



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

AUTOREFERAT

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

dr n. med. Edyta Dziadkowiak

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wydział Lekarski

Wrocław luty 2022

1. **Imię i nazwisko** **Edyta Dziadkowiak**

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej**

- 2000 r., dyplom lekarza, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2007 r., tytuł specjalisty w zakresie neurologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
- 2011 r., stopień naukowy doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ padaczki i diagnostycznych prób aktywacyjnych na parametry wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych”

Promotor: prof. dr hab. Ryszard Podemski

Publikacja oparta na dysertacji doktorskiej: Edyta Dziadkowiak, Ryszard Podemski „Impact of hyperventilation and sleep deprivation upon visual evoked potentials in patients with epilepsy.

Neurol India. 2019 Jul-Aug;67(4):1027-1032. doi: 10.4103/0028-3886.266246.

IF 2,128; MNiSW: 40

- 2018 r., licencja nr 197, potwierdzająca posiadanie umiejętności w zakresie wykonywania i interpretacji badań EMG

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych**

Zatrudnienie akademickie:

- 2019 – obecnie, adiunkt dydaktyczno – badawczy w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zatrudnienie kliniczne:

- 2000 – 2001 r., staż podyplomowy w Okręgowy Szpital Kolejowy SPZOZ we Wrocławiu

- 2002 – 2007 r., Klinika Neurologii z siedzibą w szpitalu im. T. Marciniaka we Wrocławiu, etat rezydencki
- 2007 – 2009 r., Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu, etat asystenta
- 2009 – obecnie, Klinika Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. im. Jana Mikulicza - Radeckiego we Wrocławiu, etat starszego asystenta

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.).

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 5 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej o łącznej punktacji **IF = 25,575**, **Pkt. MNiSW/KBN = 580,00**. We wszystkich tych pracach jestem pierwszym autorem. Wszystkie prace powstały po uzyskaniu przeze mnie stopnia nauk medycznych. Ponadto, uzyskałam pisemną zgodę od wszystkich współautorów prac na wykorzystanie ich celem stworzenia niniejszej rozprawy habilitacyjnej.

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

„Zastosowanie wybranych metod elektrofizjologicznych i molekularnych do oceny zajęcia układu nerwowego w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych”

b) spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego:

- 1) **Edyta Dziadkowiak**, Marta Waliszewska – Prosół, Marta Nowakowska – Kotas, Sławomir Budrewicz, Zofia Koszewicz, Magdalena Koszewicz. Pathophysiology of the different clinical phenotypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Int.J.Mol.Sci. 2022; 23(1):179. doi: 10.3390/ijms23010179.

IF 5,923, MNiSW: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy i napisaniu manuskryptu.

- 2) **Edyta Dziadkowiak**, Helena Moreira, Małgorzata Wieczorek, Sławomir Budrewicz, Ewa Barg, Magdalena Koszewicz. Correlations between electrophysiological parameters, lymphocyte distribution and cytokine levels in patients with chronic demyelinating inflammatory polyneuropathy. J. Pers.Med. 2021; 4;11(8):766. doi: 10.3390/jpm11080766.
IF: 4,945, MNiSW: 70
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu.
- 3) **Edyta Dziadkowiak**, Maria Ejma, Małgorzata Wieczorek, Paweł Peć, Krzysztof Słotwiński, Sławomir Budrewicz, Anna Zimny, Magdalena Koszewicz. Abnormality of multimodal evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Neurol Sci. 2020 Sep;41(9):2495-2501. doi: 10.1007/s10072-020-04351-3.
IF: 3,307, MNiSW: 70
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, ekstrakcji danych oraz napisaniu manuskryptu.
- 4) **Edyta Dziadkowiak**, Marta Waliszewska – Prosół, Małgorzata Wieczorek, Joanna Bładowska, Sławomir Budrewicz, Maria Ejma. Myasthenia gravis - an analysis of multimodal evoked potentials. Brain Sci. 2021 Aug 11;11(8):1057. doi: 10.3390/brainsci11081057.
IF: 3,394, MNiSW: 100
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, stworzeniu bazy danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu.
- 5) **Edyta Dziadkowiak**, Helena Moreira, Katarzyna Buska – Mach, Magdalena Szmyrka, Sławomir Budrewicz, Ewa Barg, Marta Janik, Anna Pokryszko – Dragan. Occult autoimmune background for epilepsy - the preliminary study on antibodies against neuronal surface antigens. Front Neurol. 2021 Oct 21;12:660126. doi: 10.3389/fneur.2021.660126
IF: 4,003, MNiSW: 100
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

6) **Edyta Dziadkowiak**, Małgorzata Wieczorek, Mieszko Zagrajek, Justyna Chojdak – Łukasiewicz, Ewa Gruszka, Sławomir Budrewicz, Anna Pokryszko – Dragan. Multimodal evoked potentials as potential biomarkers of disease activity in patients with clinically isolated syndrome.

IF: 4,003, MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, ekstrakcji danych, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Charakterystyka cyklu prac

Przedstawiony cykl publikacji dotyczy zastosowania metod elektrofizjologicznych i molekularnych w wybranych schorzeniach układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym, z próbą zdefiniowania optymalnych dla tych schorzeń biomarkerów. Założeniem cyklu prac było istnienie zależności parametrów elektrofizjologicznych z wynikami badań molekularnych w schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym, w tym: w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP), miastenii, padaczce o podłożu autoimmunologicznym i zespole klinicznie izolowanym (clinically isolated syndrome; CIS) / stwardnieniu rozsianym (multiple sclerosis; MS). Celem prac była ocena przydatności badanych parametrów w lepszym poznaniu procesów związanych z patogenezą schorzeń, bardziej precyzyjnej ocenie zakresu (także subklinicznego) zajęcia układu nerwowego w ich przebiegu, a także w prognozowaniu i monitorowaniu ich aktywności, z potencjalnymi implikacjami klinicznymi w odniesieniu do indywidualizacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego

Prace badawcze były przeprowadzone we współpracy pomiędzy Wydziałem Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w ramach Katedr: Kliniki Neurologii (kierownik: prof. dr hab. Ryszard Podemski, następnie dr hab. Sławomir Budrewicz, prof. UMW), w tym w Samodzielnej Pracowni Neuroelektrofizjologii Klinicznej (kierownik: dr hab. Magdalena Koszewicz, prof. UMW), Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii (kierownik: prof. dr hab. Marek Sasiadek), Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych (kierownik: prof. dr hab. Piotr Wiland) oraz Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w ramach Katedry i Zakładu Podstaw Nauk Medycznych (kierownik: dr hab. Ewa Barg) i EUROIMMUN POLSKA Sp. z o.o. z siedzibą we Wrocławiu. We wszystkich pracach oryginalnych analizę statystyczną

przeprowadziła dr Małgorzata Wieczorek adiunkt w Zakładzie Geoinformatyki i Kartografii (kierownik: dr hab. Waldemar Spallek), z-ca dyrektora ds. dydaktycznych Instytutu Geografii i Rozwoju Regionalnego, Wydziału Nauk o Ziemi i Kształtowania Środowiska, Uniwersytetu Wrocławskiego.

We wszystkich pracach oryginalnych, badania przeprowadzono po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentów oraz osób z grupy kontrolnej. Wszystkie badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Wprowadzenie

Neurologiczne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym mogą przebiegać z zajęciem nerwów obwodowych, złącza nerwowo – mięśniowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

Do grupy nabytych polineuropatii o podłożu autoimmunologicznym należy przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy). Najczęściej ma przebieg przewlekły, choć może również występować jako postać nawracająco – zwalnająca, przewlekłe postępująca lub jednofazowa. U około 16% chorych początek jest ostry (CIDP o nagłym początku, A-CIDP; acute-onset CIDP), objawy nasilają się w okresie < 8 tygodni, a następnie mają przebieg nawracający lub postępujący. Czynniki ryzyka nie są jednoznacznie określone, jednak może być poprzedzona infekcją lub szczepieniem. Pod względem patologicznym charakteryzuje się obecnością humoralnej i komórkowej reakcji autoimmunologicznej. Pod względem klinicznym charakteryzuje się wiotkim niedowładem kończyn, obejmującym symetrycznie mięśnie ksozne i odsiebne, rzadko występują objawy autonomiczne. Według aktualnie obowiązujących kryteriów European Academy of Neurology (EFNS) / Peripheral Nerve Society (PNS) z 2021 roku wyróżnia się typową postać CIDP oraz następujące warianty: dystalny, wieloogniskowy, ogniskowy, ruchowy oraz czuciowy. W wariantcie dystalnym CIDP dominuje zajęcie włókien czuciowych nerwów obwodowych dystalnych odcinków kończyn, wyraźniej w kończynach dolnych niż górnych. W wariantcie wieloogniskowym (zwanym również zespołem Lewisa – Sumnera lub wieloogniskową neuropatią czuciowo-ruchową; multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy; MADSAM) przeważnie pierwsze objawy dotyczą kończyn górnych oraz częściej niż w innych wariantach CIDP zajęte są nerwy czaszkowe: okoruchowy, trójdzielny, twarzowy, błędny i podjęzykowy. Wariant ogniskowy CIDP jest sporadyczny i obejmuje uszkodzenie splotu ramiennego lub łędźwiowo – krzyżowego, jak również może dotyczyć uszkodzenia poszczególnego nerwu obwodowego. W wariantcie ruchowym CIDP uszkodzeniu ulegają wyłącznie włókna ruchowe, względnie symetrycznie, zarówno proksymalnie, jak i dystalnie. Wariant czuciowy CIDP charakteryzuje się najczęściej niezdolnością chodu, zaburzeniem czucia wibracji i ułożenia oraz zmianami w zakresie czucia powierzchniowego (1).

Miastenia (MG; myasthenia gravis) jest autoimmunologiczną chorobą części postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, w której występują objawy nużliwości i osłabienia mięśni poprzecznie prążkowanych. Wyróżnia się postać oczną i uogólnioną. Przeważnie choroba zaczyna się od objawów ocznych, takich jak diplopia lub ptoza. Jednak u części chorych dochodzi do uogólnienia objawów, osłabione są wówczas mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe. Przebieg kliniczny charakteryzuje duża zmienność objawów. Nasilenie objawów waha się od łagodnych objawów ocznych, po zagrażający życiu stan, jakim jest przełom miasteniczny. Pod względem immunopatogenezy wyróżnia się różne podtypy miastenii, związane z obecnością przeciwciał przeciwko nikotynowemu receptorowi acetylocholiny (AChR), kinazie specyficznej dla mięśni (MuSK) lub białku związanemu z receptorem lipoproteinowym 4 (LRP4), prezentujące podobne objawy kliniczne, niezależnie od immunopatologii. Autoprzeciwciała AChR należą głównie do podklasy IgG1, zaś autoprzeciwciała MuSK – do podklasy IgG4. MG często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, m.in. autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, układowym toczeniem rumieniowatym, reumatoidalnym zapaleniem stawów. Podkreślane jest również podobieństwo leżące u podstaw immunopatologii AChR MG i zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (neuromyelitis optica; NMO). W przypadku MuSK MG patomechanizm wykazuje podobieństwo z innymi chorobami autoimmunologicznymi z udziałem IgG4, w tym pęcherzycą zwykłą i przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (2).

Aktualnie coraz częściej rozpoznawane jest podłoże autoimmunologiczne w chorobach ośrodkowego układu nerwowego; dotyczy to szczególnie zapaleń mózgu z przeciwciałami przeciwneuronalnymi skierowanymi przeciwko antygenom wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym. Wśród przeciwciał przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym wyróżnia się przeciwciała skierowane przeciwko antygenom jądrowym lub jąderkowym komórek nerwowych (m.in. anti-Ri, anti-Hu, anti-Ma2/Ta), skierowane przeciwko antygenom cytoplazmatycznym komórek nerwowych (m.in. anti-Yo, anti-Tr) oraz skierowane przeciwko antygenom gleju (m.in. anti-ENO1, anti-CV2). Do przeciwciał przeciwko antygenom zlokalizowanym na błonie komórkowej lub w jej obrębie należą przeciwciała skierowane przeciwko antygenom kanałów bramkowanych napięciem lub przekąźnikom: 1. skierowane przeciwko kanałom lub receptorom metabotropowym (m.in. anti-mGluR1, anti-mGluR5, anti-GABA_BR1, anti-GABA_BR3, anti-D1, anti-D2, anti-D3, anti-D4), 2. skierowane przeciwko kanałom lub receptorom jonotropowym (anti-GlyR-alpha1, anti-NMDAR, anti-AMPA), 3. skierowane przeciwko innym strukturom błony komórkowej (m.in. anti-AQP4, anti-MOG). Zapalenie ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym może być ściśle związane z procesem neoplazmatycznym (tzw. paranowotworowe zapalenie mózgu) oraz w sposób zmienny (tzw. limbiczne zapalenie mózgu). Paranowotworowe zapalenie mózgu jest indukowane obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym. W jego patomechanizmie wymienia się rolę

limfocytów T, którym prezentowane są antygeny wspólne dla komórek nerwowych i nowotworowych, wskutek czego dochodzi do reakcji limfocytów T przeciwko komórkom nerwowym i nieodwracalnego uszkodzenia neuronów. Paraneoplastyczne zapalenie mózgu charakteryzuje się słabszą odpowiedzią na immunoterapię i niekorzystnym rokowaniem. W limbicznym zapaleniu mózgu związek z chorobą nowotworową zależy od rodzaju przeciwciał (np. w około 70% przypadków przeciwciała anti-AMPA są związane z obecnością grasiczaka, raka piersi lub płuca, w około 10% przypadków przeciwciała anti-LGI1 wiążą się z grasiczakiem lub rakiem drobnokomórkowym płuca). Patomechanizm limbicznego zapalenia mózgu charakteryzuje się odwracalną dysfunkcją synaps, indukowaną przez przeciwciała skierowane przeciwko antygenom powierzchniowym. Odpowiedź na leczenie przeważnie jest dobra, a rokowanie korzystniejsze. W paranowotworowym lub limbicznym zapaleniu mózgu semiologia napadów padaczkowych jest zróżnicowana i wydaje się nie mieć określonego wzorca, zależnego od rodzaju przeciwciał. Wyjątek stanowi zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw białku LGI1, proteinie, która odgrywa istotną rolę w transmisji synaptycznej poprzez udział w tworzeniu pre- i postsynaptycznych kompleksów białkowych. W tym przypadku zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-LGI1 patognomiczne są tzw. dystoniczne napady padaczkowe twarzowo – ramienne (ang. faciobrachial dystonic seizures; FBDS). Oprócz autoimmunologicznego zapalenia mózgu, przyczyną padaczki mogą być ogólnoustrojowe zaburzenia autoimmunologiczne z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, np. choroba Leśniowskiego – Crohna, choroba Hashimoto, toczeń rumieniowaty układowy, choroba Sjögrena, choroba Behçeta. W przebiegu autoimmunologicznych układowych schorzeń tkanki łącznej mogą występować tzw. aseptyczne zapalenia mózgu i/lub zapalenia naczyń OUN. W przebiegu zapalenia naczyń układu nerwowego występują różnorodne objawy neurologiczne jako odzwierciedlenie ogniskowego, wielogniskowego lub rozlanego uszkodzenia układu nerwowego. Do najczęstszych objawów należą: bóle głowy, ogniskowe lub uogólnione napady padaczkowe, przemijające ataki niedokrwienia mózgu, udary niedokrwienne lub krwotoczne, neuropatie obwodowe i neuropatie nerwów czaszkowych, zaburzenia funkcji poznawczych. Postawienie rozpoznania jest utrudnione, ponieważ wyniki badań molekularnych oraz elektrofizjologicznych nie są swoiste i wymagają interpretacji w łączności z całym obrazem klinicznym. Lepsze poznanie patomechanizmów autoimmunologicznych zapaleń mózgu, często przebiegających z napadami padaczkowymi (np. odwracalna dysfunkcja synaps w zapaleniu mózgu limbicznym i związanym z przeciwciałami przeciw białku LGI1), a także analiza napadów padaczkowych jako neurologicznej manifestacji schorzeń układowych tkanki łącznej, sprawiły, że u pacjentów z padaczką lekooporną o dotychczas nieustalonej etiologii coraz częściej rozpoznaje się jej podłoże autoimmunologiczne, co ma istotne implikacje terapeutyczne (3,4).

Stwardnienie rozsiane (MS; multiple sclerosis) należy do najczęstszych schorzeń OUN. W przewlekłym, wielofazowym przebiegu choroby dochodzi do wielogniskowego uszkodzenia

struktur mózgu i rdzenia kręgowego. W etiologii MS odgrywa rolę predyspozycja genetyczna oraz wpływ czynników środowiskowych, jednak zasadniczy patomechanizm schorzenia związany jest z autoreaktywną odpowiedzią immunologiczną, skierowaną przeciwko antygenom osłonek mielinowych. Równolegle do (pod)ostrych zmian zapalno-demielinizacyjnych rozwija się proces neurodegeneracyjny, powodujący utratę aksonów. Pierwszy epizod kliniczny sugerujący MS jest definiowany jako zespół klinicznie izolowany (CIS; clinically isolated syndrome) i może obejmować jedno – lub wieloogniskowe objawy deficytu neurologicznego (najbardziej charakterystyczne to: zapalenie pozagałkowe nerwu wzrokowego, porażenie międzyjądrowe, uszkodzenie układu piramidowego, zaburzenia czucia, zespół mózdkowy). CIS stanowi pilne wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki w celu możliwie wczesnego rozpoznania MS i wykluczenia innych schorzeń o zbliżonej etiologii i/lub przebiegu. Według aktualnie obowiązujących kryteriów McDonalda, do rozpoznania MS wymagane jest stwierdzenie rozsiania uszkodzenia OUN w przestrzeni i czasie, na podstawie obrazu klinicznego, zmian w rezonansie magnetycznym OUN oraz obecności tzw. prążków oligoklonalnych IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (5).

Korelacje układu immunologicznego i nerwowego

Układ immunologiczny człowieka charakteryzuje się dużym stopniem złożoności. System ten jest przystosowany do rozpoznawania różnic „własny – obcy” (z ang. „self – non self”) oraz do dyskryminacji pomiędzy epitopami (determinantami antygenowymi) różnych molekuł. Wyróżnia się odporność wrodzoną i nabytą. Wrodzony układ odpornościowy obejmuje czynniki komórkowe (m.in. granulocyty, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne), humoralne (m.in. układ dopełniacza, cytokiny, białka ostrej fazy), a także liczne receptory, np. komórkowe cząsteczki adhezyjne. Starsze ewolucyjnie mechanizmy odpowiedzi wrodzonej, nazywanej też odpowiedzią nieswoistą, umożliwiają szybką, choć niespecyficzną odpowiedź, skierowaną przeciwko mikroorganizmom, którym udało się pokonać fizyczne bariery chroniące organizm. Odporność nabyta obejmuje dwa główne typy limfocytów (T i B) oraz przeciwciała produkowane przez komórki plazmatyczne, będące końcowym etapem różnicowania limfocytów B. Mechanizmy odporności nabytej (swoistej) zapewniają też długoterminową pamięć immunologiczną (6,7).

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i układ odpornościowy są skomplikowanymi i wysoce zorganizowanymi systemami regulującymi pracę całego organizmu, przy czym oba mają pewne wspólne cechy w zakresie mechanizmów rozwojowych i sposobów działania. Wiadomo, że cząsteczki związane z odpornością wrodzoną, takie jak cytokiny, receptory toll-podobne i rodzina dopełniacza, oraz cząsteczki związane z odpornością nabytą, takie jak główny kompleks zgodności tkankowej i receptory przeciwciał, są również obecne w mózgu i odgrywają ważną rolę w jego rozwoju. Istnieją jednak pewne wyraźne, fundamentalne różnice, zwłaszcza w odniesieniu do

sposobu rozpoznawania cząsteczek/komórek docelowych. Komórki odpornościowe mogą dynamicznie przemieszczać się w poszukiwaniu celów i namnażać się w sposób klonalny. W układzie nerwowym dojrzałe neurony same nie proliferują ani nie migrują, dlatego też miejsce, w którym znajduje się neuron podczas rozwoju, jest niezwykle ważne. Co więcej, specyficzna kolejność sygnałów pomiędzy komórkami w sieci neuronalnej jest kluczowa. Na przykład, gdy pobudzający neuron A bezpośrednio rzutuje do neuronu B, neuron A aktywuje neuron B. Z kolei, gdy neuron A pośrednio komunikuje się z neuronem B poprzez hamujący neuron C (tj. $A \rightarrow C \rightarrow B$), neuron B zostałby stłumiony przez aktywację neuronu A. Tworzenie i integracja sieci neuronalnych może być realizowane przez specyficzne i różnorodne cząsteczki adhezji komórkowej, takie jak Dscam i klastry protokadheryny (Pcdh). Niezwykła różnorodność i specyficzność, wspólna dla układu nerwowego i odpornościowego, może wynikać ze wspólnego mechanizmu molekularnego lub trybu działania tych dwóch systemów. Z tej perspektywy, aby zrozumieć mechanizmy rozwoju złożonej sieci neuronalnej, dalszych badań wymagają procesy, w których niektóre cząsteczki lub komórki odporności nabytej ulegają ekspresji/istnieją w rozwijającym się układzie nerwowym (8-10).

Specyficznymi dla tkanki nerwowej elementami układu immunologicznego są komórki mikrogleju (11). Inne komórki immunologiczne zidentyfikowane w mózgu to komórki mieloidalne, monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty T, komórki B i komórki NK (natural killer) (12). Komórki układu odpornościowego pełnią wielopłaszczyznowe funkcje podczas prawidłowego rozwoju mózgu oraz mają znaczący wpływ na jego funkcjonowanie. W szczególności limfocyty T zostały włączone w złożone procesy mózgowe, takie jak pamięć, zachowania emocjonalne i reakcja na stres (13-15).

Ostatnie odkrycie autooprzeciwciał u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia pozwoliło na wyodrębnienie nowych jednostek klinicznych, np. padaczka autoimmunologiczna, psychoza autoimmunologiczna. Nie do końca wyjaśnione są mechanizmy autoimmunizacji, tzn. dlaczego autooprzeciwciała skierowane są przeciwko białkom, podlegającym szerokiej ekspresji w mózgu, ani dlaczego różne mechanizmy patofizjologiczne wynikające z różnych celowanych białek synaptycznych zbiegają się w podobny zespół chorobowy. Każda z cech klinicznych może być konsekwencją zmian w procesie sygnalizacji synaptycznej. Badania nad mechanizmami leżącymi u podstaw tych zjawisk mogą przynieść dalszy wgląd w zmienioną transdukcję sygnału zachodzącą w sieciach OUN. Ponadto, rosnąca wiedza na temat zmian molekularnych w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym może w przyszłości dostarczyć wskazówek na temat związków między neurodegeneracją a neurozapaleniem (15,16).

W farmakoterapii padaczki w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia mózgu stosuje się leki przeciwpadaczkowe (adekwatne do rodzaju napadów i w optymalnych dawkach) oraz leki immunosupresyjne / immunomodulujące (leki I rzutu - metyloprednizolon, dożylnie

immunoglobuliny, plazmaferezy, leki II rzutu – rytuksymab, cyklofosfamid, terapie alternatywne – azatiopryna, mykofenolan mofetylu). Istotne jest monitorowanie efektów terapeutycznych. Nawroty autoimmunologicznego zapalenia mózgu związane są z brakiem leczenia przyczynowego lub jego nieodpowiednią intensyfikacją podczas pierwszego epizodu choroby. Również rokowanie i odległe skutki farmakoterapii autoimmunologicznego zapalenia mózgu związane są z tzw. oknem terapeutycznym (czasem od wystąpienia objawów, postawienia rozpoznania i wdrożenia leczenia), rodzajem i dawkowaniem leków oraz od leczenia współistniejącego procesu neoplazmatycznego.

Ocena molekularna neurologicznych schorzeń autoimmunologicznych

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)

W surowicy pacjentów z CIDP stwierdza się przeciwciała przeciwko białkom mieliny obwodowego układu nerwowego (P0, P2, PMP-22), przeciwko lipidom obwodowego układu nerwowego (gangliozydy GM1 i ML1), przeciwko glikolipidom (SGPG). Występuje również zwiększona liczba krążących aktywowanych komórek T, podwyższone stężenie interleukiny 2 i jej rozpuszczalnych receptorów. W rozwoju CIDP potwierdzono także udział limfocytów B, czynników rozpuszczalnych w tkance nerwowej (chemokiny zapalne, cytokiny) oraz zwiększone stężenie składników dopełniacza (np. C5a i rozpuszczalnego końcowego kompleksu dopełniacza).

Morfologicznym podłożem objawów klinicznych jest przede wszystkim proces demielinizacji, dotyczący głównie odcinków nerwów pozbawionych anatomicznie bariery krew – nerw (tj. zakończenia nerwowe, korzenie). Reakcja immunologiczna może także rozwinąć się pierwotnie wewnątrz nerwu, ponieważ komórki Schwanna mają zdolność prezentowania antygeny. W większości przypadków CIDP stwierdza się kliniczne i elektrofizjologiczne cechy procesu aksonalnego. Prawdopodobnie zwyrodnienie aksonalne wiąże się z reakcją immunologiczną zwróconą przeciwko epitopom aksonu oraz zwiększonym ciśnieniem wewnątrz endoneurium.

U około 10% pacjentów z nietypowym fenotypem klinicznym CIDP i niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie stwierdza się przeciwciała przeciwko białkom okolicy okołowęzłowej i węzła Ranviera. Wyróżnia się m.in. białka okołowęzłowe – kontaktyna 1 (CNTN1), białko związane z kontaktyną typu 1 (CASPR1), izoformę neurofascyny 155 (NF155) oraz białka węzłowe – izoformy neurofascyny 140 i 186 (NF140 i NF 186). Węzłowe izoformy neurofascyny są to białka błony aksonalnej, które podlegają ekspresji w węźle Ranviera, skupiają kanały sodowe i wchodzą w interakcje z gliomedyną i cząsteczkami adhezyjnymi neuronów (17).

Miastenia (MG)

W miastenii, której towarzyszy grasiczak zawsze są obecne patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholine (antiacetylcholine receptor antibodies;

AChRAb). W miastennii mogą być obecne przeciwciała przeciw mięśniowej swoistej kinazie tyrozyny (muscle-specific kinase; MuSK). Ważne są też przeciwciała przeciw białkom mięśniowym: przeciw titinie (białko przy prążku I odpowiedzialne za elastyczność mięśnia), ryanodinie (anty-RyR, białko kanału wapniowego siateczki sarkoplazmatycznej) i rapsynie (anty-RAPSN, białko wewnątrzkomórkowe) oraz białku związanemu z receptorem lipoproteinowym 4 (LRP4) (18).

Padaczka o etiologii autoimmunologicznej

W patogenezie padaczki autoimmunologicznej szczególną rolę odgrywają autoprzeciwciała skierowane przeciwko antygenom, które stanowią kanały jonowe, receptory oraz inne białka synaptyczne, odgrywające istotną rolę w transmisji neuronalnej i plastyczności mózgu (m.in. NMDA, AMPA, GABA, kompleks kanału potasowego, LG1, GAD). Znaczenie mają także przeciwciała przeciwko fragmentowi receptora glutaminergicznego (GluR3). W patomechanizmie uwzględnia się również procesy cytotoksyczne (19).

Stwardnienie rozsiane (MS)

Zasadniczym elementem podłoża stwardnienia rozsianego jest powstawanie rozsianych ognisk demielinizacji oraz zmian neurozwyrodnieniowych w zakresie istoty szarej i białej OUN. W złożonej etiologii MS uwzględnia się wielogenową predyspozycję do reakcji autoimmunologicznej przeciwko antygenom OUN oraz jej wielokierunkowe powiązania z odpowiedzią immunologiczną na czynniki środowiskowe, (np. infekcję wirusem Epsteina-Barr, poziom wit. D3, palenie tytoniu) . Pod względem patofizjologicznym MS charakteryzuje się zaburzeniem wrodzonej i nabytej odpowiedzi odpornościowej. W zaburzeniach odporności wrodzonej w MS istotne znaczenie ma aktywność mikrogleju i makrofagów [13]. W odporności nabytej istotną rolę odgrywają limfocyty T i B, zawierające na swojej powierzchni specyficzne antygenowo receptory. Wśród limfocytów T rozróżnia się dwie zasadnicze podklasy komórek: pomocnicze (CD4+) oraz cytotoksyczne (CD8+). Limfocyty mogą być aktywowane w sposób bezpośredni lub w alternatywnym szlaku krzyżowym (tzw. „cross – priming”). Prezentacja krzyżowa polega na zdolności komórek prezentujących antygen (głównie komórek dendrytycznych) do pobierania, przetwarzania i prezentowania antygenów pozakomórkowych z cząsteczkami MHC klasy I komórkom T CD8 (cytotoksycznym limfocytom T). Proces „cross-priming” prowadzi do stymulacji naiwnych cytotoksycznych komórek T CD8+ do aktywowanych cytotoksycznych komórek T CD8+. Szlak ten pozwala na prezentację egzogennych antygenów, które normalnie są prezentowane przez MHC II na powierzchni komórek dendrytycznych, aby były również prezentowane poprzez szlak MHC I. Szlak MHC I jest normalnie używany do prezentacji endogennych antygenów. Jednak w tym przypadku komórki dendrytyczne są w stanie wykorzystać szlak MHC I celem prezentowania limfocytom TCD8+ antygenu

egzogenego (sfagocytowanego) i wywołać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną aktywowanych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ (20-22).

Kolejnym etapem jest przenikanie autoreaktywnych limfocytów T do OUN. Obecne na ich powierzchni integryny (m.in. P-selektyna, integryna $\alpha 4 \beta 1$ zwana jako VLA-4) łączą się z komórkowymi molekułami adhezyjnymi endotelium (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1; vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1). Po przekroczeniu bariery krew – mózg dochodzi do kolejnej aktywacji komórek immunokompetentnych. Prezentacja białek mieliny limfocytom T dokonuje się za pośrednictwem komórek prezentujących antygen (antygen presenting cell; APC), w połączeniu z antygenami głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC klasy II. Następnie limfocyty T pomocnicze ulegają różnicowaniu do podklas limfocytów wykazujących działanie prozapalne (Th1 i Th17) lub przeciwzapalne (Th2). Wydzielane przez limfocyty Th1 prozapalne cytokiny (m.in. interleukina-2, interferon-gamma, czynnik martwicy nowotworów alfa) oraz wydzielana przez limfocyty Th17 interleukina-17 doprowadzają do aktywacji komórek mikrogleju, napływu oraz aktywacji obwodowych monocytów i makrofagów, zwiększeniu ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna naczyń mózgowych.

W immunopatogenezie MS istotną rolę odgrywają także limfocyty B: przede wszystkim inicjując wytwarzanie przeciwciał, bezpośrednio lub przy udziale kompleksu dopełniacza uszkadzających antygeny mieliny. Pełnią one także rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T oraz mogą wytwarzać cytokiny, które wykazują działanie prozapalne (m.in. limfotoksyna, czynnik martwicy nowotworów alfa) oraz przeciwzapalne i regulatorowe (interleukina-10). Do utrzymania stałej aktywności komórek B w OUN niezbędne są czynniki troficzne, m.in. obecny na astrocytach czynnik podtrzymujący przeżycie i różnicowanie limfocytów B (B cell activating factor belonging to TNF family; BAFF). Czynnik ten pobudza limfocyty B do ekspresji białka chroniącego komórkę przed apoptozą (23-24).

Wskaźnikami autoreaktywnej odpowiedzi komórkowej u chorych z MS są m.in. stwierdzone w ich surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym autoreaktywne limfocyty T skierowane przeciw antygenom mielinowym, (m.in. zasadowemu białku mieliny (MBP; myelin basic protein), białku proteolipidów (PLP; proteolipid myelin), glikoproteinie mieliny i oligodendrocytów (MOG; myelin oligodendrocyte glycoprotein), a także profil wydzielanych przez nie cytokin (z przewagą prozapalnych nad przeciwzapalnymi). Natomiast rolę odpowiedzi humoralnej potwierdza zjawisko intratekalnej produkcji immunoglobulin klasy G, z obecnością wyłącznie w płynie mózgowo-rdzeniowym tzw. prążków oligoklonalnych IgG (oligoclonal band; OCB). Nie określono dotąd specyficznych antygenów, przeciwko którym skierowane są IgG wchodzące w skład OCB, jednak wykazanie ich obecności oraz podwyższonego wskaźnika stężenia IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym w stosunku do surowicy, stanowi uznany wskaźnik aktywności autoreaktywnej odpowiedzi zapalnej, zaliczany do kryteriów diagnostycznych MS. Wzorec OCB jest

indywidualny dla każdego chorego i nie ulega modyfikacji pod wpływem leczenia immunomodulującego i/lub immunosupresyjnego.

Ocena czynności bioelektrycznej układu nerwowego za pomocą metod elektrofizjologicznych

Multimodalne potencjały wywołane

Zaburzenia czynności bioelektrycznej układu nerwowego można badać za pomocą potencjałów wywołanych (EP, z ang. evoked potentials), które należą do czułych i obiektywnych metod neurofizjologicznych. Umożliwiają uchwycenie zmian subklinicznych oraz weryfikację zaburzeń czucia. Potencjały wywołane są generowane przez stymulację ponadprogowym bodźcem swoistego receptora (wzrokowego, słuchowego i czuciowego). Powstała odpowiedź szerzy się dośrodkowo, pobudzając kolejno pierwszorzędowe, projekcyjne pole korowe, swoiste dla danego analizatora, następnie wtórne pola kojarzeniowe oraz nieswoiste obszary kory mózgowej. Wyróżnia się potencjały egzogenne oraz endogenne. W potencjałach egzogennych odpowiedź bioelektryczna stanowi bezpośrednią reakcję na prezentowany bodziec i powstaje bez udziału procesów poznawczych. Zalicza się do nich wzrokowe potencjały wywołane (VEP; ang. visual evoked potentials), słuchowe pniowe potencjały wywołane (BAEP; ang. brainstem auditory evoked potentials) i somatosensoryczne potencjały wywołane (SEP; z ang. somatosensory evoked potentials). VEP powstają najczęściej poprzez stymulację układu wzrokowego bodźcem strukturalnym w postaci odwracalnej szachownicy. Podstawowym parametrem w ocenie VEP jest czas latencji załamek P100. W uproszczeniu zakłada się, że wydłużenie czasu latencji załamek P100 związane jest z demielinizacją włókien nerwowych drogi wzrokowej, zaś za spadek amplitudy – odpowiada uszkodzenie aksonu. Patologiczny wynik VEP nie jest swoisty dla określonego schorzenia, lecz odzwierciedla zaburzenia przewodnictwa w drodze wzrokowej. BAEP powstają w wyniku pobudzenia nerwu słuchowego i jąder pnia mózgu, po prezentacji bodźca akustycznego. Interpretowane są parametry załamek I, II, III, IV i V oraz interlatencje I-III, III-V i I-V. Poszczególne załamki są generowane przez składowe drogi słuchowej – nerw VIII, jądro ślimakowe, neurony oliwy górnej, wstęgi bocznej i wzgórków dolnych. Najbardziej powtarzalne są parametry załamek I, III i V. Ich interlatencje są obiektywnym wskaźnikiem zaburzenia przewodzenia w obrębie pnia mózgu. Wydłużenie interlatencji I-III przemawia za patologią w obrębie dolnej części pnia mózgu, zaś wydłużenie interlatencji III-V wskazuje na uszkodzenie w obrębie górnej części mostu i śródmózgowia. SEP są generowane na różnych poziomach drogi czuciowej, biegnącej do I rzędowej kory czuciowej poprzez sznury tylne i wstęgę przyśrodkową. Nieprawidłowe odpowiedzi SEP wynikają z zaburzenia czucia dotyku, ułożenia, wibracji i stereognozji, nie stwierdzono zmian SEP w przypadku zaburzeń czucia bólu i temperatury. W przypadku somatosensorycznych potencjałów wywołanych stymulacją nerwu pośrodkowego

wyróżnia się załamki N9, P10, N13, P16, N20, P22. Wydłużenie interlatencji N13-N9 wskazuje na zaburzenie przewodzenia pomiędzy splotem barkowym a dolną częścią rdzenia przedłużonego, zaś wydłużenie interlatencji N20-N13 (tzw. czas przewodzenia ośrodkowego) informuje o zaburzeniu przewodzenia w obrębie wstęgi przysrodkowej oraz drogi wzgórzowo – korowej przeciwległej półkuli. Endogenne potencjały wywołane badane są przy użyciu różnorodnych bodźców związanych z określonym zadaniem, które wymaga zaangażowania osoby badanej. Potencjały te generowane są w złożonych korowych i podkorowych obszarach mózgu i odzwierciedlają procesy aktualizacji pamięci, podejmowania decyzji, selektywnej uwagi i inne rodzaje aktywności poznawczej związanej z wykonywanym zadaniem (25).

Elektroencefalografia

Elektroencefalografia (EEG) jest metodą diagnostyczną, umożliwiającą zapis i analizę bioelektrycznej czynności mózgu przy użyciu elektrod powierzchniowych, rozmieszczonych na skórze głowy, najczęściej według międzynarodowego, standardowego systemu „10–20”. W analizie zapisu ocenia się: częstotliwość czynności podstawowej, jej amplitudę, symetrię oraz synchroniczność (zgodność amplitudy i częstotliwości zapisu z obu półkul), a także obecność zjawisk patologicznych, topografię, ich nasilenie oraz charakter występowania (ciągły lub napadowy).

Badanie EEG stosuje się przede wszystkim w diagnostyce padaczki. Obecność wyładowań napadowych umożliwia różnicowanie napadów padaczkowych z innymi zaburzeniami napadowymi oraz rozpoznanie określonego typu napadu lub zespołu padaczkowego. W standardowym badaniu EEG można zarejestrować nieprawidłowości międzynapadowe, swoiste dla padaczki. Do wzorów padaczkopodobnych należą iglice, fale ostre, wieloiglice / mnogie iglice, serie szybkich iglic, zespoły iglica – fala wolna. Wzory EEG stwierdzone podczas napadów padaczkowych składają się z powtarzających się lub rytmicznych grafoelementów, mogących ewoluować do wzorów ponapadowych, np. zmniejszenie amplitudy zapisu bądź polimorficzna czynność wolna. Niektóre rodzaje napadów padaczkowych wiążą się z typowym zapisem EEG: w napadach nieświadomości – uogólnione wyładowanie synchronicznych zespołów iglica – fala wolna o częstotliwości 3 Hz; w zespole Westa - hipsarytmia. Zapis EEG umożliwia rozpoznanie stanu padaczkowego, określenie jego rodzaju oraz monitorowaniu efektu terapeutycznego. W stanie padaczkowym typowych napadów nieświadomości rejestruje się ciągłe lub przerywane uogólnione, symetryczne, rytmiczne wyładowania zespołów iglica – fala wolna o częstotliwości $\geq 2/5$ Hz. U pacjentów w stanie padaczkowym z minimalnymi objawami ruchowymi wzorce EEG są zróżnicowane: powtarzające się wyładowania zespołów wieloiglica – fala wolna; uogólnione, symetryczne, rytmiczne zespoły iglica / wieloiglica – fala wolna o częstotliwości 2 – 3.5 Hz; nietypowe, asymetryczne zespoły iglica

– fala wolna o niższej częstotliwości; wysokowoltażowa, powtarzająca się, rytmiczna ogniskowa lub uogólniona czynność delta, wymieszana z iglicami i falami ostrymi.

Elektroencefalografia pozwala ocenić zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu, nawet przy braku zmian strukturalnych OUN. Badanie EEG ma zastosowanie w rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu neuroinfekcji. Metoda ta jest przydatna podczas procesu diagnostycznego autoimmunologicznego zapalenia mózgu, szczególnie przy możliwym prawidłowym ogólnym badaniu płynu mózgowo – rdzeniowego, a we wczesnym etapie także braku nieprawidłowości w badaniu rezonansu magnetycznego. W zapisie EEG rejestrowane może być spowolnienie i desynchronizacja czynności podstawowej, a także zmiany o charakterze napadowym – fale wolne, ostre, zespoły fali ostrej z wolną itp. (epizodyczne, okresowe lub ciągłe, uogólnione lub ogniskowe). U niektórych pacjentów stwierdzano wzorzec okresowych zlateralizowanych wyładowań padaczkopodobnych (periodic lateralized epileptiform discharges; PLEDs), które typowo złożone są z regularnych (lub prawie regularnych) wyładowań fal ostrych lub złożonych wyładowań z nakładającymi się elementami ostrymi i wolnymi, zlokalizowanych jednostronnie, ogniskowo w jednej półkuli mózgu lub określony obszarze danej półkuli mózgu. Niekiedy wyładowania okresowe występują niezależnie i asynchronicznie w obu półkulach mózgu, wówczas określane są jako obustronne okresowo zlateralizowane wyładowania padaczkopodobne (bilateral periodic lateralized epileptiform discharges; BIPLEDs). U niektórych pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA stwierdzano polimorficzne, średnio- i wysokonapięciowe fale theta, wymieszane z falami alfa (26, 27).

Elektroneurografia

Badania elektrofizjologiczne obwodowego układu nerwowego umożliwiają ocenę czynności bioelektrycznej komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego, korzeni rdzeniowych, splotów nerwowych, nerwów obwodowych oraz złącza nerwowo-mięśniowego. Badania te umożliwiają rozpoznanie rodzaju uszkodzenia oraz jego lokalizacji i nasilenia. Pozwalają także na ocenę postępu uszkodzenia i skuteczności leczenia. Zdolność przewodzenia przez włókna ruchowe i czuciowe nerwów obwodowych analizuje się poprzez wartości następujących parametrów - szybkości przewodzenia, wartości latencji końcowych oraz amplitud uzyskanych potencjałów; znaczenie mają ich kształt, czas trwania oraz powierzchnia.

W diagnostyce polineuropatii zasadniczym celem badania elektrofizjologicznego jest rozróżnienie demielinizacji od zwyrodnienia aksonalnego. Podstawowe znaczenie ma analiza parametrów wywołanych złożonych mięśniowych potencjałów czynnościowych (compound muscle action potentials, CMAPs) oraz czuciowych potencjałów czynnościowych nerwu (sensory nerve action potentials, SNAPs). Dla uszkodzenia mielinę nerwów obwodowych, charakterystycznymi zmianami w badaniu elektroneurograficznym jest zwolnienie maksymalnej szybkości przewodzenia i jej

zróźnicowanie w poszczególnych włóknach nerwowych pnia nerwu, znaczne wydłużenie latencji końcowej oraz minimalnej latencji fali F, wzrost dyspersji czasowej i występowanie bloku przewodzenia. Amplituda CMAP oraz SNAP może być prawidłowa lub nieco obniżona. Prawidłowa amplituda odpowiedzi z jednoczesnym znacznym zwolnieniem szybkości przewodzenia wskazuje na odcinkową demielinizację przede wszystkim włókien grubych o średnicy $> 11\mu\text{m}$, które decydują o maksymalnej szybkości przewodzenia. Do charakterystycznych elektrofizjologicznych cech zwyrodnienia aksonalnego należy obniżenie amplitudy i pola CMAP i SNAP w połączeniu z prawidłową lub nieznacznie zwolnioną szybkością przewodzenia, prawidłową lub nieznacznie wydłużoną latencją końcową oraz prawidłową lub zmniejszoną dyspersją czasową odpowiedzi. Elektrofizjologiczne rekomendacje European Academy of Neurology (EFNS) / Peripheral Nerve Society (PNS) z 2021 roku umożliwiają potwierdzenie klinicznego rozpoznania CIDP. Wśród kryteriów koniecznych do spełnienia wymienia się m.in. wydłużenie dystalnej latencji końcowej CMAP o $\geq 50\%$ górnej granicy normy w dwóch nerwach (za wyjątkiem zmian w nerwie pośrodkowym na poziomie nadgarstka w przebiegu zespołu cieśni nadgarstka), lub zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych o $\geq 30\%$ poniżej dolnej granicy normy w dwóch nerwach, lub blok przewodzenia ruchowego: $\geq 30\%$ redukcja amplitudy CMAP przy proksymalnej stymulacji nerwu w porównaniu z zarejestrowanym potencjałem przy stymulacji w punkcie dystalnym (za wyjątkiem zmian w nerwie piszczelowym), lub nieprawidłowa dyspersja czasowa: $>30\%$ wydłużenie czasu trwania CMAP na odcinku nerwu pomiędzy proksymalnym a dystalnym miejscem stymulacji w ≥ 2 nerwach (w nerwie piszczelowym wydłużenie co najmniej 100%).

Diagnostyka elektrofizjologiczna schorzeń złącza nerwowo – mięśniowego opiera się na elektromiograficznej próbie stymulacyjnej oraz elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego. Zaburzenia czynności bioelektrycznej, spowodowane uszkodzeniem mięśni szkieletowych, wykrywane są za pomocą elektromiografii (EMG). Badanie EMG różnicuje uszkodzenie neurogenne od pierwotnie mięśniowego (1, 27, 28).

Cel pracy i omówienie badań

Założeniem cyklu publikacji była ocena przydatności parametrów elektrofizjologicznych i immunologicznych jako biomarkerów aktywności wybranych schorzeń obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym.

U chorych z CIDP, miastenią, padaczką o różnej etiologii oraz CIS/MS przeanalizowano korelacje immunologiczno – elektrofizjologiczne w celu uzyskania lepszego wglądu w patogenezę schorzeń, zakres zajęcia układu nerwowego w ich przebiegu, a także poszerzenia możliwości prognozowania i monitorowania ich aktywności, z potencjalnymi implikacjami klinicznymi.

Ad. 1

Pathophysiology of the different clinical phenotypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).

Na podstawie przeglądu literatury przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patofizjologii różnych fenotypów klinicznych CIDP oraz prowadzonych w tym zakresie badań, ze zwróceniem uwagi na kluczowe punkty procesów immunologicznych zaangażowanych w podłoże CIDP. CIDP jest nabytą neuropatią autoimmunologiczną, której patogenezą nie jest jeszcze dobrze poznana. Morfologicznym podłożem objawów klinicznych jest przede wszystkim proces demielinizacji, dotyczący głównie odcinków nerwów pozbawionych anatomicznie bariery krew – nerw (tj. zakończenia nerwowe, korzenie). Reakcja immunologiczna może także rozwinąć się pierwotnie wewnątrz nerwu, ponieważ komórki Schwanna mają zdolność prezentowania antygenów. W większości przypadków CIDP stwierdza się kliniczne i elektrofizjologiczne cechy procesu aksonalnego.

U pacjentów z nietypowym fenotypem klinicznym CIDP i niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie stwierdza się przeciwciała przeciwko białkom okolicy okołowęzłowej i węzła Ranviera. Wyróżnia się m.in. białka okołowęzłowe – kontaktyna 1 (CNTN1), białko związane z kontaktyną typu 1 (Caspr1), izoformę neurofascyny 155 (NF155) oraz białka węzłowe – izoformy neurofascyny 140 i 186 (NF140 i NF 186). Węzłowe izoformy neurofascyny są to białka błony aksonalnej, które podlegają ekspresji w węźle Ranviera, skupiają kanały sodowe i wchodzi w interakcje z gliomedyną i cząsteczkami adhezyjnymi neuronów. Dodatkowo zdolność wzbudzania i czynność aksonów jest uzależniona również od ekspresji i lokalizacji jonowych kanałów sodowych i potasowych (Kv), znajdujących się w segmencie początkowym aksonu (AIS), w którym rozpoczyna się mielina. We wszystkich neuronach ruchowych α , do obszaru AIS przylega tzw. obszar około-AIS z zidentyfikowaną organizacją typu około-węzłowego, związaną z białkiem kontaktowym (Caspr)+. Białko 4.1B odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu właściwej kompartmentalizacji molekularnej tego regionu. Istnieje tylko kilka publikacji na temat pacjentów z CIDP z przeciwciałami podklasy IgG4 przeciwko Caspr1, dlatego należy rozważyć obecność przeciwciał przeciwko innym białkom zlokalizowanym w okolicy około-AIS.

W rozwoju CIDP potwierdzono udział autoreaktywnych limfocytów T, limfocytów B, składników dopełniacza, chemokin i cytokin zapalnych, przeciwciał przeciwko różnym glikoproteinowym i glikolipidowym strukturom nerwowym. Odkrycie autoprzeciwciał przeciwko białkom węzła Ranviera i okolicy okołowęzłowej u pacjentów z atypowym CIDP potwierdza różnorodność patogenetyczną. Pacjenci z tymi przeciwciałami są przeważnie młodzi, a przebieg choroby jest nagły, z rozwojem znacznej niepełnosprawności i słabą odpowiedzią na leczenie immunoglobulinami, ale potencjalnie pozytywną odpowiedzią na rytuksymab.

Postępy w badaniach nad immunopatogenezą CIDP przyczynią się do prawidłowego rozpoznania tej neuropatii i zastosowania skutecznego leczenia.

Ad. 2

Correlations between electrophysiological parameters, lymphocyte distribution and cytokine levels in patients with chronic demyelinating inflammatory polyneuropathy.

Celem pracy była analiza, w odniesieniu do wyników badań elektrofizjologicznych, rozmieszczenia subpopulacji limfocytów oraz poziomu cytokin u chorych z typową postacią przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (CIDP) przed rozpoczęciem leczenia immunoglobulinami. Grupę badaną stanowiło 60 chorych (52 mężczyzn, 8 kobiet), w średnim wieku $64,8 \pm 11,2$ roku, spełniających kryteria diagnostyczne dla typowej odmiany CIDP, z cukrzycą (23 chorych) i bez cukrzycy (37 chorych). Przeanalizowano wyniki badań neurofizjologicznych i skorelowano je z subpopulacjami leukocytów oraz poziomem cytokin. U chorych na CIDP stwierdzono znamienne podwyższony poziom IL-6, IL-2, IL-4 i TNF- α w porównaniu z grupą kontrolną. Pięćdziesięciu pacjentów miało obniżony poziom limfocytów T CD8+, a 51 pacjentów miało podwyższony poziom limfocytów CD4+. Stwierdzono również zwiększony stosunek CD4+/CD8+. Ujemne korelacje obserwowano głównie pomiędzy amplitudami składowych potencjałów czynnościowych mięśni (compound muscle action potential - CMAP) a poziomem cytokin. Przeprowadzone badania pozwoliły na stwierdzenie, że parametry elektrofizjologiczne u chorych na CIDP są ściśle związane z procesem autoimmunologicznym, ale bez wyraźnych różnic między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy. Znalezione korelacje wskazują, że degeneracja aksonalna może być niezależna od procesu demielinizacyjnego i może być spowodowana bezpośrednim naciekiem zapalnym.

Ad. 3

Abnormality of multimodal evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).

Celem pracy była ocena częstości występowania ośrodkowych zaburzeń czucia i ich zależności od uszkodzenia nerwów obwodowych u chorych na CIDP.

Multimodalne (wzrokowe-VEP, słuchowe z pnia mózgu-BAEP, somatosensoryczne-SEP) potencjały wywołane (EPs) badano u 24 pacjentów, u których rozpoznano CIDP. Uzyskane wyniki porównano z neurograficznymi parametrami odpowiedzi czuciowych. Grupę kontrolną stanowiło 35 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci.

Średnie latencje większości składowych EP były istotnie wydłużone u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy latencją P100 VEP a parametrami czucia obwodowego. Uzyskano istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy odpowiedziami BAEP i SEP a amplitudą i prędkością przewodzenia czuciowego nerwów obwodowych.

Autorzy wskazują na możliwość obecności zaburzeń czucia pochodzenia ośrodkowego u chorych z CIDP, zwłaszcza na podstawie wydłużonych interlatencji BAEP przy jednocześnie potwierdzonym uszkodzeniu korzeni. Nasilenie uszkodzenia ośrodkowego koreluje ze stopniem upośledzenia funkcji nerwów obwodowych.

Ad. 4

Myasthenia gravis - an analysis of multimodal evoked potentials.

Celem pracy była kompleksowa analiza parametrów egzogennych potencjałów wywołanych (VEP, SEP, BAEP) u chorych z miastenią, prototypem jednocześnie choroby złącza nerwowo – mięśniowego i choroby autoimmunologicznej. Założeniem pracy było wyodrębnienie zmian elektrofizjologicznych, które mogą wskazywać na zaburzenia w obrębie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Grupę badaną stanowiły 42 osoby (w tym 24 kobiety i 18 mężczyzn). Średnia wieku pacjentów wynosiła 56,5 lat (SD=19,1); w tym średnia wieku kobiet wynosiła 52,3 lat (SD =20), a średnia wieku wśród chorych mężczyzn to 62,1 lat (SD =16,7). W grupie pacjentów z MG stwierdzono istotnie wydłużoną latencję załamka P100 ($113,9 \pm 13,9$; $p < 0,0001$) VEP, załamka III ($3,92 \pm 0,29$; $p = 0,015$), załamka V ($5,93 \pm 0,32$; $<0,0001$), interlatencję III-V ($2,00 \pm 0,12$; $p < 0,0001$), interlatencję I-V ($4,20 \pm 0,28$; $p < 0,001$) BAEP oraz wszystkie składowe SEP (N9, P10, N13, P16, N20, P22) były istotnie dłuższe. Średnie amplitudy fali I i V BAEP były relatywnie niższe.

Wykazane zmiany w potencjałach wywołanych wskazują, że miastenia nie jest tylko chorobą złącza nerwowo – mięśniowego, ale także dotyczy dróg aferentnych obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego.

Ad. 5

Occult autoimmune background for epilepsy - the preliminary study on antibodies against neuronal surface antigens.

Celem pracy było określenie częstości występowania przeciwciał przeciwko antygenom powierzchniowym neuronów (NSA-ab) u pacjentów z różnymi typami padaczki, w porównaniu z osobami z rozpoznaniem schorzeń układowych tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym.

Do badania włączono 40 pacjentów z padaczką lekooporną (DRE) o nieznannej etiologii, 16 z padaczką po udarze mózgu oraz 23 z układowymi chorobami autoimmunologicznymi (SAD) z zajęciem OUN. Poszukiwano NSA-ab w surowicy metodą immunofluorescencji pośredniej.

Analizowano zależności między obecnością NSA-ab a klinicznymi objawami deficytu neurologicznego oraz zapisem elektroencefalograficznym (EEG) .

W surowicy pięciu pacjentów wykryto NSA-ab: anty-DPX u jednego pacjenta, anty-AMPA1/R2 u dwóch, anty-LGI1 u jednego, a w jednym przypadku zarówno anty-CASPR2, jak i DPPX IgG.

Spośród tych pięciu pacjentów trzech reprezentowało podgrupę SAD, a dwóch podgrupę DRE.

Żaden z pacjentów z padaczką poudarową nie wykazywał obecności NSA-ab.

Etiologia autoimmunologiczna jest warta rozważenia u pacjentów z lekooporną padaczką nieznanego pochodzenia. Brak jest dowodów na związek NSA-ab z patogenezą padaczki objawowej wynikającej z niedokrwiennego uszkodzenia mózgu. Obecność NSA-ab u pacjentów z układowymi chorobami autoimmunologicznymi może być spowodowana nieswoistą nasiloną reaktywnością autoimmunologiczną i nie wykazuje jednoznacznego związku z klinicznymi lub elektrofizjologicznymi wskaźnikami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

Ad 6.

Multimodal evoked potentials as potential biomarkers of disease activity in patients with clinically isolated syndrome.

Celem pracy było poszukiwanie markerów przydatnych w monitorowaniu i przewidywaniu aktywności choroby we wczesnym okresie stwardnienia rozsianego (MS). W ciągu 3 lat prospektywnej obserwacji analizowano zmiany parametrów multimodalnych potencjałów wywołanych (EP) i wyniki testów oceniających funkcje poznawcze u pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem (CIS) oraz podjęto próbę oceny wartości prognostycznej wyników wyjściowych EP w odniesieniu do klinicznych, radiologicznych i immunologicznych wskaźników przebiegu choroby.

U 29 pacjentów (20 kobiet, 9 mężczyzn, średnia wieku 31,1 roku) wykonano multimodalne (wzrokowe, słuchowe pniowe, somatosensoryczne i endogenne - poznawcze) EP i testy neuropsychologiczne (NT) bezpośrednio po rozpoznaniu CIS/MS (T0), po 1 roku (T1) i po 3 latach (T3). Wyniki porównywano długofalowo pomiędzy oceną wyjściową, T1 i T3. Wyniki wyjściowe odniesiono ponadto do konwersji CIS w MS (wg kryteriów diagnostycznych McDonalda) oraz stopnia deficytu neurologicznego/niepełnosprawności w T1 i T3, stosując porównania wielokrotne i model regresji logistycznej.

Uzyskano następujące wyniki: poza średnią amplitudą N13/P16 SEP (somatosensoryczne potencjały wywołane), która w T1 i T3 była niższa niż w punkcie wyjściowym (T0 $1,02 \pm 0,37 \mu V$, T1 $0,90 \pm 0,26 \mu V$, T3 $0,74 \pm 0,32 \mu V$, $p < 0,05$ dla obu porównań), nie stwierdzono istotnych zmian parametrów EP i NT w ocenie prospektywnej. Wyjściowa latencja potencjału endogennego P300 była dłuższa u osób, które w T1 spełniały kryteria rozpoznania MS niż u tych pozostających z rozpoznaniem CIS (352.69ms vs. 325.56ms). Nie wykazano wartości predykcyjnej dla żadnej z pozostałych analizowanych zmiennych wyjściowych w odniesieniu do konwersji z CIS do MS lub postępu niepełnosprawności.

Endogenne EP jako wskaźnik funkcji poznawczych zasługują na uwzględnienie w ocenie elektrofizjologicznej zajęcia OUN przy pierwszej manifestacji klinicznej MS i mogą mieć znaczenie dla prognozowania przebiegu wczesnego etapu schorzenia.

Podsumowanie i znaczenie przedstawionego cyklu habilitacyjnego

Aktualnie w dobie dynamicznego rozwoju biologii molekularnej badania immunocytochemiczne mają istotne znaczenie w diagnostyce neurologicznych schorzeń autoimmunologicznych.

Komplementarne do nich są badania elektrofizjologiczne, które umożliwiają obiektywną ocenę czynności bioelektrycznej układu nerwowego oraz charakteryzują się nieinwazyjnością i czułością diagnostyczną.

W przedstawionym cyklu zwrócono uwagę na dysregulację mechanizmów odpowiedzi odpornościowej oraz nieprawidłowości w badaniach neurofizjologicznych, które wyjaśniają elementy patologii ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w przebiegu badanych schorzeń (CIDP, padaczka o podłożu autoimmunologicznym). W schorzeniach obwodowego układu nerwowego (CIDP oraz miastenia) zastosowano badanie potencjałów wywołanych w celu wykazania zmian wskazujących na subkliniczne zajęcie także ośrodkowego układu nerwowego, co pozwala na lepsze zdefiniowanie patomechanizmów tych schorzeń. U chorych we wczesnej fazie MS oceniano prospektywnie egzo – i endogenne potencjały wywołane w odniesieniu do innych wskaźników aktywności schorzenia, wykazując ich potencjalną przydatność w prognozowaniu jego przebiegu. Uzyskane wyniki mogą posłużyć do planowania dalszych, pogłębionych badań nad korelacjami elektrofizjologiczno - immunologicznymi w schorzeniach układu nerwowego. Mogą również znaleźć zastosowanie w opracowywaniu algorytmów diagnostycznych, pozwalających na lepsze scharakteryzowanie aktywności schorzeń w poszczególnych grupach chorych i sprzyjających indywidualizacji postępowania terapeutycznego

Piśmiennictwo:

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242-268. doi: 10.1111/jns.12455.

2. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol.* 2020;11:776. doi: 10.3389/fimmu.2020.00776.
3. Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, Sander JW, Thijs RD. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications. *Brain.* 2021;3;144(2):372-390. doi: 10.1093/brain/awaa362. PMID: 33221878.
4. Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ.* 2019;191(19):E529-E534. doi:10.1503/cmaj.181548
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
6. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Principles of innate and adaptive immunity. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/>
7. Czerkies M, Kwiatkowska K. Receptory toll-podobne (TLR) i ich udział we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej na przykładzie aktywacji TLR4 przez lipopolisacharyd. *Postępy biologii komórki.* 2013;40(1):39–64.
8. Schmucker D, Chen B. Dscam and DSCAM: complex genes in simple animals, complex animals yet simple genes. *Genes Dev.* 2009;23(2):147-56. doi: 10.1101/gad.1752909.
9. Yagi T. Clustered protocadherin family. *Dev Growth Differ.* 2008;50 Suppl 1:S131-40. doi: 10.1111/j.1440-169X.2008.00991.x.
10. Morimoto K, Nakajima K. Role of the Immune System in the Development of the Central Nervous System. *Front Neurosci.* 2019;13:916. doi:10.3389/fnins.2019.00916
11. Schettters STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, Van Kooyk Y. Neuroinflammation: Microglia and T Cells Get Ready to Tango. *Front Immunol.* 2018;8:1905. doi: 10.3389/fimmu.2017.01905.
12. Korin B, Ben-Shaanan TL, Schiller M, Dubovik T, Azulay-Debby H, Boshnak NT, Koren T, Rolls A. High-dimensional, single-cell characterization of the brain's immune compartment. *Nat Neurosci.* 2017;20(9):1300-1309. doi: 10.1038/nn.4610.
13. Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinlins KM, Carihfield A, Lynch KR, Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med.* 2010;207(5):1067-80. doi: 10.1084/jem.20091419.

14. Brombacher TM, Nono JK, De Gouveia KS, Makena N, Darby M, Womersley J, Tamgue O, Brombacher F. IL-13-Mediated Regulation of Learning and Memory. *J Immunol.* 2017;198(7):2681-2688. doi: 10.4049/jimmunol.1601546.
15. Radjavi A, Smirnov I, Derecki N, Kipnis J. Dynamics of the meningeal CD4(+) T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice. *Mol Psychiatry.* 2014;19(5):531-3. doi: 10.1038/mp.2013.79.
16. Tanaka K, Kawamura M, Sakimura K, Kato N. Significance of Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis in Relation to Antigen Localization: An Outline of Frequently Reported Autoantibodies with a Non-Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4941. doi:10.3390/ijms21144941
17. Cortese A, Lombardi R, Briani C, et al. Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: Clinical relevance of IgG isotype. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;7(1):e639. doi:10.1212/NXI.0000000000000639
18. Konecny I, Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells.* 2019;8(7):671. doi:10.3390/cells8070671
19. Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules.* 2020;10(3):464. doi:10.3390/biom10030464
20. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:188. doi:10.3389/fneur.2019.00188
21. Groppa S, Gonzalez-Escamilla G, Eshaghi A, Meuth SG, Ciccarelli O. Linking immune-mediated damage to neurodegeneration in multiple sclerosis: could network-based MRI help?. *Brain Commun.* 2021;3(4):fcab237. Published 2021 Oct 7. doi:10.1093/braincomms/fcab237
22. van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol.* 2020;11:760. doi:10.3389/fimmu.2020.00760
23. Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, et al. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology.* 2020;160(4):325-335. doi:10.1111/imm.13198
24. Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100039. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100039
25. Chiappa K.H. Evoked Potentials in Clinical Medicine. Lippincott – Raven, Philadelphia 1997.
26. Bosak M. Atlas elektroencefalografii. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2017.

27. Koszewicz M., Pokryszko – Dragan A. Znaczenie badań elektrofizjologicznych w diagnostyce schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008;4:174-180.
28. Emeryk – Szajewska B., Niewiadomska – Wolska M. *Neurofizjologia kliniczna, elektromiografia i elektroneurografia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).

Omówienie pozostałego dorobku naukowego, sumaryczny IF i indeks Hirscha

- Mój dotychczasowy dorobek obejmuje 48 publikacji, w tym 27 prace oryginalne, 8 prac poglądowych, 12 opisów przypadków, 1 list naukowy do redakcji czasopisma.
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, publikacje poglądowe, opisy przypadków, list naukowy do redakcji czasopisma wynosi **IF = 82,084** (MNiSW/KBN = 2056,0 pkt).
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 64, **indeks Hirscha 5** (wg *Web of Science Core Collection*, stan na dzień 21.02.2022 rok).
- **Punktacja cyklu** przedłożona jako rozprawa habilitacyjna obejmuje 5 publikacji oryginalnych i 1 pracę poglądową (**IF = 25,575, MNiSW/KBN = 580,00 pkt**).

Omówienie głównych kierunków badań nie związanych z tematyką cyklu habilitacyjnego

Moje główne tematy badań poza tematyką cyklu habilitacyjnego dotyczą:

- 1) zastosowanie badań neuroelektrofizjologicznych (ze szczególnym uwzględnieniem multimodalnych potencjałów wywołanych) w ocenie subklinicznej dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena (przewlekłej choroby autoimmunologicznej);
 - 2) charakterystyka kliniczna i etiologia chorób naczyniowych mózgu;
 - 3) charakterystyka patomechanizmu padaczki;
 - 4) charakterystyka rzadkich schorzeń neurologicznych;
 - 5) analiza zaburzeń funkcji poznawczych
-
- 1) zastosowanie badań neuroelektrofizjologicznych (ze szczególnym uwzględnieniem multimodalnych potencjałów wywołanych) w ocenie subklinicznej dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena (przewlekłej choroby autoimmunologicznej);
 - a) **Edyta Dziadkowiak**, Agata Sebastian, Piotr Wiland, Marta Waliszewska – Prośół, Małgorzata Wieczorek, Mieszko Zagrajek, Maria Ejma. Endogenous event-related potentials

in patients with primary Sjögren's syndrome without central nervous system involvement. Scand.J.Rheumatol. 2015; 44(6):487-494. DOI: 10.3109/03009742.2015.1032345
IF 2,307, MNiSW: 25

Endogenne poznawcze potencjały związane z wydarzeniami (cognitive event-related potentials - CERPs) odzwierciedlają przetwarzanie informacji sensorycznych na wyższym poziomie i mogą być wykorzystywane do oceny funkcji poznawczych. Celem pracy było określenie, czy istnieją nieprawidłowości w elektrofizjologicznych parametrach CERP u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena (pSS), ale bez objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub zaburzeń psychicznych. Analiza parametrów CERP została następnie skorelowana ze stanem klinicznym pacjentów oraz z niektórymi parametrami immunologicznymi w grupie chorych.

Do badania włączono 30 kolejnych pacjentów z pSS (29 kobiet, 1 mężczyzna). U wszystkich pacjentów wykonano badanie CERP.

Stwierdzono istotne wydłużenie latencji potencjałów P300 i N200 u pacjentów z pSS. Nieprawidłowości w zakresie parametrów elektrofizjologicznych CERP korelowały z czasem trwania choroby, nieprawidłowościami w obrębie ślinianek oraz podwyższonymi wartościami wskaźnika sedymentacji erytrocytów (ESR). Pacjenci z współistniejącym zespołem przewlekłego zmęczenia (CFS) mieli wyższe amplitudy P300. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian parametrów elektrofizjologicznych CERP u pacjentów z pSS zależnych od obecności zmian w obwodowym układzie nerwowym (PNS), zmian skórnych, zapalenia stawów, zaburzeń w zakresie białych krwinek i układu immunologicznego oraz poziomu lipidów we krwi.

Wyniki badania sugerują obecność niewielkich zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z pSS bez objawów zajęcia OUN czy zaburzeń psychicznych. Zaburzenia funkcji poznawczych korelowały z czasem trwania choroby i nasileniem zmian zapalnych (nieprawidłowości w obrębie ślinianek i markerów zapalnych we krwi).

- b) **Edyta Dziadkowiak**, Agata Sebastian, Małgorzata Wieczorek, Elżbieta Kusińska, Marta Waliszewska – Prosół, Piotr Wiland, Maria Ejma. Parameters of somatosensory evoked potentials in patients with primary Sjögren's syndrome: preliminary results. J.Immunol.Res. 2018; ID 8174340. DOI: 10.1155/2018/8174340
IF 3,404, MNiSW: 25

Celem pracy było ustalenie, czy u pacjentów z pSS bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w badaniach obrazowych funkcja centralnej części drogi czuciowej może być subklinicznie zmieniona. U 33 pacjentów z pSS bez klinicznych cech uszkodzenia OUN i z prawidłowym obrazem tomografii komputerowej głowy badano somatosensoryczne potencjały wywołane (SEP). Uzyskane wyniki porównano z innymi parametrami klinicznymi choroby, a w szczególności ze stanem

immunologicznym. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników. Średnia latencja wszystkich składowych SEP była istotnie wydłużona u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia latencja międzyszczytowa N20-N13 (czas trwania przewodzenia ośrodkowego TT) nie różniła się istotnie między grupami. Natomiast w grupie badanej średnia amplituda N20P22 i N13P16 była istotnie wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów z pSS stwierdzono istotne różnice w parametrach SEP w zależności od czasu trwania choroby oraz obecności przeciwciał SSA i SSB. Autorzy potwierdzili zajęcie OUN często obserwowane u pacjentów z pSS. Wykazali również dysfunkcję ośrodkowego neuronu czuciowego w postaci różnicy w amplitudzie odpowiedzi korowej, co wskazuje na subkliniczne uszkodzenie OUN.

- c) **Edyta Dziadkowiak**, Agata Sebastian, Małgorzata Wieczorek, Anna Pokryszko – Dragan, Marta Madej, Marta Waliszewska – Prośół, Sławomir Budrewicz, Piotr Wiland, Maria Ejma. Visual evoked potentials as potential biomarkers of visual function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18):4196. DOI: 10.3390/jcm10184196
IF 4,241; MNiSW: 140

Przyjmuje się, że wydłużenie czasu latencji P100 wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) spowodowane jest demielinizacją włókien nerwowych, a uszkodzenie aksonów odpowiada za spadek amplitudy. Obserwowane odchylenia VEP nie są specyficzne dla konkretnych chorób, ale wskazują na zaburzenia przewodnictwa wzrokowego. VEP może pełnić rolę diagnostyczną we wczesnym wykrywaniu zaburzeń widzenia. Celem pracy była ocena funkcjonowania drogi wzrokowej na podstawie badania wzrokowych potencjałów wywołanych u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena (pSS), bez objawów ogniskowych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Oceniano również wpływ aktywności choroby, ocenianej na podstawie parametrów klinicznych i stężenia przeciwciał (anty-Ro52, SSA i SSB), na ośrodkowy układ nerwowy. Do badania włączono 32 pacjentów z pSS (31 kobiet, 1 mężczyzna). VEP wykonano na początku badania (T0) oraz po 6 latach (T6). Ich wyniki porównywano długofalowo pomiędzy wartością wyjściową a kontrolną po 6 latach, w zależności od czasu trwania choroby i leczenia. Analizowano również aktywność immunologiczną pSS. W grupie chorych stwierdzono znamienne wydłużenie latencji P100 ($105,5 \pm 5,1$ vs. $100,6 \pm 3,9$; $p = 0,000$) oraz znamienne wyższą amplitudę P100-N145 ($12,3 \pm 4,1$ vs. $9,4 \pm 3,0$; $p = 0,000$). Zaburzenia parametrów elektrofizjologicznych VEP na poziomie wyjściowym korelowały z obecnością przeciwciał anty-Ro52 i bólem stawów. Latencja P100 była krótsza u pacjentów w czasie T0 niż u pacjentów w czasie T6 ($105,50 \pm 5,1$ vs. $109,37 \pm 5,67$; $p = 0,002$). VEP może być przydatną metodą do oceny i monitorowania subklinicznych deficytów wzrokowych w przebiegu pSS.

- 2) charakterystyka kliniczna i etiologia chorób naczyniowych mózgu;

Do najczęstszych chorób naczyniowych mózgu należy udar niedokrwienny mózgu. Udar mózgu definiowany jest jako nagłe ogniskowe lub uogólnione zaburzenia czynności mózgu, utrzymujące się >24 h (o ile wcześniej nie spowodują zgonu albo nie wycofają się po leczeniu reperfuzyjnym), bez innej przyczyny niż naczyniowa, z uwidocznionym w badaniu patologicznym lub obrazowym dokonanym ogniskiem zawału. Zgodnie z klasyfikacją TOAST uwzględnia się następująca etiologię udaru: choroba dużych naczyń (etiologia miażdżycowa), przyczyna sercowo – zatorowa, choroba małych naczyń (udary zatokowe), inne określone rzadkie przyczyny oraz nieustalona przyczyna. Wyniki badań dotyczących zastosowania klasyfikacji TOAST w udarze mózdzku, oznaczenia poziomu troponin w ostrej fazie udaru mózgu, znaczeniu profilaktyki migotania przedsionków w zapobieganiu udaru mózgu opublikowano w następujących czasopismach:

- a) **Edyta Dziadkowiak**, Justyna Chojdak – Łukasiewicz, Maciej Guziński, Leszek Noga, Bogusław Paradowski. The usefulness of the TOAST classification and prognostic significance of pyramidal symptoms during the acute phase of cerebellar ischemic stroke. *Cerebellum* 2016; 15(2):159-164. DOI: 10.1007/s12311-015-0676-6
IF 3,234; MNiSW: 20
- b) **Edyta Dziadkowiak**, Justyna Chojdak, Maciej Guziński, Katarzyna Lewczuk, Leszek Noga, Alicja Kostecka, Bogusław Paradowski. Troponin levels in patients in acute phase of stroke. *J.Cardiovasc.Med.Cardiol.* 2018; 5(4):053-058. DOI: 10.1735/22455-2976.000072
IF 0; MNiSW: 1
- c) Bogusław Paradowski, **Edyta Kowalczyk**, Ewa Koziorowska- Gawron, Michał Paradowski, Jerzy Kamienowski, Andrzej Maciejak, Leszek Noga. An analysis of primary prophylaxis in middle-aged and elderly stroke patients with atrial fibrillation. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2009; 18(2):141-146.
IF 0,094; MNiSW: 9

Okolo 0.5-1% wszystkich udarów stanowi zakrzepica żył mózgowych (CVT). Obraz kliniczny i radiologiczny CVT jest niespecyficzny i może imitować inne schorzenia. W kolejnej publikacji retrospektywnie oceniono obraz kliniczny i radiologiczny chorych z CVT, ze szczególnym uwzględnieniem trudności diagnostycznych:

- d) Anna Zimny, **Edyta Dziadkowiak**, Joanna Bładowska, Justyna Chojdak – Łukasiewicz, Aleksandra Loster – Niewińska, Marek Sasiadek, Bogusław Paradowski. Cerebral venous thrombosis as a diagnostic challenge: clinical and radiological correlation based on the retrospective analysis of own cases. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2017; 26(7):1113-1122. DOI: 10.17219/acem/66778
IF 1,262; MNiSW: 15

Wraz z zespołem współautorów dokonałam przeglądu piśmiennictwa, dotyczącego etiologii udaru niedokrwienego mózgu:

- e) Justyna Chojdak-Łukasiewicz, **Edyta Dziadkowiak**, Sławomir Budrewicz. Monogenic causes of strokes. *Genes* 2021; 12(12):1855 DOI: 10.3390/genes12121855
IF 4,096; MNiSW: 100
- f) Justyna Chojdak-Łukasiewicz, **Edyta Dziadkowiak**, Anna Zimny, Bogusław Paradowski. Cerebral small vessel disease: a review. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2021; 30(3):349-356. DOI: 10.17219/acem/131216
IF 1,727; MNiSW: 70
- g) Justyna Chojdak-Łukasiewicz, **Edyta Dziadkowiak**, Joanna Bładowska, Bogusław Paradowski. Vertebral artery dissection and stroke after scuba diving [letter to the editor]. *Neurol.India* 2014; 62(6):711. DOI: 10.4103/0028-3886.149455
IF 1,232; MNiSW: 15

Przemijająca niepamięć całkowita (transient global amnesia; TGA) jest przykładem metabolicznego uszkodzenia niedokrwienego mózgu. Obraz kliniczny charakteryzuje się nagłą i pełną utratą pamięci następczej, bez innych zaburzeń neurologicznych, w tym językowych, rozumienia oraz sprawności ruchowej. Najnowsze dane sugerują, że zmiany wywołane działaniem glutaminianu w metabolicznie aktywnym obszarze CA1 hipokampa powodują zaburzenia czynności na poziomie komórkowym i opóźnionej śmierci neuronów w mechanizmie apoptozy. Autorzy wykazali, że TGA najczęściej występowało wiosną (36%) i latem (30%), a szczyt zachorowań przypadał na marzec.

- h) Justyna Chojdak-Łukasiewicz, **Edyta Dziadkowiak**, Leszek Noga, Małgorzata Wieczorek, Bogusław Paradowski. Seasonal variations in the occurrence of transient global amnesia (TGA). *Neurol.Neurochir.Pol.* 2019;53(3):212-216. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0021
IF 1,025; MNiSW: 100

3) charakterystyka patomechanizmu padaczki;

W kolejnych pracach dotyczących padaczki, wraz z współautorami, przeanalizowałam dostępną bazę danych medycznych w poszukiwaniu markerów oceniających korelacje pomiędzy padaczką a snem. W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się rolę mikroRNA w patogenezie padaczki i zaburzeń snu. MikroRNA są rodziną jednoniciowych, niekodujących, endogennych cząsteczek regulatorowych, powstających z dwuniciowych prekursorów. Składają się one zwykle z 21-23 nukleotydów, a ich główna rola polega na potranskrypcyjnej regulacji ekspresji wielu genów. Poznanie roli mikroRNA w patogenezie padaczki z zaburzeniami snu może zaowocować wykorzystaniem go jako biomarkera w tych zaburzeniach i zastosowaniem w terapii.

- a) **Edyta Dziadkowiak**, Justyna Chojdak-Lukasiewicz, Piotr Olejniczak, Bogusław Paradowski. Regulation of microRNA expression in sleep disorders in patients with epilepsy. *Int.J.Mol.Sci.* 2021; 22(14):7370. DOI: 10.3390/ijms22147370
IF 5,923; MNiSW: 140

W kolejnej pracy oryginalnej przedstawiono czynniki ryzyka padaczki, związanej z naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu.

- b) **Edyta Dziadkowiak**, Maciej Guziński, Justyna Chojdak-Lukasiewicz, Małgorzata Wieczorek, Bogusław Paradowski. Predictive factors in post-stroke epilepsy: retrospective analysis. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2021; 30(1):29-34. DOI: 10.17219/acem/128745
IF 1,727; MNiSW: 70

Uczestniczyłam także we współpracy z Katedrą Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu w analizie zapisu elektroencefalograficznego (EEG) u 125 psów z różnymi encefalopatiami padaczkowymi wykonanego w sedacji medetomidynowej przy użyciu podskórnych elektrod drutowych. Oceniano, opisywano i porównywano cechy badania EEG psów (aktywność tła i wyładowania padaczkowe).

- c) Marcin Wrzosek, J.R. Ives, M. Karczewski, **Edyta Dziadkowiak**, Ewa Gruszka. The relationship between epileptiform discharges and background activity in the visual analysis of electroencephalographic examinations in dogs with seizures of different etiologies. *Vet.J.* 2017; 222:41-51. DOI: 10.1016/j.tvjl.2017.03.003
IF 1,773; MNiSW: 45

4) charakterystyka rzadkich schorzeń neurologicznych;

Jestem współautorką opisów przypadków rzadkich schorzeń neurologicznych. Za pomocą badań metodą rezonansu magnetycznego (MR) uwidoczniono dynamikę zmian ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu choroby Creutzfeldta-Jakoba oraz przedstawiono zmiany podkorowe z koncentrycznymi warstwami demielinizacji i zachowaną mieliną u pacjentki ze stwardnieniem koncentrycznym Balo, sporadyczną postacią stwardnienia rozsianego. Monitorowanie przebiegu choroby u pacjentki z zespołem Lance-Adamsa przy pomocy zaawansowanych technik elektrofizjologicznych (ilościowe EEG) oraz obrazu spektroskopii MR pozwoliło na postawienie hipotezy reorganizacji synaptycznej sieci neuronalnych, spowodowanych plastycznością mózgu u pacjenta po niedotlenieniu mózgu.

- a) **Edyta Kowalczyk**, Paweł Szewczyk, Sławomir Budrewicz, Magdalena Koszewicz, Ewa Gruszka, Krzysztof Słotwiński, Ryszard Podemski. Dynamics of magnetic resonance image changes in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur.Neurol.* 2013; 70(3-4):139-140. DOI: 10.1159/000352038

- b) **Edyta Dziadkowiak**, Mieszko Zagrajek, Anna Zimny, Bogusław Paradowski. Reversible symptoms present in a patient with Baló's concentric sclerosis. *Neurol.India* 2018;66(1):268. DOI: 10.4103/0028-3886.222885
IF 2,708; MNiSW: 15F 1,362; MNiSW: 20
- c) Aleksandra Szczepańska, **Edyta Dziadkowiak**, Joanna Bładowska, Lech Kipiński, Sławomir Budrewicz, Magdalena Koszewicz. The usefulness of quantitative EEG and advanced MR techniques in the monitoring and long-term prognosis of Lance-Adams syndrome. *Front.Neurol.* 2019;10:214. DOI: 10.3389/fneur.2019.00214
IF 2,889; MNiSW: 100

5) analiza zaburzeń funkcji poznawczych

W kolejnych pracach naukowych, wraz z współautorami, dokonano oceny funkcjonowania poznawczego, poziomu zmęczenia oraz parametrów potencjałów związanych z wydarzeniami (event-related potentials - ERP) u pacjentów z rozpoznaniem klinicznie izolowanego zespołu (clinically isolated syndrome - CIS). Nieprawidłowości potencjałów związanych z wydarzeniami w CIS sugerują wczesny wpływ choroby na czynność sieci neuronalnych.

- a) Anna Pokryszko-Dragan, **Edyta Dziadkowiak**, Mieszko Zagrajek, Krzysztof Słotwiński, Ewa Gruszka, Małgorzata Bilińska, Ryszard Podemski. Cognitive performance, fatigue and event-related potentials in patients with clinically isolated syndrome. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2016; 149:68-74. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.07.022
IF 1,381; MNiSW: 20

Celem kolejnej publikacji była ocena zmian mikrostrukturalnych w obrębie strategicznych regionów mózgu u chorych na stwardnienie rozsiane, z wykorzystaniem nowych technik neuroobrazowania: rezonansu tensora dyfuzji (DTI), w odniesieniu do różnych aspektów niepełnosprawności. Za pomocą techniki DTI uzyskano wartości wskaźnika anizotropii frakcyjnej (FA) i pozornego współczynnika dyfuzji ADC (Apparent Diffusion Coefficient) w obrębie ciała modzelowatego (CC), obu wzgórz (TH) i środkowych konarów mózdzku (MCP). Niepełnosprawność oceniano za pomocą Expanded Disability Status Scale (EDSS), MS Functional Composite (MSFC), Symbol Digit Modalities Test (SDMT) oraz Fatigue Severity Scale (FSS). Zmiany wskaźników DTI w prawidłowo wyglądającej istocie białej i szarej u chorych na MS wskazały na subtelne zmiany integralności tkanek. Ukryte uszkodzenie strategicznych regionów mózgu może przyczyniać się do różnych aspektów niepełnosprawności w przebiegu MS.

- b) Anna Pokryszko-Dragan, Anna Banaszek, Marta Nowakowska-Kotas, Klaudia Jeżowska-Jurczyk, **Edyta Dziadkowiak**, Ewa Gruszka, Mieszko Zagrajek, Małgorzata Bilińska, Sławomir Budrewicz, Marek Sąsiadek, Joanna Bładowska. Diffusion tensor imaging findings

in the multiple sclerosis patients and their relationships to various aspects of disability.
J.Neurol.Sci. 2018;391:127-133. DOI: 10.1016/j.jns.2018.06.007

IF 2,651; MNiSW: 25

Zaburzenia poznawcze i afektywne często towarzyszą zaburzeniom funkcji tarczycy, m.in. w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy (choroba Hashimoto; HT). Celem pracy była ocena ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z HT w stanie eutyreozy za pomocą potencjałów związanych z wydarzeniami (event-related potentials - ERP) i spektroskopii rezonansu magnetycznego (magnetic resonance spectroscopy - MRS) oraz ich korelacja z funkcjami poznawczymi. Uzyskane wyniki wskazywały na zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia u bezobjawowych neurologicznie pacjentów z HT. Średnie wartości latencji potencjałów N200 i P300 zarejestrowanych ze wszystkich elektrod (Fz, Cz, Pz) były istotnie dłuższe u chorych z HT niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Średnia amplituda potencjałów P300 rejestrowanych ze wszystkich elektrod była istotnie niższa u pacjentów z HT niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono dodatnią korelację między stosunkiem mioinozytolu (mI) / kreatyny (Cr) w obszarze tylnego zakrętu obręczy a latencjami P300 (Fz, Cz, Pz). Parametry ERP w połączeniu z MRS stanowiły ważny element w rozpoznawaniu i monitorowaniu funkcji poznawczych w tej grupie chorych.

- c) Marta Waliszewska-Prosół, Joanna Bładowska, Sławomir Budrewicz, Marek Sąsiadek, **Edyta Dziadkowiak**, Maria Ejma. The evaluation of Hashimoto's thyroiditis with event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy and its relation to cognitive function. Sci.Rep. 2021;11:2480. DOI: 10.1038/s41598-021-82281-6
IF 4,379; MNiSW: 140

Recenzowanie publikacji

Dla czasopism: Journal of Pediatric Neurology (1 praca), Advances in Clinical and Experimental Medicine (1 praca), Polski Przegląd Neurologiczny (7 prac), Journal of Clinical Medicine (1 praca), Bioengineered (2 prace), Nutrients (1 praca).

Czynny udział w konferencjach naukowo – szkoleniowych

Przygotowałam i wygłosiłam 22 wykłady w trakcie sesji dydaktycznych konferencji naukowych – Oddziału Dolnośląskiego, 1 wykład podczas Konferencji Naukowo – Szkoleniowej „Zaburzenia snu w neurologii” w Krakowie w marcu 2019 roku, 1 wykład podczas XI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej „Postępy w neurofizjologii i ich kliniczne znaczenie” Wrocław w czerwcu 2021 roku.

Uczestniczyłam w przygotowaniu 30 streszczeń zjazdowych, w tym 18 w zjazdach zagranicznych oraz 12 w zjazdach polskich.

Projekty uczelniane

1. 2019 rok; zadanie badawcze w ramach dotacji statutowej „Charakterystyka czynności bioelektrycznej mózgu i parametrów immunologicznych u chorych na padaczkę”; charakter udziału w zadaniu badawczym – członek zespołu
2. 2019 rok; zadanie badawcze w ramach dotacji statutowej „Kliniczna i elektrofizjologiczna ocena zaburzeń czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w układowych chorobach autoimmunologicznych”; charakter udziału w zadaniu badawczym – członek zespołu
3. 2020 rok; zadanie badawcze w ramach dotacji statutowej „Wielokierunkowa analiza czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego z wykorzystaniem metod elektrofizjologicznych, obrazowych i diagnostyki laboratoryjnej w schorzeniach o różnej etiologii w odniesieniu do stanu klinicznego i aspektów psychospołecznych”; charakter udziału w zadaniu badawczym – członek zespołu
4. 2021 rok; projekt badawczy „Analiza czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego z wykorzystaniem metod elektrofizjologicznych, obrazowych i laboratoryjnych w schorzeniach o wieloczynnikowej etiologii, z odniesieniem do obrazu klinicznego, aspektów psychospołecznych i pandemii COVID-19”; charakter udziału w projekcie – członek zespołu
5. 2021 rok; projekt badawczy „Analiza mechanizmów immunocytochemicznych, strukturalnych i elektrofizjologicznych u pacjentów z autoimmunologicznym zajęciem obwodowego układu nerwowego i mięśni” zaplanowany do przeprowadzenia w ramach współpracy Katedry i Kliniki Neurologii, Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Laboratorium Immunopatologii Zakładu Terapii Doświadczalnej Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, w dniu 17.09.2021 roku projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej (nr KB – 719/2021); charakter udziału w projekcie – kierownik projektu

Kursy i szkolenia

- 1999 rok oraz 2000 rok uczestnictwo w „International Intensive Course in Oncology” ERASMUS, Wrocław
- 2020 rok szkolenie teoretyczno – praktyczne z zakresu podawania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności poudarowej kończyn, Wrocław
- 2020 rok szkolenie i warsztaty z zakresu diagnostyki i różnicowania bólów głowy oraz podawania toksyny botulinowej w profilaktyce migreny przewlekłej, Allergan Medical Institute, Wrocław
- 2021 rok szkolenie i warsztaty z zakresu diagnostyki i różnicowania bólów głowy oraz podawania toksyny botulinowej w profilaktyce migreny przewlekłej, Allergan Medical Institute, Oświęcim

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem poniższych organizacji:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)
- Polskie Towarzystwo Neurofizjologii Klinicznej (PTNK)

Działalność organizacyjna

- W kadencji 2011 – 2014 byłam członkiem Zarządu Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (OD PTN)
- W kadencji 2011 – 2015 byłam sekretarzem Zarządu Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej (OD PTNK)
- Od 2019 roku jestem sekretarzem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej (PTNK)
- W 2019 roku dołączyłam do komitetu organizacyjnego 17th European Congress of Clinical Neurophysiology, w zastępstwie za osobę, która przebywała na urlopie macierzyńskim
- W 2021 roku byłam członkiem Komitetu Organizacyjnego XI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej „Postępy w neurofizjologii i ich kliniczne znaczenie” we Wrocławiu
- Od 2020 roku jestem członkiem zespołu ds. leczenia immunoglobulinami w ramach Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

- Od 2016 roku prowadzę zajęcia z przedmiotu Neurologia dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego oraz IV roku Wydziału Lekarsko - Stomatologicznego
- Jestem współautorem rozdziału pt.: Padaczka w Kompendium neurologii pod redakcją Ryszarda Podemskiego, wydanie IV, Gdańsk 2019
- W latach 2001 – 2021 w periodyku „Vademecum Pielęgniarki i Położnej” (ISSN 1734-5979) opublikowałam 17 artykułów:
 - a) Etiologia, profilaktyka i diagnostyka osteoporozy (2001)
 - b) Charakterystyka podstawowych grup alergenów (2001)
 - c) Opis wybranych czynności pielęgniarstwa (2002)
 - d) Leczenie bólu w chorobach nowotworowych (2002)
 - e) Zespoły otępienne – etiologia, objawy i leczenie (2002)
 - f) Stwardnienie rozsiane – charakterystyka choroby (2002)
 - g) Badania elektrofizjologiczne w diagnostyce chorób układu nerwowego (2003)
 - h) Badania obrazowe w diagnostyce medycznej (2004)
 - i) Choroby naczyniowe mózgu (2004)
 - j) Schizofrenia – charakterystyka choroby (2006)

- k) Choroba Parkinsona – charakterystyka kliniczna (2008)
- l) Rak szyjki macicy – obraz kliniczny (2010)
- m) Omdlenia – obraz kliniczny i diagnostyka różnicowa (2013)
- n) Podstawowe zaburzenia elektrolitowe (2014)
- o) Torbiel szyszynki – charakterystyka kliniczna (2017)
- p) Zaburzenia snu w chorobach neurologicznych (2020)
- q) Charakterystyka kliniczna przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej – CIDP (2021)

Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

Mój całkowity dorobek naukowy składa się z 48 publikacji o łącznej punktacji: **IF = 82,084, MNiSW = 2056,0 pkt.** Zgodnie z bazą *Web of Science Core Collection* liczba cytowań moich publikacji wynosi 68 (64 bez autocytowań), a **h-index 5.**

Po wyłączeniu publikacji, tworzących cykl habilitacyjny, mój dorobek naukowy obejmuje 42 prace o łącznej punktacji: **IF = 56,509 i MNiSW = 1476,0 pkt,** w tym:

- prac oryginalnych - 22, w tym 20 z IF
- prac poglądowych - 7, w tym 4 z IF
- opisy przypadków – 12, w tym 8 z IF
- listy naukowe do redakcji – 1, w tym 1 z IF.

