

dr hab. med. Maria Ejma  
adiunkt Katedry i Kliniki Neurologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. **Anny Dołgan** pt.: „Zaburzenia czynności włókien czuciowych w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej”.

Do objawów przewlekłej zapalanej poliradikulopatii demielinizacyjnej (PZPD) obok uszkodzenia neuronu ruchowego, uznawanego za podstawę rozpoznania, należy również upośledzenie czynności włókien czuciowych i wegetatywnych. Pomimo zgłaszanych przez chorych dolegliwości podmiotowych oraz przedmiotowych cech uszkodzenia neuronu czuciowego, neurografia nerwów czuciowych często wykazuje prawidłowy obraz lub prezentuje cechy neuropatii aksonalnej. Jedynie w nielicznych przypadkach możliwa jest rejestracja zwolnienia szybkości przewodzenia w nerwach czuciowych, potwierdzająca demielinizacyjny charakter schorzenia. Obiektywizacja zaburzeń czucia z zastosowaniem klasycznych metod neurograficznych w schorzeniu tym nie jest w pełni możliwa. Uzasadnione zatem jest dążenie do uzyskania większej czułości diagnostycznej i lepszej oceny dysfunkcji włókien czuciowych w różnych postaciach PZPD. Dlatego podjęcie przez Doktorantkę badań wykorzystujących nowoczesne metody neuroelektrofizjologiczne - ilościową metodę pomiaru czucia (QST), ilościową metodę pomiaru wibracji (VT) oraz badanie skórnej odpowiedzi współczulnej, z uwzględnieniem różnych postaci schorzenia oraz stopnia niepełnosprawności chorych, uważam za w pełni uzasadnione i klinicznie trafne.

Z dużym zainteresowaniem zapoznałam się z bardzo obszerną, składającą się z trzynastu podrozdziałów, teoretyczną częścią pracy, w której Doktorantka przedstawiła historię badań nad PZPD oraz aktualny stan wiedzy dotyczący tego schorzenia. Uwzględniła epidemiologię, czynniki predysponujące do rozwoju choroby, jej patogenezę, typowy i nietypowy obraz kliniczny, badania wspomagające rozpoznanie, aktualne kryteria rozpoznania oraz rokowanie w PZPD. Część teoretyczna obejmuje również charakterystykę włókien czuciowych przewodzących bodźce temperaturowe, dotykowe i wibracyjne, nadto

informacje dotyczące badań przewodnictwa czuciowego, ilościowych metod pomiaru czucia QST i wibracji VT oraz badania skórnej odpowiedzi współczulnej. Całość została napisana w sposób prosty i zrozumiały. Szczególnie warto jest podkreślenia jasne omówienie zagadnień patogenezy PZPD oraz molekularnych podstaw przewodnictwa w nerwach obwodowych. Część teoretyczna stanowi istotną wartość poznawczą, poparta jest bogatym, aktualnym piśmiennictwem, obejmującym również obecny, 2013 r.

Założenia i cel pracy zostały przez Autorkę jasno sformułowane. Przedstawiony materiał kliniczny obejmował 45 chorych z ustalonym pewnym rozpoznaniem PZPD (potwierdzonym między innymi badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badaniem przewodnictwa ruchowego w nerwach pośrodkowym, łokciowym, strzałkowym i piszczelowym oraz analizą odpowiedzi F). Grupę kontrolną stanowiło 30 odpowiednio dobranych zdrowych ochotników. W obu grupach wykonano podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne, badanie przewodnictwa czuciowego w nerwach łydkowym i łokciowym, badanie skórnej odpowiedzi współczulnej oraz ocenę czynności włókien A $\delta$  i C oraz włókien A $\beta$  w dermatomie C8 i S1. Ocenę funkcji włókien A $\delta$  i C przeprowadzono oznaczając próg zimna i ciepła oraz próg bólu wywołanego wysoką i niską temperaturą, natomiast ocenę funkcji włókien A $\beta$  – oznaczając próg wibracji. Dodatkowo w oparciu o skale ONLS i zmodyfikowaną skalę Rankina oszacowano stopień niepełnosprawności chorych. Podsumowując, zaprezentowany materiał kliniczny, jak również metodyka badań nie budzą zastrzeżeń. Są odpowiednie do realizacji postawionego celu pracy. Metody statystyczne zostały również odpowiednio dobrane.

Na uznanie zasługuje obszerny i niezwykle starannie opracowany rozdział prezentujący uzyskane wyniki. Widoczny jest ogromny wkład pracy Doktorantki, zwłaszcza, że przeanalizowała Ona szczególnie dużą ilość parametrów liczbowych, odzwierciedlających przeprowadzone badania elektrofizjologiczne. Warta podkreślenia jest liczebność grupy badanej, gdyż w dotychczasowym piśmiennictwie ilościowe badania czucia prowadzono w pojedynczych przypadkach lub jedynie kilkusobowych grupach. Autorka rozpatrywała uzyskane wyniki w zależności od postaci choroby (klasyczna postać ksobno-odsiebna vs postać dystalna DADS), wieku zachorowania, obecności, charakteru i rozległości przedmiotowych zaburzeń czucia, obecności pozytywnych i/lub negatywnych subiektywnych doznań czuciowych, stopnia niepełnosprawności chorych oraz elektrofizjologicznej pewności rozpoznania PZPD (rozpoznanie elektrofizjologicznie pewne, prawdopodobne, możliwe). Ponadto przeprowadziła obliczenia korelacji między wybranymi parametrami

elektrofizjologicznymi. Zadanie, które postawiła przed sobą Doktorantka, ze względu na mnogość danych liczbowych oraz obliczeń, było wyjątkowo trudne, jednak z zadania tego wywiązała się znakomicie. Wśród szczególnie interesujących obserwacji poczynionych przez autorkę można wymienić: zależne od postaci choroby (postać klasyczna vs DADS) różnice progu odczuwania ciepła i bólu wywołanego ciepłem, bardziej nasilone uszkodzenie włókien typu C u chorych o długim czasie trwania PZPD, istnienie większego stopnia niepełnosprawności w skali ONLS w początkowym okresie choroby oraz u osób chorujących szczególnie długo, powyżej 5 lat, mniejszy stopień inwalidztwa kończyny górnej w skali ONLS u osób bez jakichkolwiek zaburzeń czucia, natomiast większy u chorych z zaburzeniami czucia na dłoniach, stopach i podudziach oraz u chorych z negatywnymi subiektywnymi doznaniem czuciowymi, ponadto stwierdzenie, że grupa chorych z większym stopniem niepełnosprawności była starsza i charakteryzowała się późniejszym wiekiem zachorowania.

Omówienie wyników zostało przeprowadzone w sposób zwarty i logiczny. Doktorantka umiejętnie konfrontuje rezultaty własnych wyników z danymi z piśmiennictwa. Swobodnie porusza się w prezentowanej problematyce, co świadczy o jej szerokiej wiedzy na temat przedmiotu badań. Przedstawiła między innymi trudności techniczne oraz różnorodność neurograficzną rejestracji potencjałów czuciowych, zaprezentowała rozbieżności między badaniami elektrofizjologicznymi a histopatologicznymi, dyskutowała prawdopodobne mechanizmy uszkodzenia włókien czuciowych, przytoczyła wyniki badań histologicznych i immunohistochemicznych potwierdzające zajęcie cienkozmielinizowanych włókien nerwowych w PZPD. Uzyskane przez Doktorantkę rezultaty pracy były podstawą do sformułowania czterech wniosków. Wśród nich najważniejszy jest ten, wskazujący iż uszkodzenie włókien czuciowych nerwów obwodowych w PZPD obejmuje zarówno grubozmielinizowane włókna A $\beta$ , jak i cienko- oraz niezmielinizowane włókna A $\delta$  i C. Dotychczas przyjmowano, że u chorych na PZPD uszkodzeniu ulegają głównie włókna grubozmielinizowane. Ważne jest, że w klasycznej postaci choroby Autorka wykazała uszkodzenie polimodalnych włókien C. Chociaż nie stwierdziła związku pomiędzy zmianami czynnościowymi w zakresie cienkich włókien czuciowych a stopniem uszkodzenia czuciowych nerwów obwodowych, ocenianych standardowymi technikami neurograficznymi, poczyniła liczne, interesujące obserwacje potwierdzające heterogenność PZPD.

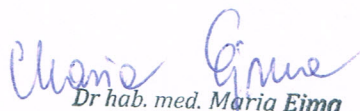
Praca obejmuje 173 strony tekstu, 86 tabel (w tym tabele surowych wyników), 22 kolorowe ryciny, streszczenie oraz obszerne piśmiennictwo. Cytowane w tekście

piśmiennictwo zawiera 287 odpowiednio dobranych pozycji, głównie anglojęzycznych, uporządkowanych w alfabetycznej kolejności. Szatę graficzną prezentowanej dysertacji wykonano wyjątkowo starannie i estetycznie. Tekst zawiera jedynie pojedyncze błędy literowe.

W przygotowaniu pracy do druku proponuję: 1/ zrezygnować z trzykrotnego podania podstawy ustalenia rozpoznania PZPD (strona 43, 52, 141) i umieszczenie tej informacji jedynie w rozdziale „Materiał kliniczny i metodyka badań”, 2/ dołączyć do opisu materiału klinicznego podziału chorych na podgrupy zależne od czasu trwania schorzenia oraz informacji o chorobach towarzyszących PZPD w grupie badanej (obecnie dane te są zawarte w rozdziale „Wyniki”), 3/ umieścić w rozdziale „Wyniki” rozkład liczbowo-procentowy niektórych uzyskanych danych, np. liczby nieprawidłowych potencjałów lub braku potencjału (obecnie dane te są zawarte w rozdziale „Omówienie wyników”).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że założenia przedstawione przez Doktorantkę we wstępnej części pracy zostały w pełni zrealizowane. Badania wykonano rzetelnie, z ogromną skrupulatnością i sumiennością. Uzyskane wyniki są ciekawe i nowatorskie oraz wnoszą dodatkową wiedzę o uszkodzeniu włókien czuciowych w PZPD.

Stwierdzam, że rozprawa lekarza medycyny Anny Dołgan spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom naukowym, będącym podstawą do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
Dr hab. med. Maria Ejma  
specjalista neurolog  
6626022