

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

**Promotor: Dr hab. n. med. Małgorzata Bilińska**

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (PZPD) jest heterogenną jednostką chorobową o podłożu immunologicznym, w której dochodzi do uszkodzenia korzeni nerwowych i nerwów obwodowych, powodując uogólniony, wiotki niedowład kończyn z towarzyszącymi zaburzeniami czucia, niekiedy z zajęciem nerwów czaszkowych. Może rozpoczynać się ostro, podostro lub przewlekłe i cechuje się przewlekłym przebiegiem – powoli postępującym (powyżej 2 miesięcy) lub remisyjno – nawracającym.

Autoimmunologiczny charakter procesu chorobowego, ze zmianami zapalnymi we włóknach nerwowych, powoduje odcinkową demielinizację z remielinizacją, niekiedy współistniejące ze zwyrodnieniem aksonalnym. Badania autopsyjne wykazują, że procesy te są bardziej nasilone w korzeniach przednich niż w tylnych, co może w pewnym stopniu tłumaczyć przewagę objawów ruchowych w obrazie klinicznym oraz mniejszą wartość w kryteriach diagnostycznych PZPD elektrofizjologicznej oceny włókien czuciowych, mimo że kryteria neurofizjologiczne są bardzo ważne i w odniesieniu do włókien ruchowych bardzo szczegółowo ustalone - wydłużenie latencji końcowej, zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji fali F lub jej brak, blok przewodzenia oraz nieprawidłowa dyspersja czasowa.

Z drugiej strony, zaburzenia czucia powierzchownego, występujące powszechnie u chorych z PZPD, w rutynowych badaniach neurograficznych nie zawsze znajdują potwierdzenie, zwłaszcza w aspekcie spodziewanej patologii demielinizacyjnej.

Dlatego podjęcie przez lek. Annę Dołgan tematu **„Zaburzenia czynności włókien czuciowych w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii**

**demielinizacyjnej**”, jako próby zobiektywizowania zmian w zakresie funkcjonowania różnych rodzajów włókien czuciowych nerwów obwodowych oraz włókien autonomicznych typu C, przy pomocy nowoczesnych technik neurofizjologicznych było bardzo słuszne i uzasadnione.

Oceniana rozprawa jest bardzo obszerna – liczy, poza aneksem („Tabelami surowych wyników”) 201 stron i ma układ typowy. Tekst dyplomacji rozpoczyna 37-stronicowy wstęp – będący wprowadzeniem do tematu, w którym Autorka po krótkim przypomnieniu historii badań nad przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną, przedstawieniu danych epidemiologicznych i czynników predysponujących do rozwoju choroby, przedstawia bardzo dokładnie patogenezę PZPD z nawiązaniem do modeli zwierzęcych - eksperymentalnego alergicznego zapalenia nerwów (*experimental autoimmune neuritis*) oraz spontanicznej autoimmunologicznej polineuropatii (*spontaneous autoimmune polyneuropathy*). Następnie skupia się m.in. na obrazie klinicznym postaci klasycznej przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej, kryteriach diagnostycznych, akcentując rolę powszechnie stosowanych wytycznych elektrofizjologicznych, postępowaniu terapeutycznym oraz rokowaniu. Na podkreślenie zasługuje dokładne omówienie również postaci nietypowych – wieloogniskowej nabytej neuropatii czuciowo - ruchowej (zespołu Lewis – Sumner), odsiebnej nabytej symetrycznej demielinizacyjnej neuropatii, wariantu czysto czuciowego i czysto ruchowego PZPD, typu aksonalnego oraz postaci regionalnej i podostrej.

W końcowej części Doktorantka dokonuje wnikliwej charakterystyki różnych typów włókien czuciowych, odpowiedzialnych za przewodzenie temperatury, dotyku i wibracji oraz przybliża możliwości elektrofizjologicznej oceny ich funkcji. Są to ważne podrozdziały w aspekcie założeń pracy, tylko nie rozumiem dlaczego włókna zmielinizowane są dzielone na: „grubozmielinizowane” i „cienkozmielinizowane”? Włókna zmielinizowane (rdzenne) to: włókna grube ( $A\alpha$ ,  $A\beta$ ) oraz włókna cienkie ( $A\delta$ ). Podział uwzględnia średnicę włókien, a nie grubość osłonki mielinowej, co mogą sugerować użyte określenia.

Poza tym, cały rozdział jest napisany bardzo przystępnie i świadczy o dużej znajomości tematu.

W rozdziale drugim zostały przedstawione cele pracy przyjęte przez Doktorantkę, którymi były ocena funkcji włókien czuciowych - zmielinizowanych i

niezmielinizowanych oraz włókien autonomicznych w nerwach obwodowych i analiza stopnia ciężkości przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej, z próbą odpowiedzi na pytania:

1. Czy w przebiegu PZPD dochodzi do uszkodzenia poszczególnych populacji włókien czuciowych nerwów obwodowych ( $A\beta$ ,  $A\delta$  i C) i czy istnieje tendencja do przewagi zmian we włóknach o określonej modalności w klinicznych podtypach poliradikuloneuropatii?
2. Czy istnieje związek pomiędzy wynikami ilościowych metod pomiaru czucia powierzchownego (QST – włókna  $A\delta$  i C) oraz czucia wibracji (VT – włókna  $A\beta$ ), a wynikami badań przewodnictwa czuciowego wykonywanego standardowo?
3. Czy istnieje związek pomiędzy zaburzeniami czucia stwierdzanymi w badaniu QST i VT, a stopniem niepełnosprawności ocenianym przy pomocy skali ONLS (*Overall Neuropathy Limitation Scale*) i zmodyfikowanej skali Rankina?
4. Czy obecność zmian w układzie wegetatywnym (ocenianym przy pomocy badania skórnej odpowiedzi współczulnej potowydzielniczej) wykazuje związek z uszkodzeniem somatycznych włókien  $A\beta$  i C nerwów obwodowych?

Wymienione cele pracy opisane zostały jasno i są z klinicznego punktu widzenia w pełni zasadne.

Metodyka – opisana została dokładnie i przejrzysto, z przedstawieniem kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów do badania oraz bardzo zrozumiałym omówieniem sposobów oceny niepełnosprawności wywołanej obecnością polineuropatii przy pomocy skal (ONLS i Rankina) oraz metod oceny neurofizjologicznej włókien nerwowych.

Uzyskane wyniki poddała Doktorantka właściwej ocenie statystycznej, na podstawie właściwych dla ocenianych parametrów, testów – m.in. testu t - Studenta, testu Manna – Whitneya, testu Kruskala – Wallisa, analizy wariancji (ANOVA), itd..

Ażeby ocenić problemy założone w celach pracy Doktorantka przeprowadziła badania w grupie 45 pacjentów z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną leczonych w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Materiał przebadany uważam za całkowicie wystarczający liczbowo, dobrze wybrany i właściwie opracowany.

Wyniki przedstawione są bardzo czytelnie i dokładnie (wręcz drobiazgowo) na 89 stronach rozprawy oraz dobrze i starannie udokumentowane w 78 tabelach i 22 rycinach. Autorka stwierdziła m.in., że kliniczne objawy dysfunkcji czuciowej występują przede wszystkim w zakresie kończyn dolnych, a zmiany mają charakter symetryczny i odsiebny. Elektrofizjologicznie, badaniem progów czucia wykazała uszkodzenie zarówno zmielinizowanych włókien grubych ( $A\beta$ ), jak i włókien cienkich ( $A\delta$  i C). Uszkodzenie włókien cienkich dominowało w kończynach dolnych i dotyczyło przede wszystkim włókien typu C, przewodzących termiczne bodźce bólowe a uszkodzeniu somatycznych włókien typu C towarzyszyło również uszkodzenie włókien autonomicznych typu C, potwierdzone patologiczną odpowiedzią SOW. Jednakże nie stwierdziła zależności pomiędzy ocenianymi parametrami klinicznymi dysfunkcji czuciowej, a analizowanymi parametrami przewodnictwa czuciowego w nerwach kończyn górnych i dolnych. Wykazała też, że obecność zmian we włóknach  $A\delta$  i C, udokumentowana w badaniach QST, nie była zależna od czasu trwania choroby, wieku zachorowania, rodzaju prezentowanych zaburzeń czucia, ich lokalizacji w obszarze kończyn, rodzaju subiektywnych objawów czuciowych, ani też nie była związana z elektrofizjologicznymi kryteriami rozpoznania.

Omówienie wyników (32 strony) również napisane jest zrozumiale i bardzo dokładnie, z wszechstronną analizą uzyskanych wyników. Zawiera podsumowanie własnych ustaleń z ustosunkowaniem się do spostrzeżeń innych autorów i świadczy o umiejętności logicznego prowadzenia wywodu naukowego i analitycznego rozumowania.

Pracę zamykają 4 wnioski - nie streszczam ich, ponieważ będą zapewne przedmiotem autoreferatu. Jednakże uważam, iż niektóre z nich są zbyt drobiazgowo, kilkudzaniowe i trudne do zapamiętania i należałoby je skrócić. Zwłaszcza, że są w dużej części raczej stwierdzeniami, jak np. druga część wniosku 3 – „Niepełnosprawność oceniana w całkowitej skali ONLS wiąże się (**trend**) z zaburzeniami przewodzenia termicznej informacji bólowej w kończynie górnej, czego nie potwierdzono dla kończyny dolnej. Nie wykazano związku pomiędzy dysfunkcją

włókien A $\beta$ , a niepełnosprawnością w kończynach górnych i dolnych ocenianą w całkowitej skali ONLS”.


Piśmiennictwo, w większości angielskojęzyczne, składa się z 287 pozycji, w zdecydowanej części nowych, adekwatnych do omawianych zagadnień. Nieliczne starsze prace Autorka wspomina ze względów formalnych omawiając podstawowe zagadnienia związane z tematyką pracy oraz stosowaną metodyką.

Z obowiązku recenzenta muszę podkreślić, iż poza nielicznymi uwagami wymienionymi wyżej (jak i niewymienianymi błędami literowymi), nie znajduję zastrzeżeń do pracy, a wspomniane spostrzeżenia mają charakter marginalny i nie umniejszają wartości dysertacji – szczególnie poznawczych, jak i mogących z niej płynąć implikacji klinicznych.

Z pełnym przekonaniem, iż praca pt. **„Zaburzenia czynności włókien czuciowych w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej”** jest oryginalnym dorobkiem naukowym Doktorantki i spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, w świetle art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dziennik Ustaw nr 65 z 2003 r.), zwracam się do Pani Dziekan i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Anny Dołgan do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 17. 05. 2013 r.

UNIWERSYTET MEDYCZNY  
w Białymstoku  
KLINIKA NEUROLOGII  
15-276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a  
tel. 085 746 83 26, fax 085 746 86 08

KIEROWNIK  
KLINIKI NEUROLOGII  
  
Prof. dr hab. med. Wiesław Drozdowski