w mojej ocenie trafnym jej podsumowaniem. Uważam jednak, że nie do końca współgrają z postawionymi тезami / celami z części wstępnej (szczególnie dotyczącymi prac oryginalnych). W mojej ocenie warto je dopracować (cele i hipotezy) by rzeczywiście oddawały bardzo ciekawy zakres badań zrealizowany przez Doktorantkę oraz były spójne z zaproponowanymi wnioskami. Ta niespójność pojawiła się także w podsumowaniu pracy drugiej, gdzie

Doktorantka sugeruje, że na jej podstawie, czy w jej wyniku zaproponowała hipotezę badawczą, której następnie nie zaprezentowała, a szkoda.

Wartym podkreślenia jest, że mgr Aleksandra Bieniaszewska jest laureatką konkursu „Grant Naukowy 2024” organizowanego przez Krajową Izbę Fizjoterapeutów otrzymując zewnętrzne finansowanie na działalność naukową w ramach programu Grant Junior. Aktywnie udziela się jako fizjoterapeutka i szkoleniowiec. Miała już okazję zaprezentować się podczas międzynarodowych konferencji naukowych, a jej dorobek naukowy nie ogranicza się do prac prezentowanych w cyklu rozprawy doktorskiej. To dowodzi otwartości Doktorantki na współpracę i nowe wyzwania naukowe w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Podsumowanie i konkluzja końcowa

Przedstawiony do oceny cykl publikacji stanowi oryginalne i wartościowe ujęcie postawionego problemu badawczego. Autorka wykazała się zaawansowaną wiedzą oraz umiejętnościami niezbędnymi do prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Warto również podkreślić, istotne znaczenie pracy w kontekście badań naukowych i zastosowań klinicznych. Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzam, że praca mgr Aleksandry Bieniaszewskiej pt. *Prospektywna analiza zmian funkcji motoryki małej i dużej oraz postawy ciała u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni*, **odpowiada wymaganiom stawianym pracom na stopień doktora** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu, i spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024.0.1571 t.j.). Dlatego wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Aleksandry Bieniaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Ida Laudańska-Krzemińska prof. AWF

