

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek Joanny Perzyńskiej -Mazan** p.t. "Neurofizjologiczne cechy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego a profil immunologiczny pacjentów z pierwotnym zespołem Sjogrena" zgłoszonej do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie.

I. Celowość podjęcia badania:

Uszkodzenia obwodowego układu nerwowego są jednym z częstszych schorzeń neurologicznych. Szacuje się, na podstawie najnowszych badań epidemiologicznych, że polineuropatie dotyczą do 1% populacji europejskiej a mononeuropatie do 15% populacji. Pomimo rozwoju nauk neurologicznych w większości przypadków - ok. 60% nie udaje się znaleźć czynników wywołujących polineuropatie. Częstsze populacyjne mononeuropatie najczęściej wywoływane są poprzez ucisk w anatomicznych miejscach cieśni, lub związane są ze zmianami pourazowymi. Niewiele wiadomo na temat epidemiologii mononeuropatii mnogich ze względu na różne definicje tych ostatnich. Spośród klasycznych przyczyn polineuropatii na pierwszym miejscu plasuje się cukrzyca, następnie toksyczny wpływ alkoholu. W ostatnim czasie coraz więcej polineuropatii wywoływanych jest przez stosowanie cystostatyków i leków immunosupresyjnych. Kolejną grupą przyczyn polineuropatii są polineuropatie związane z procesem autoimmunologicznym i uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego w procesach autoagresji. Z naukowego oraz klinicznego punktu widzenia ta grupa neuropatii jest niezwykle interesująca. Wraz z rozwojem cywilizacji i ciągłą ekspozycją na nowe antygeny w środowisku naturalnym zwiększa się ilość zachorowań na choroby z autoagresji. Choroby autoimmunologiczne stają się coraz częściej problemem społecznym. Współistniejące zajęcie obwodowego układu nerwowego w tych chorobach nierzadko znacznie upośledza jakość życia i może doprowadzać do niepełnosprawności. Leczenie tych chorych stanowi niekiedy duże wyzwanie zarówno dla reumatologów jak i neurologów. Leczenie przyczynowe, wspomagające metabolizm neuronów oraz objawowe często jest niezbędne w prawidłowym prowadzeniu tych chorych. Niestety świadomość innych autoimmunologicznych przyczyn neuropatii (poza zespołem Buillian-Barre, MMN, CIDP z wyraźną manifestacją ruchową) pozostaje wśród neurologów zbyt niska. W praktyce wśród neurologów często mamy do czynienia ze swego rodzaju nihilizmem diagnostycznym

w przypadku polineuropatii czuciowych czy mononeuropatii mnogich. Po wykluczeniu najczęstszych przyczyn polineuropatii czuciowej neurologzy odposzukiwań etiologii obserwowanych zaburzeń obwodowego układu nerwowego. Niesłusznie, jak wykazuje m.in. ta praca jak i doniesienia literaturowe, znaczna część przypadków mononeuropatii, mononeuropatii mnogiej czy polineuropatii może być pierwszym objawem schorzenia autoimmunologicznego. Z drugiej strony u części osób z rozpoznanym schorzeniem autoimmunologicznym występuje subkliniczne uszkodzenie obwodowego układu nerwowego, które może rozwinąć się w pełnoobjawowe schorzenie neurologiczne. Właściwe rozpoznanie przyczynowe neuropatii pozwala na szybkie wdrożenie leczenia i zapobieganie powikłaniom choroby pierwotnej jak i neuropatii. W tym kontekście przedstawiona do recenzji praca znakomicie wpisuje się w istniejącą niestety lukę w nauce i praktyce klinicznej na styku dwu specjalności; reumatologii i neurologii. Zwięzłe zbadanie częstości występowania uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w zdefiniowanej jednostce chorobowej -pierwotnym zespole Sjogrena ma istotne implikacje z punktu widzenia nauk klinicznych, próby zaś poszukiwań związków pomiędzy profilem immunologicznym tych pacjentów a obserwowanymi zmianami w nerwach obwodowych mają istotne znaczenie poznawcze. Podsumowując przedstawiona do recenzji praca podejmuje istotny problem pogranicza nauk klinicznych i stanowi oryginalny wkład w rozwój wiedzy klinicznej. Podjęcie tak trudnego problemu badawczego świadczy o dojrzałości doktorantki jako lekarza praktyka i naukowca.

## II. Struktura formalna pracy

Zgłoszona do recenzji rozprawa doktorska składa się z 185 stron tekstu, 54 rycin, 74 tabele oraz 186 pozycji piśmiennictwa. Układ rozprawy ma klasyczny charakter. Na końcu rozprawy zamieszczono streszczenie w języku polskim oraz angielskim. Nie zamieszczono spisu rycin i tabel. Objaśnienie stosowanych skrótów przedstawiono na początku rozprawy. Praca podzielona jest na 6 głównych części:

1. wprowadzenie
2. cele pracy
3. materiał i metody
4. wyniki
5. dyskusja
6. wniosek

### III Struktura merytoryczna pracy

Wstęp teoretyczny przedstawia przegląd literatury i stan aktualnej wiedzy dotyczący pierwotnego zespołu Sjogrena jego epidemiologii, patomechanizmów i objawów klinicznych. Rozległa część wstępu zajmują definicje dotyczące kryteriów rozpoznania pierwotnego zespołu Sjogrena, oraz kryteriów rozpoznania mononeuropatii, polineuropatii oraz mononeuropatii mnogiej oraz charakterystyka uszkodzenia demielinizacyjnego i aksonalnego.

Zostały dobrane i zacytowane adekwatne pozycje piśmiennictwa w tej dziedzinie. Brak we wprowadzeniu informacji dotyczących roli i znaczenia niedoborów witaminy D3 w patogenezie objawów neuropatii w przebiegu pZS.

### Cele pracy

Podstawowym celem pracy było określenie częstości występowania i rodzaju uszkodzenia obwodowego układu nerwowego u chorych z pZS oraz zbadanie zależności pomiędzy profilem immunologicznym, objawami suchości i stopniem nacieku a uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego. Dodatkowym celem badawczym była analiza zależności pomiędzy niedoborem witaminy D a klinicznymi i elektrofizjologicznymi objawami neuropatii obwodowej u pacjentów z pZS.

### Metodyka

W tej części rozprawy doktorantka szczegółowo przedstawia kryteria włączenia do badania. Analizowano kliniczne, immunologiczne i elektrofizjologiczne aspekty 61 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjogrena zgodnie z aktualną definicją. Autorka przedstawia w sposób bardzo szczegółowy metodykę badań immunologicznych i oceniających funkcje gruczołów łzowych. Istota badania były jednak badania neurofizjologiczne i ocena kliniczna pacjentów pod kątem występowania uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Zastosowane techniki neurofizjologiczne są poprawne. Ilość badanych nerwów była odpowiednia i znacząco większa niż w większości dotychczasowych badań co z pewnością przyczyniło się do większej czułości wykrywania zmian neuropatycznych wśród badanych osób. W bardzo szczegółowy sposób opisano kryteria neurofizjologiczne mononeuropatii, polineuropatii oraz mononeuropatii mnogiej, kryteria elektrofizjologiczne uszkodzenia aksonalnego, demielinizacyjnego oraz bloku przewodzenia jak również metodykę badań neurofizjologicznych. W tej części brak jest jednak informacji do jakich norm odnosiła się

autorka pracy. Czy są to normy opracowane w pracowni neurofizjologii NIGRiR dla osób zdrowych, czy też odnoszą się do średnich wartości parametrów elektrofizjologicznych badanej grupy czy też do innych wartości norm? Metodyka badania klinicznego powinna uwzględnić półilościowe metody oceny czucia powierzchniowego (parametru bardzo subiektywnego) np. użycie monofilamentu o sile nacisku 10g, Semmesa-Weinsteina lub inne bardziej dokładne. W przypadku badania czucia wibracji użyteczny jest wyskalowany wibrometr o częstotliwości drgań 64/128Hz. Do oceny siły mięśniowej i nasilenia stopnia niedowładów użyteczna jest skala MRC. Brak informacji na temat badania czucia temperatury. Warto również byłoby podać kryteria „objawowej klinicznej mono lub polineuropatii”, w dalszych częściach pracy stosowany jest ten termin aczkolwiek nie jest on zdefiniowany. Pewne wątpliwości budzi również definicja czasu trwania choroby liczona od momentu rozpoznania choroby, w dalszej części rozprawy autorka sama przyznaje, że pierwsze objawy często znacznie wyprzedzają moment postawienia ostatecznego rozpoznania.

#### Wyniki oraz dyskusja

Analiza uzyskanych wyników została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Na podstawie prawidłowo zastosowanych metod statystycznych wyciągnięto następujące wnioski: neuropatia w przebiegu pZS jest częsta i występuje u 63% badanych pacjentów najczęściej dotyczy uszkodzenia włókien czuciowych kończyn dolnych, zastosowanie rozległego protokołu badań elektrofizjologicznych zwiększa wykrywalność neuropatii, pacjenci u których stwierdzono tylko przeciwciała anti-Ro mają większe ryzyko wystąpienia neuropatii. Dokładniejszego omówienia wymagają wyciągnięte wnioski dotyczące zwiększonego ryzyka mononeuropatii typu zespołu cieśni oraz związku niedoboru witaminy D a ryzykiem neuropatii.

W dyskusji autorka w sposób krytyczny odnosi wyniki swoich badań do danych literaturowych.

Z obowiązku recenzenta należy zwrócić uwagę na dosyć często używane przez autorkę niefortunne określenie „materiał własny”, którego należy unikać w przypadku prac klinicznych.

Wnioski.

Podsumowując, niezależnie od wcześniej wymienionych uwag oceniam pracę lekarz medycyny Joanny Perzyńskiej-Mazan bardzo wysoko. Jest to oryginalna, autorska, cenna z naukowego i praktycznego punktu widzenia dySSERTACJA naukowa w pełni odpowiadająca wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Przedstawiona do recenzji rozprawa odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych oraz art.251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005 roku.

dr hab. n. med. Rafał Rola