

**Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Marcin Rogoziewicz

**Kliniczna i neurofizjologiczna ocena uszkodzenia obwodowego układu nerwowego
u osób z rozrostowymi chorobami układu krwiotwórczego**

„Clinical and neurophysiological evaluation of peripheral nervous system disturbances
in patients with lymphoproliferative disorders”

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Sławomir Michalak

Poznań 2014

Składam serdeczne podziękowania dla
Promotora Dr hab. med. Sławomira Michalaka
Kierownika Zakładu Neurochemii i Neuropatologii Katedry i Kliniki Neurologii
za życzliwą pomoc, cenne rady i liczne wskazówki merytoryczne udzielone w trakcie realizacji
niniejszej pracy a także za wskazanie fachowej literatury

Składam serdeczne podziękowania dla
Prof. dr hab. med. Wojciecha Kozubskiego
Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii
za umożliwienie mi przeprowadzenia kolejnych etapów przewodu doktorskiego

Składam serdeczne podziękowania dla
wszystkich życzliwych osób,
bez pomocy i cierpliwości których niemożliwe byłoby ukończenie niniejszej pracy

słowa kluczowe: obwodowy układ nerwowy, neurologiczne zespoły paranowotworowe, neurofizjologia, choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, choroby limfo-/mieloproliferacyjne

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP.....	13
1. Wpływ choroby nowotworowej na układ nerwowy.....	13
1.1. Bezpośredni wpływ nowotworu na układ nerwowy.....	13
1.2. Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZZP).....	14
1.2.1. Patomechanizmy rozwoju NZZP.....	14
1.2.2. Obraz kliniczny.....	16
1.2.3. Kryteria rozpoznania.....	18
1.2.4. Diagnostyka neurologicznych zespołów paranowotworowych.....	19
2. Neuropatie u chorych na szpiczaka, chłoniaka nieziarniczego, białaczki.....	21
2.1. Klasyfikacja neuropatii związanych z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	23
2.2. Objawy neuropatii związanych z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	25
2.3. Epidemiologia neuropatii związanych z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	28
2.4. Rozpoznanie i diagnostyka neuropatii związanych z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	29
3. Neuropatie cukrzycowe.....	30
II. CEL PRACY.....	34
III. PACJENCI I METODYKA.....	35
1. Pacjenci.....	35
1.1. Grupa badana i grupa kontrolna.....	35
1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia z badania.....	35
2. Metodyka.....	36
2.1. Protokół badania internistycznego i neurologicznego.....	36
2.2. Badanie internistyczne i neurologiczne.....	36
2.3. Badania laboratoryjne.....	38
2.3.1. Podstawowe badania laboratoryjne krwi.....	38

2.3.2. Badanie dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych i innych autoprzeciwciał.....	38
2.4. Badania neurofizjologiczne.....	39
2.4.1. Przewodnictwo nerwów obwodowych.....	39
2.4.2. Parametry przewodnictwa nerwowego.....	40
2.4.3. Elektromiografia.....	40
2.4.4. Próba męczliwości.....	40
2.4.5. Punkty stymulacji w badaniu przewodnictwa nerwowego.....	41
2.5. Ocena sprawności chorych za pomocą zobiektywizowanych testów neuropsychologicznych.....	43
2.6. Analiza statystyczna.....	44
IV. WYNIKI.....	45
V. DYSKUSJA.....	104
VI. WNIOSKI.....	116
VII. STRESZCZENIE.....	117
VIII. SUMMARY.....	120
IX. PIŚMIENNICTWO.....	122
X. ZAŁĄCZNIKI	140
XI. SPIS RYCIN.....	147
XII. SPIS TABEL.....	148

WYKAZ SKRÓTÓW

ADA:	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne [ang. American Diabetes Association]
ADEM:	ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego [ang. acute disseminated encephalomyelitis]
AChR:	receptor acetylocholiny [ang. acetylcholine receptor]
AlAT:	aminotransferaza alaninowa
Alfa-GDH:	alfa dehydrogenaza glutaminianowa [ang. alpha glutamate dehydrogenase]
AML:	ostra białaczka szpikowa [ang. acute myelogenous leukemia]
Amp:	amplituda
Anty-GAD:	przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego [ang. anti-glutamic-acid-decarboxylase antibody]
Anty-GFAP:	przeciwciała przeciwko kwaśnemu włókienkowemu białku gleju [ang. anti-gial fibrillary acidic protein antibody]
Anty-MAG:	przeciwciała przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną [ang. anti-myelin-associated-glycoprotein antibody]
Area:	pole powierzchni [ang. area]
AspAT:	aminotransferaza asparaginianowa
Białko M:	białko monoklonalne
BMI :	wskaźnik masy ciała [ang. Body Mass Index]
BuCy2:	busulfan, cyklofosfamid [ang. busulfan, cyclophosphamide]
CANOMAD:	zespół CANOMAD [ang. Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies]

chłoniak DLBCL:	chłoniak rozlany z dużych komórek B [ang. diffuse large B-cell lymphoma]
chłoniak FL:	chłoniak grudkowy [ang. follicular lymphoma]
chłoniak MALT:	chłoniak związany z tkanką limfatyczną błony śluzowej żołądka [ang. mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma]
chłoniak MCL:	chłoniak z komórek płaszczka [ang. mantle cell lymphoma]
CHOP:	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon [ang. cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin (vincristine), prednisolone]
CIDP:	przewlekła zapalna poliradikulopatia demielinizacyjna [ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]
CLL:	przewlekła białaczka limfatyczna [ang. chronic lymphocytic leukemia]
CML:	przewlekła białaczka szpikowa [ang. myelosis leukaemica chronica]
COP:	cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon [ang. cyclophosphamide, oncovin (vincristine), prednisone]
CPK:	kinaza fosfokreatynowa [ang. creatine phosphokinase]
CRP:	białko C-reaktywne [ang. C reactive protein]
CRT:	czas reakcji z wyborem [ang. choice reaction time]
CTD:	cyklofosfamid, talidomid, deksametazon [ang. cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone]
CV:	szybkość przewodzenia [ang. conduction velocity]
DHAP:	deksametazon, cytarabina, cisplatyna [ang. dexamethasone, cytarabine, platinum agent]

DNA:	kwas deoksyrybonukleinowy [ang. deoxyribonucleic acid]
Dspan:	powtarzanie cyfr [ang. Digit Span]
EDU:	wykształcenie w latach
EFNS:	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych [ang. European Federation of Neurological Societies]
EMG:	elektromiografia [ang. electromyography]
ENG:	elektroneurografia [ang. electroneurography]
ESHAP:	etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna [ang. etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin]
FC:	fludarabina, cyklofosfamid [ang. fludarabine, cyclofosphamide]
Hb:	hemoglobina [ang. hemoglobin]
HCT:	hematokryt [ang. hematocrite]
HCL:	białaczka włochatokomórkowa [ang. hairy cell leukemia]
HGB:	hemoglobina [ang. hemoglobin]
IgA:	immunoglobulina alfa
IgD:	immunoglobulina delta
IgE:	immunoglobulina epsilon
IgG:	immunoglobulina gamma
IgM:	immunoglobulina mi
IMGW:	[ang. The International Myeloma Working Group]

Lat:	latencja
LE:	zapalenie układu limbicznego [ang. limbic encephalitis)
MAC:	mononeuropatia aksonalna czuciowa
MADCR:	mononeuropatia aksonalno-demielinizacyjna czuciowo-ruchowa
MAR:	mononeuropatia aksonalna ruchowa
MCV:	średnia objętość krwinki czerwonej [ang. mean corpuscular volume]
MGUS:	gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu [ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance]
Motor:	ruchowy [ang. motor]
MPT:	melfalan, prednizon, talidomid [ang. melfalan, prednisone, thalidomide]
MRI:	rezonans magnetyczny [ang. magnetic resonance imaging]
NMO:	zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego [ang. neuromyelitis optica]
NZP:	neurologiczny zespół paranowotworowy
OB:	odczyn Biernackiego
Odp:	odpowiedź
PAC:	polineuropatia aksonalna czuciowa
PACR:	polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa
PADC:	polineuropatia aksonalno-demielinizacyjna czuciowa
PADCR:	polineuropatia aksonalno-demielinizacyjna czuciowo-ruchowa
PCJR:	potencjał czynnościowy jednostki ruchowej
PEBL:	[ang. Psychology Experiment Building Language)

PLT:	płytki krwi [ang. platelets]
PM:	próba męczliwości
PNS:	[ang. Peripheral Nerve Society]
POEMS:	polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammapatia, zaburzenia skórne, [ang. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes]
Poly:	polifazja [ang. polyphasy]
Ptrails:	test łączenia punktów [ang. trail making test]
RBC:	czerwone krwinki krwi [ang. red blood cells]
receptor AMPA:	receptor α -amino-2,3-dihydro-5-metylo-3- okso-isoksazolo- <i>propionianu</i> [ang. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor]
receptor GABA:	receptor kwasu γ -aminomasłowego [ang. γ -Aminobutyric acid receptor]
receptor NMDA:	receptor N-metylo-D-asparagianu [ang. N-methyl-D-aspartate receptor]
RID:	mięsień międzykostny grzbietowy prawy [ang. right interosseous dorsal]
RM:	nerw pośrodkowy prawy [ang. right median]
RP:	nerw strzałkowy prawy [ang. right peroneal]
RS:	nerw łydkowy prawy [ang. right sural]
RT:	nerw piszczelowy prawy [ang. right tibial]

RTA:	mięsień piszczelowy przedni prawy [ang. right tibial anterior]
RU:	nerw łokciowy prawy [ang. right ulnar]
SD:	odchylenie standartowe [ang. standard deviation]
Sens:	czuciowy [ang. sensitive]
SGPG:	[ang. sulphated glucuronyl paragloboside]
SGPL:	[ang.: sulphated glucuronyl lactosaminy paragloboside]
SNAP:	potencjał czynnościowy włókien czuciowych nerwu [ang. sensory nerve action potential]
SPS:	zespół sztywnego człowieka [ang. stiff mann syndrome]
SRT:	czas reakcji prostej [ang. simple reaction time]
SSRI:	selektywny inhibitor wychwytu serotoniny [ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor]
TD:	talidomid [ang. thalidomide]
TK:	transketolaza [ang. transketolase]
TPP:	pirofosforan tiaminy [ang. Thiamine pytophosphate]
TPI:	izomeraza fosfotriozyowa [ang. triose phosphate isomerase]
TSH:	tyreotropina [ang. thyroid stimulating hormone]
USG:	ultrasonografia [ang. ultrasonography]

VGCC:	kanały wapniowe bramkowane napięciem [ang. voltage-gated calcium channel]
VGKC:	kanały potasowe bramkowane napięciem [ang. voltage gated potassium channels]
VR:	winkrystyna, rituksimab [ang. vincristine, rituximab]
WBC:	białe krwinki krwi [ang. white blood cells]
WHR:	stosunek obwodu talii do obwodu bioder [ang. Waist-to-Hip Ratio]
Wsk. SI:	wskaźnik SI; [ang. size index]

I. Wstęp

1. Wpływ choroby nowotworowej na układ nerwowy

Uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu choroby nowotworowej stają się ważnym problemem klinicznym w związku z wydłużaniem czasu życia chorych oraz zwiększaniem zakresu stosowanej chemioterapii. W przebiegu zmian rozrostowych można wyróżnić trzy podstawowe mechanizmy oddziaływania choroby na układ nerwowy. Bezpośredni wpływ związany jest z uciskiem, przerzutami oraz naciekami w następstwie rozrostu tkanki nowotworowej. Pośrednie oddziaływanie nowotworu prowadzi do rozwoju zaburzeń czynności układu nerwowego przyjmując postać zespołów paranowotworowych. Uszkodzenie układu nerwowego może być również następstwem zastosowanego leczenia (zwłaszcza chemioterapeutyków), będąc jednym z najistotniejszych działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego. Dążąc do maksymalnej regresji guza stosuje się wysokie dawki cytostatyków, a schematy leczenia mają postać politerapii, co istotnie zwiększa ich toksyczność. Jednym z podstawowych działań niepożądanych chemioterapii jest działanie neurotoksyczne, prowadzące do wystąpienia objawów neurologicznych o zróżnicowanym nasileniu.

1.1. Bezpośredni wpływ nowotworu na układ nerwowy

Bezpośrednie oddziaływanie nowotworu jest najczęściej wynikiem przerzutów, ucisku lub naciekania tkanki nowotworowej na struktury ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych lub nacieki / przerzuty w obrębie mózgowia obserwowane są w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast sploty nerwowe lub nerwy obwodowe są strukturami obwodowego układu nerwowego często objętymi wtórną patologią nowotworową.

1.2. Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZP)

Zespoły paranowotworowe obejmować mogą zaburzenia: skórne, endokryne, metaboliczne, nefrologiczne, neurologiczne, łącznotkankowe, układu krzepnięcia krwi i hematologiczne, a także objawy systemowe (zespół wyniszczenia paranowotworowego, zespół wyczerpania i gorączka paranowotworowa). Z uwagi na stosunkowo rzadkie występowanie (lub rozpoznawanie) oraz brak do 2004 roku kryteriów diagnostycznych, szacowanie występowania neurologicznych zespołów paranowotworowych na około 1% chorych z nowotworem złośliwym wydaje się być związane z analizami nie przeprowadzonymi z wymaganą obecnie dokładnością, a częstokroć jest niedoceniane. W związku z tym podejrzewać należy niedoszacowanie częstości występowania NZP, jednakże według niektórych badaczy wynosić ona może nawet kilkanaście procent wszystkich pacjentów ze złośliwą chorobą nowotworową (Rosenfeld 2003).

Pod pojęciem zespołu paranowotworowego rozumieć należy występowanie dysfunkcji narządu i / lub układu, nie będących bezpośrednim wynikiem obecności guza lub przerzutów w danym narządzie / układzie. Rozwój objawów neurologicznego zespołu paranowotworowego może istotnie pogorszyć sprawność i obniżyć jakość życia chorego.

1.2.1. Patomechanizmy rozwoju NZP

Klinicznie istotne znaczenie ma wystąpienie objawów neurologicznego zespołu paranowotworowego u osoby bez rozpoznanej choroby nowotworowej. Powiązanie postaci klinicznej NZP z rodzajem nowotworu ułatwia niekiedy ustalenie ostatecznego rozpoznania i wczesne wdrożenie leczenia. Neurologiczne zespoły paranowotworowe towarzyszą najczęściej rakowi drobnokomórkowemu płuca, jajnika, piersi oraz chorobom rozrostowym układu krwiotwórczego takim jak szpiczak, chłoniak, białaczka, (Hagler 2004, Pelosof 2010). Istotną część analizowanych zespołów nie jest jednakże swoista dla określonego typu nowotworu i może towarzyszyć nowotworom wywodzącym się z różnych tkanek. Jak już wspomniano pojawienie się objawów NZP wyprzedza w większości przypadków kliniczne ujawnienie się nowotworu, a jego remisja wiązać się może z ustąpieniem objawów NZP. Z tego względu prowadzenie kompleksowych badań nad patomechanizmami i znaczeniem klinicznym neurologicznych

zespołów paranowotworowych w jednolitych grupach chorych z nowotworami ułatwić może ich charakterystykę.

Aktualnie wyróżnia się kilka mechanizmów prowadzących do powstawania zespołów paranowotworowych (Tanaka 2002):

- zaburzenia wydzielania hormonów, czynników wzrostu, cytokin, chemokin lub ich ektopowe wydzielanie

Wydzielanie hormonów lub mediatorów przez tkanki, w których w warunkach zachowanej homeostazy proces ten nie zachodzi, nosi nazwę produkcji ektopowej. Z kolei stan, gdy tkanka fizjologicznie wydzielająca hormon / mediator produkuje go w sposób niekontrolowany i nadmierny, nazywany jest sekrecją eutropową. Taki mechanizm powstawania zespołu paranowotworowego jest charakterystyczny między innymi dla paranowotworowych zespołów dermatologicznych, czy hematologicznych.

- mechanizm autoimmunologiczny – produkcja przeciwciał przeciwko antygenom komórek nowotworowych lub komórek nerwowych.

Zazwyczaj reakcja autoimmunologiczna dotyczy wewnątrzkomórkowych antygenów cytoplazmatycznych (komórki rogów przednich rdzenia kręgowego, komórki Purkiniego mózdzku) lub rzadziej - powierzchniowych, występujących w błonie komórkowej zmienionych chorobowo komórek lub w złączach synaptycznych. Przeciwciała te wiązać się mogą również z epitopami komórek zdrowych, nie objętych procesem nowotworzenia. Mechanizm tego typu występuje stosunkowo rzadziej w przebiegu neurologicznych zespołów paranowotworowych.

W tym przypadku, pierwszym etapem procesu jest przerwanie ciągłości bariery krew – mózg lub rzadziej krew – siatkówka. Reakcja immunologiczna prowadzi zatem do syntezy tzw. przeciwciał onkoneuronalnych. Najistotniejszą rolę odgrywają przeciwciała klasy IgG – anty Hu oraz anty CV2. Pojawić się mogą ponadto reakcje zależne od przeciwciał anty-Yo, anty-Ri, anty-Ma/Ta, anty-CV2 oraz anty-amfizyna (Honnorat 2007). Reakcje skierowane przeciw białkom niezbędnym dla funkcjonowania układu nerwowego prowadzą do zaburzeń na poziomie ośrodkowym lub obwodowym. W aspekcie diagnostycznym należy jednak uwzględnić,

iż obecność przeciwciał onkoneuronalnych nie jest niezbędna do rozpoznania neurologicznego zespołu paranowotworowego.

- mechanizm autoimmunologiczny – odpowiedź cytotoksyczna

W ostatnich latach podkreśla się udział komórkowej odpowiedzi cytotoksycznej w patogenezie NZP (Zaborowski i Michalak 2013). Badania neuropatologiczne przeprowadzone u chorych z NZP wykazały obecność cytotoksycznych limfocytów T (Rosenblum, 1993; Sutton i wsp., 2001). Zlokalizowane są one okołonaczyniowo i utworzone z pomocniczych limfocytów T (CD4+) i limfocytów B, podczas gdy śródmiąższowo stwierdzano obecność cytotoksycznych limfocytów T (CD8+) (Panegyres i wsp., 1993; Rosenblum i wsp., 1993; Voltz i wsp., 1998). Zaangażowanie podtypów limfocytów może różnić się w poszczególnych postaciach klinicznych NZP. Odpowiedź cytotoksyczną, w którą zaangażowane są limfocyty T wykazano przede wszystkim wobec antygenów z grupy Hu (Voltz i wsp., 1998). Natomiast u chorych z zespołem anti-Yo wykazano obecność nacieków limfocytów T jedynie we wczesnych stadiach rozwoju NZP.

Rozwój cytotoksycznej odpowiedzi komórkowej wyjaśnia rozbieżności w badaniach prowadzonych nad rolę przeciwciał onkoneuronalnych w patogenezie NZP.

1.2.2. Obraz kliniczny

Neurologiczny zespół paranowotworowy może wystąpić w trakcie rozwoju guza, jednakże w większości przypadków jego wystąpienie wyprzedza kliniczne ujawnienie się choroby nowotworowej o kilka miesięcy, a nawet lat. Objawy przypominające inne, nieparanowotworowe patologie mogą być przyczyną trudności diagnostycznych. Ponadto objawy neurologicznego zespołu paranowotworowego wymagają nierzadko różnicowania z następstwami jatrogennej działalności leków przeciwnowotworowych oraz przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Obraz kliniczny neurologicznego zespołu paranowotworowego uzależniony jest od rozległości patologii (jeden lub kilka układów czynnościowych) oraz jej lokalizacji (obwodowy lub ośrodkowy układ nerwowy, złącze nerwowo-mięśniowe, mięśnie szkieletowe) (Tabela 1).

Tabela 1. Objawy neurologicznych zespołów paranowotworowych

(wg Kathryn J. Ruddy Harrison's Manual of Oncology z modyfikacjami własnymi)

Postać Zespołu	zespół	objawy kliniczne
K L A S Y C Z N Y	paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku	nagły lub podostry początek objawów (od godziny do tygodni), niezorność tułowia i kończyn, zawroty głowy, nudności, podwójne widzenie, oczopląs, zaburzenia połykania, dyzartria, objawy z górnego i dolnego neuronu ruchowego
	zapalenie układu limbicznego	zaburzenia pamięci krótkoterminowej, dezorientacja, psychoza (omamy wzrokowe i słuchowe), depresja, uogólnione lub ogniskowe napady padaczkowe
	opsoklonie	arytmiczne, skojarzone ruchy mimowolne gałek ocznych o dużej amplitudzie, we wszystkich kierunkach, nie ustępujące w ciemności ani po zamknięciu oczu, inne objawy oczne
	mioklonie	zrywania mięśniowe o charakterze ogniskowym lub uogólnionym, najczęściej towarzyszą opsokloniom, współwystępuje często ataksja i encefalopatia
	podostra neuropatia czuciowa	zaburzenia czucia wieloogniskowe lub asymetryczne, początek zwykle w obrębie kończyn górnych, pseudoatetoza, występują nieprawidłowości chodu oraz drżenie
	zespół miasteniczny Lamberta -Eatona	nużliwość i osłabienie siły dotyczy przede wszystkim mięśnie bliższych odcinków kończyn, u części chorych objawy łagodnieją w czasie powtarzania danych czynności
N I E K L A S Y C Z N Y	paranowotworowe zapalenie pnia mózgu	zawroty głowy, oczopląs, dysfagia, oftalmoplegia, niekiedy ataksja, osłabienie słuchu, zaburzenia oddychania
	zespół uogólnionej sztywności (ang. stiff person syndrome, SPS)	sztywność mięśni osiowych, „brzuch deskowaty”, deformacje kręgosłupa, bolesne kurcze mięśni wyzwalane są przez nagłe ruchy, hałas lub emocje
	zapalenie zwojów korzeni grzbietowych	zaburzenia czucia
	neuropatia autonomiczna	zaburzenia funkcji seksualnych, niedociśnienie ortostatyczne, rzekoma niedrożność jelit
	neuromiotonia	opóźnione rozkurczanie mięśni i drżenia pęczkowe, bolesne skurcze mięśni, nadmierne wydzielanie potu, sztywność, osłabienie siły mięśniowej
	miopatia	osłabienie siły mięśni bliższych odcinków kończyn

Neurologiczne zespoły paranowotworowe przyjmujące typowe postaci wykazują silny związek z chorobą nowotworową. Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku u kobiet najczęściej towarzyszy rakowi jajnika oraz piersi, a u mężczyzn drobnokomórkowym nowotworom płuca. Zapalenie układu limbicznego rozwija się w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca, raka piersi, jąder, grasicy, potworniaka jajnika oraz ziarnicy złośliwej. Neuropatia ma z reguły postać uszkodzenia nerwów czuciowych. Ten typ uszkodzenia należy podejrzewać u chorych z zaburzeniami czucia, u których najczęściej pojawiają się drętwienia i mrowienia stóp oraz dłoni (Grisold 1999). Encefalopatie paranowotworowe przyjmować mogą postać zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego lub zapalenia pnia mózgu. Najczęściej rozwijają się one u chorych z nowotworami płuc. Trudności diagnostyczne u chorych z encefalopatiami paranowotworowymi wynikają z podobieństwa ich objawów do następstw terapii przeciwnowotworowej (przede wszystkim wpływu metotreksatu, cisplatyny, cyklofosfamidu i ifosfamidu oraz interleukiny i interferonu) lub z bezpośredniego wpływu guza, na przykład naciekania. Zespół opsoklonie / mioklonie obserwuje się u dzieci z nerwiakiem zarodkowym lub dorosłych z rakiem drobnokomórkowym płuc, rakiem piersi lub jajnika. Podostra neuropatia czuciowa występuje u chorych na drobnokomórkowego raka płuc, raka piersi, raka jajników i chłoniaki. Oprócz zaburzeń czuciowych w obwodowym układzie nerwowym pojawiają się paranowotworowe neuropatie o charakterze ruchowym, autonomicznym, jak również mieszanym. Zespół Lamberta – Eatona jest jedną z najczęściej występujących typowych postaci paranowotworowego zespołu neurologicznego. Towarzyszy on zwykle nowotworom płuca (rak drobnokomórkowy), piersi, jelita grubego oraz prostaty. Obserwowany jest on również u osób z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego - białaczkami oraz chłoniakami.

1.2.3. Kryteria rozpoznania

Rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych - w kategorii możliwych lub pewnych - oparte jest na kryteriach obowiązujących od 2004 roku (Graus 2004). Zgodnie z nimi rozpoznanie można przyjąć za pewne, gdy stwierdza się :

- tzw. klasyczny (typowy) zespół paranowotworowy - występowanie objawów zapalenia układu limbicznego, podostrego zwyrodnienia mózdzku, opsoklonii/mioklonii, podostrej neuropatii

czuciowej, miastenicznego zespołu Lamberta – Eatona u chorego z rozpoznaniem w ciągu ostatnich 5 lat nowotworem,

- nieklasyczny zespół neurologiczny, którego objawy ustąpiły / zmniejszyły się w wyniku leczenia przeciwnowotworowego (ale nie immunosupresyjnego),
- nieklasyczny zespół paranowotworowy z wykrytą obecnością przeciwciał onkoneuronalnych u chorego z rozpoznaniem w ciągu ostatnich 5 lat nowotworem,
- obecność zespołu neurologicznego dowolnego typu oraz dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych (anty-Yo, anty-Hu, anty-Ri, anty-amfifizyna, anty-Ma/Ta, anty-CRMP5). Przeciwciała te towarzyszą określonym rodzajom nowotworów, a ich wykrycie wyprzedzać może rozpoznanie choroby (Graus 2004).

Możliwe rozpoznanie neurologicznego zespołu paranowotworowego stwierdza się u chorych, u których występuje:

- klasyczny zespół neurologiczny bez obecności nowotworu i przeciwciał onkoneuronalnych, ale ze stwierdzonym podwyższonym ryzykiem wystąpienia nowotworu,
- klasyczny lub nieklasyczny zespół objawów z jedynie częściowo określonymi przeciwciałami onkoneuronalnymi i bez nowotworu,
- nieklasyczny zespół objawów bez obecności przeciwciał i z nowotworem rozpoznany w ciągu 2 lat. (Graus 2004).

1.2.4. Diagnostyka neurologicznych zespołów paranowotworowych

Diagnostyka neurologicznych zespołów paranowotworowych wymaga szczegółowej oceny stanu klinicznego chorego, zarówno w zakresie deficytu neurologicznego, jak i zaburzeń czynności narządów wewnętrznych i homeostazy. Spektrum badań diagnostycznych uwzględnia: badania neuroobrazowe, neurofizjologiczne oraz płynu mózgowo – rdzeniowego. Zgodnie z obowiązującym algorytmem diagnostycznym (Graus 2004) niezwykle istotnym jest oznaczanie w surowicy krwi obwodowej obecności przeciwciał onkoneuronalnych. Najistotniejsze znaczenie kliniczne mają te przeciwciała, których związek z wystąpieniem określonego typu zmiany nowotworowej został potwierdzony (Honnorat 2009; Raspotnig 2011).

W tabeli 2 przedstawiono dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne i ich powiązanie z typem zespołu paranowotworowego oraz najczęściej wykrywanymi nowotworami.

Tabela 2. Dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne i związane z nimi NZP i nowotwory

Przeciwciało	Zespoły paranowotworowe	Typ nowotworu
Anty-Yo	paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zespół opsoklonie / mioklonie	rak jajnika i piersi
Anty-Hu	podostra neuropatia czuciowa, zapalenie układu limbicznego, objawy z układu autonomicznego, zespół opsoklonie / mioklonie	rdzeniak zarodkowy, rak drobnokomórkowy płuc
Anty-Ri	paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zapalenie mózgu i rdzenia, zespół opsoklonie/mioklonie	rak piersi i narządów rodnych, rak drobnokomórkowy płuc
Anty-amfizyna	zespół sztywności uogólnionej, zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia, paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zespół opsoklonie/mioklonie	rak piersi, rak drobnokomórkowy płuc
Anty-Ma (Ta)	paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia, zespół opsoklonie/mioklonie	guzy jądra i płuca
Anty-CV2 (CRMP5)	paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku, zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia, neuropatia czuciowa	grasiczak, rak drobnokomórkowy płuc

Wymienione powyżej, tak zwane dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne są skierowane przeciwko nowotworowym antygenom wewnątrzkomórkowym. Ich obecność jest zatem ściśle powiązana z rozrostem nowotworowym. Z kolei, obecność przeciwciał, skierowanych przeciw antygenom powierzchniowym takim jak receptory (np. anty-NMDA [receptor N-metylo-D-asparaginy], -AMPA [receptor α -amino-2,3-dihydro-5-metylo-3-oksoisoksazolopropionianu], -GABA [receptor kwasu γ -aminomasłowego], czy AChR [receptor acetylocholiny]) lub kanałom jonowym VGKC [kanały potasowe bramkowane napięciem],

VGCC [kanały wapniowe bramkowane napięciem]) rzadziej związana jest z obecnością nowotworu (Gozzard 2011).

Obecność przeciwciał onkoneuronalnych można wykryć za pomocą takich technik laboratoryjnych jak: immunohistochemia, immunofluorescencja pośrednia i Western blotting. Zgodnie z obowiązującymi obecnie rekomendacjami (Höftberger 2012) zaleca się wykonywanie badania przesiewowego za pomocą immunofluorescencji pośredniej oraz w przypadkach dodatnich wyników testu potwierdzającego techniką immunoblotting. Oznaczanie przeciwciał onkoneuronalnych jest badaniem istotnym nie tylko ze względu na rozpoznanie neurologicznego zespołu paranowotworowego, lecz również typu towarzyszącego nowotworu. Czulość oznaczeń obecności przeciwciał onkoneuronalnych określana jest na około 60%, jednakże swoistość analiz jest bardzo wysoka i w odniesieniu do przeciwciał ”dokładnie określonych” (Tabela 2) waha się od 95 do 98% (Honorat 2007, Monstad 2009). Ze względu na wysoką swoistość dodatni wynik badania i rozpoznanie neurologicznego zespołu paranowotworowego jest, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami (Titulaer 2010), bezwzględnym wskazaniem do poszukiwania pierwotnego ogniska nowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem typu nowotworu powiązanego z danym przeciwciałem.

2. Neuropatie u chorych na szpiczaka, chłoniaka nieziarniczego, białaczki

Patologie obwodowego układu nerwowego obserwuje się dość często u osób z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. W niniejszej pracy skupiono się głównie na chorobach limfoproliferacyjnych, jednakże oceniono także kilku chorych na nowotwory mieloproliferacyjne.

Pierwsze doniesienia o wysokiej częstości współwystępowania gammapatii monoklonalnej z neuropatią pojawiły się prawie 30 lat temu i od tego czasu ich liczba systematycznie wzrasta (Leger 2009). Neuropatie w przebiegu gammapatii monoklonalnych stanowić mogą nawet 10% wszystkich przewlekłych patologii obwodowego układu nerwowego. W tych przypadkach rozwijają się one w przebiegu z nowotworów limfoproliferacyjnych, którym towarzyszy gammapatia monoklonalna. Dotyczy to szczególnie chłoniaków

nieziarniczych, białaczek plazmocytowych, makroglobulinemii Waldenströma (chłoniaka limfoplazmocytoowego), choroby łańcuchów ciężkich czy szpiczaka mnogiego (Ramchandren 2011).

Gammopatie monoklonalne są klonalnymi rozrostami komórek plazmatycznych, które prowadzą do produkcji białka M (monoklonalnego; paraproteiny) wykrywanego w surowicy pacjenta. Są wspólną cechą grupy chorób nazywanych dyskrazjami plazmocytoowymi. Oprócz dyskrazji plazmocytoowych gammopatie monoklonalne mogą towarzyszyć nowotworom limfoproliferacyjnym (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki nieziarnicze), chorobom mieloproliferacyjnym (czerwieńca prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa), nowotworom litym (rak jelita grubego, rak płuc, rak stercza), przewlekłym infekcjom (bakteryjnym, wirusowym, pasożytniczym), chorobom układowym tkanki łącznej i zaburzeniom układu immunologicznego. Komórki plazmatyczne powstają w wyniku różnicowania limfocytów B. Klony plazmocytoów produkują określony typ immunoglobulin. W przypadku rozrostu nowotworowego plazmocytoów dochodzi do znacznego zwiększenia w surowicy stężenia określonego typu immunoglobuliny (często bez specyfikacji antygenowej), określanego jako białko M. Rodzaj produkowanej immunoglobuliny jest podstawą definiowania typów gammopatii monoklonalnych. Obserwuje się zatem homogenne immunoglobuliny z łańcuchem ciężkim klasy IgG (gamma), IgM (mi), IgA (alfa), IgD (delta), IgE (epsilon). Ponadto wykrywana jest również nadprodukcja łańcuchów lekkich (kappa, lambda).

Aktualnie u osób z obecnością białka M wyodrębniamy dwie główne postacie:

- **gammopatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu** (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), oznaczającą obecność białka monoklonalnego u osób, u których nie występują inne choroby, w przebiegu których może wystąpić białko M. Zalicza się ją do stanów przednowotworowych.
- **nowotwory z komórek plazmatycznych** - szpiczak mnogi, szpiczak odosobniony, osteosklerotyczna postać szpiczaka (tzw. zespół POEMS), choroby depozytowe immunoglobulin (choroba łańcuchów lekkich, choroba łańcuchów ciężkich oraz amyloidozą pierwotną).

Charakterystyczną grupą chorych z MGUS są osoby w wieku podeszłym, powyżej 70 roku życia. Szacuje się, że mogą one występować nawet u 5% pacjentów w tej grupie wiekowej. Najczęściej obserwuje się MGUS z udziałem immunoglobulin IgM i obecnością przeciwciał anty – MAG. Towarzysząca im polineuropatia ma charakter demielinizacyjny, z dominacją objawów czuciowych. Z uwagi na ryzyko przekształcenia MGUS w szpiczaka w ciągu kolejnych lat, zmiany te mogą być rozpatrywane jako wczesne stadium procesu nowotworowego. Według aktualnych szacunków aż ¼ przypadków MGUS (zwłaszcza gammapatii klasy IgM lub IgA) przekształca się w postać złośliwą w ciągu 10 lat od rozpoznania (Kyle 2011). Zaznaczyć należy, iż u części chorych gammapatia ta nie ulegnie przekształceniu w postać złośliwą i zachowa charakter łagodny (Bosch 2004). Prawdopodobieństwo zezłośliwienia MGUS uzasadnia konieczność prowadzenia szczegółowej diagnostyki laboratoryjnej i systematycznej kontroli chorych. Według wytycznych IMWG (The International Myeloma Working Group) MGUS można rozpoznać przy zaistnieniu następujących objawów: stężenie białka M niższe niż 30g/l; mniej niż 10% komórek plazmatycznych w szpiku, nieobecność innych objawów gammapatii ze strony narządów, tkanek oraz innej choroby z rozrostem plazmacytów. Neuropatie występują u około 60 – 80% pacjentów z rozpoznaną gammapatią. Ponieważ z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM stosunkowo często wiąże się występowanie polineuropatii, trwają intensywne badania nad wyodrębnieniem i identyfikacją tej grupy chorych oraz opracowaniem odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Z tego względu intensywnie poszukuje się powiązań pomiędzy polineuropatią a pojawieniem się białka M w surowicy.

2.1. Klasyfikacja neuropatii związanych z chorobami limfo- /mieloproliferacyjnymi

Patologie obwodowego układu nerwowego towarzyszące chorobom limfo-
/mieloproliferacyjnym charakteryzują się zróżnicowanym obrazem klinicznym, morfologicznym i/lub elektrofizjologicznym. Znaczną częstość występowania neuropatii u chorych z gammapatią monoklonalną wiązać można z produkcją białka M prowadzącą do tworzenia depozytów w osłonkach mielinowych nerwów obwodowych. W diagnostyce różnicowej

uwzględnić należy jej podobieństwo do objawów przewlekłej zapalnej poliradikulopatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy CIDP) (Wadwekar 2011), która jest następstwem uszkodzenia osłonek włókien nerwów obwodowych o podłożu autoimmunologicznym. Na obraz kliniczny CIDP składa się przede wszystkim postępujący niedowład i obniżenie napięcia mięśni kończyn dolnych, natomiast rzadziej i z mniejszym nasileniem niedowład dotyczy także kończyn górnych (Caporale 2011). Podobny obraz kliniczny charakteryzuje również omawiane w niniejszym rozdziale neuropatie w przebiegu gammapatii monoklonalnych, zwłaszcza w przypadku polineuropatii towarzyszącej MGUS z IgG lub IgA o dominującym charakterze demielinizacyjnym (Joint Task Force 2010). Neuropatie w przebiegu gammapatii monoklonalnych charakteryzują się heterogennym klinicznie przebiegiem, wyrażającym się w zróżnicowanych objawach neurofizjologicznych, neuropatologicznych i hematologicznych. Niejednorodny może być także mechanizm uszkodzenia, prowadzący do rozwoju objawów klinicznych. Zasadniczo neuropatie w przebiegu gammapatii monoklonalnych można zakwalifikować do następujących grup (Drac 2009):

- Polineuropatie zależne od grubości włókna
 - a) Objawy ze strony włókien cienkich (temperatura, ból)
 - b) Objawy ze strony włókien grubych (ruch; czucie ułożenia)
- Polineuropatie jednoogniskowe lub wieloogniskowe
- Porażenie nerwów czaszkowych
- Neuropatia ruchowa

Stosunkowo najczęściej (około 60% przypadków) występują polineuropatie towarzyszące MGUS z obecnością immunoglobuliny IgM (Longo 2000).

2.2. Objawy neuropatii związanych z chorobami limfo- /mieloproliferacyjnymi

Obraz kliniczny wspomnianych powyżej polineuropatii towarzyszących łagodnej gammapatii monoklonalnej zależy od klasy dominujących immunoglobulin.

- **Neuropatia w przebiegu MGUS z immunoglobulinami klasy IgM, IgG i IgA**

Neuropatia ta występuje najczęściej u osób w podeszłym wieku, z niewielką przewagą osób płci męskiej. Ten typ zmian charakteryzuje się nadmiernym wytwarzaniem łańcuchów lekkich, łączących się z mieliną, a dokładniej białkami mielinowymi PMP22, P₀ oraz glikoproteiną SGPG (ang. sulphated glucuronyl paragloboside) i SGPLG (ang. sulphated glucuronyl lactosaminyl paragloboside) (Lator 1995). U ponad ½ chorych w surowicy stwierdza się obecność przeciwciał anty – MAG, a wysokie ich stężenie predysponuje do wystąpienia charakterystycznych objawów neuropatii. Rozwijają się one przede wszystkim w zakresie czucia (zdecydowanie rzadziej mają charakter ruchowy), a polineuropatia obejmuje kończyny górne i dolne. Przebieg kliniczny nie jest nagły, z reguły pełnoobjawowa choroba rozwija się miesiącami lub latami. Do charakterystycznych objawów należy dystalne upośledzenie czucia, przy zachowaniu prawidłowej siły mięśni, niekiedy dyskretnym ich niedowładzie. Obserwuje się również parestezje, przykurcze mięśni oraz ataksję chodu. Sprawność chorych najbardziej ogranicza obserwowane niekiedy nasilone drzenie mięśni oraz zaburzenie chodu. Charakterystycznym kryterium diagnostycznym neuropatii w przebiegu MGUS jest również istotne spowolnienie szybkości przewodzenia w dystalnych odcinkach nerwów (Franssen 2006). Najczęściej występujące postacie kliniczne obejmują wówczas nieznaczne zaburzenie czynności mięśni zewnętrznych lub wewnętrznych gałki ocznej (z uwzględnieniem, iż nieprawidłowości obejmować mogą nerw twarzowy, trójdzielny lub językowo-gardłowy) oraz zaburzenia chodu.

Neuropatie w przebiegu MGUS z IgG i IgA mogą przybierać postać demielinizacyjną (najczęściej) lub aksonalną (Franssen 2006). Charakterystyczna jest ataksja o niewielkim nasileniu oraz dominujące objawy ruchowe. Objawy występują symetrycznie.

Związek przyczynowo-skutkowy polineuropatii i MGUS ocenia się według kryteriów Amerykańskiej Akademii Neurologii (Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force 1999) dla polineuropatii towarzyszącej przewlekłej zapalnej poliradiokuloneuropatii demielinizacyjnej. Uwzględnia się w nich obecność białka M, przy jednoczesnym braku dowodów klinicznych na obecność gammapatii o charakterze złośliwym; wiek powyżej 30 r.ż oraz negatywny wywiad rodzinny w kierunku neuropatii. Pewnym kryterium stanowi stwierdzenie obecności przeciwciał anty – MAG i białka M w klasie IgM.

Stwierdzenie paraproteinemii według wytycznych Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010) wymaga przeprowadzenia między innymi immunoelektroforezy białek surowicy, oceny morfologii krwi, badań biochemicznych (ocena parametrów wątrobowych i nerkowych, OB, stężenia wapnia, fosforu, kwasu moczowego, białka C-reaktywnego, B2- mikroglobuliny, czynnika reumatoidalnego), pomiaru stężeń immunoglobulin IgA, IgG, IgM, badania moczu na obecność białka Bence'a-Jonesa i wolnych łańcuchów lekkich, badań radiologicznych kości w poszukiwaniu zmian osteolitycznych, poszukiwania cech limfadenopatii i hepatosplenomegalii w badaniu przedmiotowym jak i badaniach obrazowych oraz oceny hematologicznej wyniku szpiku kostnego.

- **Polineuropatia u chorych na szpiczaka mnogiego**

Szpiczak mnogi występuje najczęściej u osób powyżej 70 roku życia, a u 5% z nich rozwija się w jego przebiegu neuropatia. Obecność białka M stwierdza się w surowicy i moczu, a jego stężenie w surowicy chorych na szpiczaka mnogiego zwykle przekracza 3g/dl. Obserwowane w przebiegu szpiczaka polineuropatie rozwijają się w następstwie nacieków komórek nowotworowych, wpływu stosowanych w terapii leków (polineuropatia toksyczna) lub amyloidozy. Obserwuje się mononeuropatie, neuropatie wieloogniskowe oraz polineuropatie czuciowo – ruchowe, ruchowe lub czuciowe (Bilal Mohty 2010).

U części chorych na szpiczaka mnogiego dochodzi do rozwoju objawów zespołu POEMS, na który składa się: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammapatia i zmiany skórne, w zakresie polineuropatii początkowo objawia się dystalnie zlokalizowanymi, zaburzeniami czucia (Lucchetta 2011). Następnie występują objawy ruchowe. U chorych z zespołem POEMS polineuropatia postępuje zwykle ze znacznym nasileniem, prowadząc niejednokrotnie do poważnego deficytu ruchowego.

- **Polineuropatia u chorych na makroglobulinemię Waldenstróma (chłoniak limfoplazmocytowy) i chłoniaka niezziarniczego**

Łagodna gammapatia monoklonalna IgM może ulegać transformacji do chłoniaka limfoplazmocytoowego oraz znacznie rzadziej do szpiczaka mnogiego IgM. Wśród chorych na makroglobulinemię Waldenstróma, stężenie białka monoklonalnego IgM w surowicy przekracza zwykle 3g/dl. Neuropatia towarzysząca makroglobulinemii Waldenstróma i innym chłoniakom rozwija się u około 1/3 chorych, przybierając najczęściej postać mononeuropatii, neuropatii wieloogniskowej lub częściej polineuropatii (Cassereau 2011). Opisywano przypadki, w których polineuropatia była pierwszym objawem choroby limfoproliferacyjnej (Viala 2007). Polineuropatia początkowo przyjmuje postać czuciową, objawy mogą występować asymetrycznie (Coimbra 1995). Chorzy skarżą się na dyzestezje oraz skurcze mięśniowe w obrębie dłoni i stóp. Kolejnym etapem rozwoju zmian jest dołączenie się objawów ruchowych zlokalizowanych dystalnie. U części chorych zauważalny jest istotny zanik mięśni i osłabienie siły mięśniowej.

- **Polineuropatia u chorych na białaczki szpikowe i limfoblastyczne**

Neuropatie obwodowe u chorych na białaczki mogą mieć zróżnicowaną etiologię. Często są one następstwem neurotoksycznego wpływu leków (alkaloidy, cytarabina). Zaawansowane stadia choroby związane są z naciekaniem struktur układu nerwowego, opon mózgowo – rdzeniowych i / lub narządów zmysłów przez komórki nowotworowe. Neuropatie mogą być ponadto skutkiem patologicznego metabolizmu komórek białczkowych lub niestosunku dostępu i zapotrzebowania na tlen i substancje odżywcze. Neuropatie szczególnie często obserwowane są

u chorych z ostrą białaczką limfatyczną oraz ostrą białaczką szpikową. Z reguły zmiany postępują stopniowo, prowadząc często do porażenia czterokończynowego. Objawy neurologiczne pojawiają się w fazie zaostrzenia choroby, mogą być jednak również pierwszym objawem białaczki. Dane prognostyczne są niekorzystne – uważa się, iż średni czas przeżycia nie przekracza 3 miesięcy od momentu wystąpienia objawów neurologicznych (Nishi 1991).

2.3. Epidemiologia neuropatii związanych z chorobami limfoproliferacyjnymi

Częstość występowania neuropatii w przebiegu gammapatii monoklonalnych zależy od typu procesu rozrostowego. Obecność białka M w surowicy jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia neuropatii – szacuje się, iż zmiany te dotyczą nawet 85% pacjentów z gammapatią monoklonalną (Gajos 2007). W przypadku gammapatii niezłośliwych wyróżnia się dwie grupy chorych: seropozytywnych i seronegatywnych w zakresie przeciwciał anty – MAG w surowicy. Neuropatie występujące w pierwszej podgrupie (zwłaszcza MGUS z IgM) obserwowane są najczęściej u osób w podeszłym lub średnim wieku, z przewagą płci męskiej. Z kolei chorzy, u których nie stwierdza się obecności przeciwciał anty – MAG są grupą zróżnicowaną i trudno ustalić czynniki predysponujące do wystąpienia tu neuropatii.

Z kolei złośliwe choroby limfoproliferacyjne, na przykład makroglobulinemia Waldenströma, występują szczególnie często u mężczyzn po 60 roku życia. Neuropatie nabyte rozwijają się u około 30% chorych, zwykle w przebiegu choroby jednakże, w nielicznych przypadkach objawy ze strony układu nerwowego mogą pojawiać się wcześniej niż związane z chorobą podstawową i mogą wówczas wskazywać na niekorzystne rokowanie w zakresie deficytu neurologicznego.

Pierwotnie uważano, iż szpiczak mnogi rozwija się najczęściej u osób w wieku około 70 lat, a neuropatia obserwowana jest u około 5% (Kelly 1981). Obecnie szacuje się, iż wystąpienie neuropatii w przebiegu szpiczaka mnogiego nie zależy od wieku, lecz raczej od rodzaju stosowanego wcześniej leczenia, towarzyszącej cukrzycy, nadużywaniu alkoholu, niedoborów witamin, czy infekcji bakteryjnej (Sonneveld 2010). Z tego względu wystąpienie neuropatii dotyczyć może nawet 50% chorych na szpiczaka mnogiego.

W przypadku szpiczaka osteosklerotycznego, będącego rzadko występującą odmianą choroby wieloogniskowej, polineuropatie (zwłaszcza czuciowo – ruchowe) dotyczą połowy chorych. Średni wiek, w którym notuje się występowanie objawów wynosi około 46 – 58 lat. Neuropatie są jednym z typowych objawów zespołu POEMS, a średnie przeżycie chorych wynosi 12 – 38 miesięcy, choć odnotowywano nawet 22 lata (Rogoziński 2001).

2.4. Rozpoznanie i diagnostyka neuropatii związanych z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

Diagnostyka neuropatii nabytej w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych przyjmujących postać gammapatii obejmuje szerokie spektrum badań pracownianych.

Elektroneurografia oraz elektromiografia wykazują obecność, rodzaj i zakres patologii nerwów obwodowych. Najczęściej w tej grupie chorych wykazuje się aksonopatie (zanik aksonów i utrata włókien nerwowych). Niezbędne są w tych przypadkach analizy laboratoryjne, ze szczególnym uwzględnieniem immunofiksacji lub immunoelektroforezy białek surowicy krwi. Potwierdzenie gammapatii monoklonalnej złośliwej wymaga również badania morfologii krwi obwodowej, stężenia białka C-reaktywnego (CRP), odczynu Biernackiego (OB), stężenia wapnia, fosforanów, kwasu moczowego, β 2-makroglobuliny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej, prób wątrobowych i nerkowych, stężenia stężeń immunoglobulin klasy IgM, IgG, IgA, obecności krioglobulin lub czynnika reumatoidalnego. Ponadto w standardzie diagnostycznym znajduje się ocena stężenia wolnych łańcuchów lekkich obecności i białka Bence'a – Jonesa w moczu (International Myeloma Working Group 2003). Zaleca się również badanie fizykalne chorych oraz badania obrazowe (USG, tomografia komputerowa) mające na celu wykrycie hepatosplenomegalii, limfadenopatii, czy zespołu POEMS oraz radiologiczną analizę struktury kości (zmiany osteosklerotyczne / lityczne).

Jednocześnie uwzględnić należy obraz kliniczny charakterystyczny dla określonej jednostki chorobowej. Na przykład w chłoniakach nieziarniczych dominują objawy czuciowe neuropatii. Ważnym diagnostycznie może być asymetryczny początek rozwoju objawów, a w dalszych stadiach rozwoju neuropatia prowadzić może do znacznej niesprawności – zaniku

i niedowładu mięśni (Levine 2006). Wyniki biopsji nerwu wskazują zwykle na obecność złogów IgM (w przypadku gammapatii monoklonalnej klasy M), podczas gdy w analizie elektrofizjologicznej obserwowane są zmiany o charakterze demielinizacji. Z kolei u chorych na szpiczaka mnogiego neuropatia może przyjmować postać czuciową, ruchową lub mieszaną a w badaniu elektrofizjologicznym obserwuje się obraz uszkodzeń aksonalnych (Malhotra 2011).

Neuropatia ta najczęściej jest następstwem nacieków nowotworowych lub uszkodzenia struktury kostnej kręgów (mononeuropatie, wielogniskowe neuropatie, zespoły korzeniowe). Gdy szpiczakowi mnogiemu nie towarzyszy amyloidoza, polineuropatie mogą przyjmować postać zespołów paranowotworowych (Kelly1981).

W niniejszej pracy wyniki klinicznej i neurofizjologicznej oceny obwodowego układu nerwowego u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi porównano z chorymi z cukrzycą. Neuropatia cukrzycowa należy bowiem do najczęściej występujących nabytych patologii obwodowego układu nerwowego.

3. Neuropatie cukrzycowe

Neuropatia cukrzycowa stanowi zespół objawów klinicznych związanych z jednym lub wieloma poziomami lub częściami obwodowego układu nerwowego u chorego z cukrzycą (Tesfaye 2010). Nieobecność dolegliwości somatycznych i / lub odchyłeń w badaniu układu nerwowego nie jest wystarczająca do wykluczenia neuropatii. Neuropatia cukrzycowa obejmować może wszystkie części układu autonomicznego oraz każdego z odcinków nerwów ruchowych i czuciowych (Dyck 2011). Częstość występowania neuropatii cukrzycowej waha się od 10 – 90% chorych z cukrzycą i powikłanie to rozwija się zarówno cukrzycy typu I, II jak i wtórnej (Zochodne 2008).

Heterogenność neuropatii cukrzycowej sprawia, że podstawą jej podziałów staje się lokalizacja zaburzeń, dynamika rozwoju zmian, objawy czy etiologia powstawania. Szczegółowy podział neuropatii cukrzycowych oparty na stanowisku Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Podział neuropatii cukrzycowych

(na podstawie: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, 2008)

Polineuropatie uogólnione (symetryczne)	Neuropatie ogniskowe i wieloogniskowe
ostra czuciowa polineuropatia	neuropatia nerwów czaszkowych (najczęściej dotyczy III, IV, VI)
przewlekła czuciowo-ruchowa polineuropatia	neuropatia nerwów tułowia (piersiowych i lędźwiowych)
polineuropatia autonomiczna	neuropatia ogniskowa nerwów kończyn (również zespoły uciskowe)
	neuropatia proksymalna ruchowa (amiotrofia udowa)
	współistniejąca przewlekła, zapalna polineuropatia demielinizacyjna

U części chorych dochodzi do całkowitej remisji zaburzeń związanych z neuropatią cukrzycową, podczas gdy w drugiej grupie będą stopniowo narastały. Najczęściej brak skłonności do remisji obserwuje się u pacjentów z rozpoznaną neuropatią autonomiczną lub czuciową, podczas gdy zmiany pod postacią ostrych neuropatii bólowych, radikulopatii lub mononeuropatii samoistnie ustępują (Abd El Dayem 2011). Objawy neuropatii postępują szybciej u chorych z cukrzycą typu 1 i po kilku latach dynamika ich narastania stopniowo zmniejsza się. W cukrzycy typu 2 neuropatia jest rozpoznawana najczęściej już w we wstępnej fazie rozpoznania zaburzenia przemiany węglowodanów. Zaburzenia w obrębie włókien nerwowych są tym większe im dłuższy jest czas trwania cukrzycy i zależą od skuteczności kontroli glikemii (DCCT Research Group, 1995, Perkins 2010). Średnie tempo narastania opóźnienia w przewodnictwie nerwowym wynosi 1 m/s / rok.

Na obraz kliniczny neuropatii cukrzycowych składają się zespoły uciskowe, ostre mononeuropatie, neuropatia cienkich włókien nerwowych, neuropatia włókien grubych włókien nerwowych oraz neuropatia ruchowa proksymalna.

Zespoły uciskowe i mononeuropatie klasyfikowane są jako neuropatie ogniskowe. Występują one głównie u chorych w wieku podeszłym i obejmują najczęściej nerw łokciowy, pośrodkowy, promieniowy, udowy i skórny boczny uda. Neuropatia cukrzycowa o charakterze ogniskowym jest następstwem zatorów w obrębie *vasa vasorum* (Dawson 1993).

Na neuropatie uogólnione składają się zaburzenia ruchowe o lokalizacji proksymalnej, neuropatia cienkich i grubych włókien nerwowych oraz symetryczna polineuropatia dystalna. Neuropatię proksymalną, często towarzyszącą cukrzycy stanowi neuropatia udowa, amiotrofia cukrzycowa i cukrzycowe wyniszczenie neuropatyczne (Sander 1996) obserwowane u osób w wieku podeszłym. Jej cechą charakterystyczną jest początkowe zajęcie jednej strony ciała, a następnie symetryczny przebieg. Dolegliwości bólowe zlokalizowane są początkowo w obrębie pośladków, ud i bioder, następnie pojawia się objaw Gowersa, występować mogą również mimowolne lub indukowane drżenia mięśni. Objawy ustępują zwykle samoistnie w ciągu 2 lat. W badaniu elektrofizjologicznym stwierdza się pleksopatię lędźwiowo – biodrową.

Najczęściej występującym typem neuropatii cukrzycowej jest symetryczna polineuropatia dystalna. Przyjmować ona może postać neuropatii włókien cienkich i / lub grubych, a objawy mogą mieć zarówno charakter czuciowy, jak i ruchowy. We wczesnych stadiach rozwoju symetrycznej polineuropatii dystalnej w ocenie klinicznej lub neurofizjologicznej można nie stwierdzać odchyłań.

Neuropatie cienkich włókien nerwowych przyjmują postać ostrą bólową lub przewlekłą. Wariant ostry rozwija się we wczesnych stadiach cukrzycy i utrzymuje się przez około 6 miesięcy. Dolegliwości, których wystąpienie wiąże się często z wprowadzeniem insulinoaterapii (tzw. insulinowe zapalenie nerwów), nasilają się nocą i dotyczą przede wszystkim stóp. Z uwagi na znaczne nasilenie bólu i przeczulicy – zwłaszcza kończyn dolnych - u chorych często rozwija się współtowarzysząca depresja i utrata masy ciała (Corbett 2005). Typ przewlekłej neuropatii nie pojawia się we wczesnych stadiach cukrzycy, ale nawet po wielu latach jej trwania i utrzymuje się ponad 6 miesięcy stanowiąc istotny problem terapeutyczny.

Symetryczna polineuropatia dystalna przebiegająca z zajęciem grubych włókien nerwowych, które przewodzą bodźce ruchowe oraz czuciowe w zakresie zimna, wibracji

i położenia, ma charakter ruchowy lub / i czuciowy. Bardzo często demielinizacja grubych włókien nerwowych rozwija się w początkowej fazie neuropatii cukrzycowej (Vinik 2000).

Poważnym problemem klinicznym u chorych z cukrzycą może być neuropatia autonomiczna (Jermendy 2003), której objawy związane są z układem pokarmowym, sercowo – naczyniowym, czy moczowo – płciowym (Olsovský 2011). Do charakterystycznych objawów neuropatii autonomicznej należy zmniejszenie wydzielania potu, wychłodzenie skóry, na której obserwuje się pęknięcia i szczeliny oraz wzrost ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej. Szczególnie groźnym dla chorego jest wystąpienie niewydolności oddechowej, czy też niemeo klinicznie zawału mięśnia sercowego.

Złożoność i niejednorodność obrazu klinicznego oraz patofizjologii neuropatii w przebiegu rozrostowych chorób układu krwiotwórczego stanowią wyzwanie w codziennej praktyce specjalisty neurologa. Systematyczne badania uwzględniające zarówno szczegółową ocenę kliniczną, neurofizjologiczną, jak i znaczenie towarzyszącej odpowiedzi immunologicznej umożliwić mogą bliższe poznanie patomechanizmów rozwoju neuropatii w tej szczególnej grupie chorych. Z tego względu w niniejszej pracy podjęto badania w tym zakresie u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.

II. Cel pracy

Celem pracy była kompleksowa ocena uszkodzeń obwodowego układu nerwowego u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi oraz ich porównanie ze zmianami u chorych na cukrzycę. Dla osiągnięcia przyjętych założeń analizowano:

1. profil najczęściej występujących objawów klinicznych i skarg zgłaszanych przez chorych,
2. typy deficytu neurologicznego,
3. spektrum zmian w badaniach elektroneurografii i elektromiografii, które charakteryzuje powikłania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych,
4. rodzaje dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych oraz innych auto-przeciwciał i związek ich obecności z deficytem neurologicznym,
5. przydatność oceny klinimetrycznej oraz badania sprawności neuropsychologicznej przy zastosowaniu obiektywnych metod wykorzystujących oprogramowanie komputerowe.

III. Pacjenci i metodyka

1. Pacjenci

1.1. Grupa badana i grupa kontrolna

Grupa badana: Do badania włączono osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi hospitalizowane w Oddziale Neurologii oraz w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Hematologii Szpitala Specjalistycznego w Pile. Wśród 74 badanych (34 kobiet, 40 mężczyzn) z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi i w wieku $62,3 \pm 10,2$ lat, znalazło się 25 chorych na dyskracje plazmocytowe, 26 chorych na chłoniaka nieziarniczego oraz 23 chorych na białaczki. Średni czas edukacji wynosił w grupie badanej $12,5 \pm 2,2$ lat.

Grupa porównawcza:

- chorzy z cukrzycą. Liczebność grupy wyniosła 30 osób (16 kobiet, 14 mężczyzn) w wieku $57,9 \pm 10,2$ lat i ze średnim czasem edukacji $12,1 \pm 2,9$ lat.

Grupa kontrolna:

- zdrowi ochotnicy (11 osób, 5 kobiet, 6 mężczyzn) w wieku $52,5 \pm 17,4$ lat oraz ze średnim czasem edukacji 15 ± 1 lat.

1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia z badania:

Do analizy zakwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaną chorobą limfo-/mieloproliferacyjną.

Z analizy wyłączono chorych, u których stwierdzono współwystępowanie: urazów nerwów obwodowych, choroby nowotworowej nie związanej z układem krwiotwórczym, cukrzycy (analizowana jako grupa kontrolna), fizycznego i psychicznego uzależnienia od alkoholu (zespół zależności alkoholowej), oraz niedoborów witaminy B12 i kwasu foliowego.

2. Metodyka

Badanie internistyczne i neurologiczne prowadzono według poniższych protokołów.

2.1. Protokół badania internistycznego i neurologicznego przedstawiono w załączniku 1.

Oceny klinimetrycznej dokonywano na podstawie skali Rankin (Wilson i wsp., 2002) (załącznik 2), skali Barthel (Barthel, 1965) (załącznik 3) oraz dla oceny nasilenia objawów neuropatii - skali Katzenwadela (Katzenwadel i wsp. 1987) (załącznik 4).

2.2. Badanie internistyczne i neurologiczne

Badanie internistyczne

U każdego z pacjentów włączonych do badania przeprowadzono ocenę kliniczną na podstawie ujednoliconego protokołu badania internistycznego. Ponadto dokonywano pomiarów antropometrycznych – wzrostu, masy ciała, obwodu talii i bioder w celu oszacowania wskaźnika masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index) oraz Stosunku Obwodu Talii Do Obwodu Bioder (WHR, ang. Waist-to-Hip Ratio).

Badanie neurologiczne

Objawy deficytu neurologicznego oceniano na podstawie zebranego od pacjenta wywiadu lekarskiego oraz ujednoliconego protokołu badania neurologicznego. Z uwagi na tematykę niniejszej pracy szczegółowo analizowano dane mogące sugerować uszkodzenie obwodowego układu nerwowego oraz uszkodzenie mięśni (występowanie parestezji, męczliwości, osłabienia mięśni, kurczów mięśni, bólu, uczucia pieczenia).

Neuropatię cukrzycową rozpoznawano na podstawie rekomendacji opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA; ang: American Diabetes Association) (Standards of Medical Care in Diabetes, 2009).

Podczas oceny chorych z cukrzycą analizowano:

- badanie neurologiczne
- badanie podmiotowe
- badanie czucia (ilościowo)
- badanie przewodnictwa nerwowego
- badanie czynności układu autonomicznego.

Wstępne podejrzenie neuropatii cukrzycowej opiera się na analizie czucia wibracji za pomocą odpowiedniego stroika (stosować należy częstotliwość inną niż 128Hz – zwiększenie czułości analizy), ocenie objawu Tinnela – obustronnie w obrębie dłoni i stóp. Wysoce wiarygodne są badania ilościowe (czucia i funkcjonowania układu nerwowego), umożliwiające rzeczywistą ocenę czucia temperatury, bólu, wibracji, położenia, dotyku. Analiza funkcji autonomicznych umożliwia detekcję neuropatii autonomicznej układu sercowo – naczyniowego.

Podejrzenie neuropatii pozostałych układów wymaga zastosowania innych testów swoistych. W tym miejscu zaznaczyć należy, iż już pierwsze aktywności diagnostyczne muszą zmierzać do ustalenia w miarę dokładnej lokalizacji neuropatii w układzie nerwowym. U pacjentów problematycznych niezbędna bywa niekiedy biopsja zajętego nerwu, w celu doboru optymalnej metody leczenia. Podkreśla się, że cukrzycę uznać można za bezpośrednią przyczynę neuropatii, gdy wszelkie inne możliwe przyczyny zostały wykluczone. Według zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, chorego na cukrzycę należy poddawać częstym badaniom w kierunku neuropatii, bądź jeżeli takowa została już wykryta systematycznie monitorować jej przebieg. Cukrzyca typu 2 jest wskazaniem do natychmiastowego podjęcia diagnostyki w kierunku neuropatii, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 1 badanie przeprowadza się po około 5 latach od wykrycia choroby (jeśli nie zaistnieje wcześniejsze podejrzenie neuropatii) (Choroby Serca i Naczyń 2008).

Prawdopodobieństwo wystąpienia neuropatii u chorego na cukrzycę określa się za pomocą skali półilościowej, przy czym z największym ryzykiem wiąże się obecność nieprawidłowości w przewodzeniu nerwowym oraz przynajmniej w 3 (z 4) podpunktów badania klinicznego. Dla klinimetrycznego określenia nasilenia i rozpoznania neuropatii cukrzycowej opracowano skalę Katzenwadela (Katzenwadel i wsp. 1987), którą w niniejszej pracy wykorzystano również do oceny osób z chorobami limfoproliferacyjnymi.

2.3. Badania laboratoryjne

2.3.1. Podstawowe badania laboratoryjne krwi

U wszystkich osób włączonych do grupy badanej w Laboratorium Szpitala Specjalistycznego im. St. Staszica w Pile wykonywano podstawowe badania laboratoryjne krwi, które obejmowały: odczyn Biernackiego (OB), morfologię krwi obwodowej, glikemię, stężenie kreatyniny, elektrolitów i bilirubiny w surowicy krwi, aktywności enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), oraz kinazy fosfokreatynowej (CPK). W celu wykluczenia niedoborów pokarmowych oznaczano również stężenia kwasu foliowego i witaminy B12. Analizy te wykonywano przy zastosowaniu rutynowych metod laboratoryjnych.

Niedobór witaminy B1 (tiaminy) wykluczano na podstawie oznaczeń aktywności transketolazy w hemolizacie krwinek czerwonych, które przeprowadzano w Zakładzie Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Aktywność transketolazy oznaczano metodą spektrofotometryczną (Smeets 1971), w modyfikacji (Bayoumi 1976) i wyrażano w jednostkach (U) na gram hemoglobiny (g Hb). Jedna jednostka aktywności transketolazy oznacza powstawanie 1.0 μ mola aldehydu 3-fosfoglicerynowego z ksylulozo-5-fosforanu w ciągu minuty w temperaturze 25 °C, w obecności rybozo-5-fosforanu, pirofosforanu tiaminy i jonów Mg²⁺ w przebiegu sprzężonej reakcji katalizowanej przez α -GDH/TPI. Stężenie hemoglobiny w hemolizacie erytrocytów oznaczano metodą Drabkina (Drabkin 1932).

2.3.2. Badanie dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych i innych autoprzeciwciał

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami wykrywanie obecności i różnicowanie dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych (anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-Ma/Ta, anty-CV2, anty-amfizyna) przeprowadzano w dwóch etapach.

Metoda immunofluorescencji pośredniej z wykorzystaniem zestawów firmy EUROIMMUN (Lubeka, Niemcy) stanowiła test przesiewowy, w którym surowica osoby badanej inkubowana była z substratami tkankowymi małpy: mózdzkiem, nerwem obwodowym, trzustką i jelitem.

W przypadku stwierdzenia obecności charakterystycznych wzorców reakcji surowicy badanej z substratem tkankowym obecność dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych (anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-Ma/Ta, anty-CV2, anty-amfifizyna) potwierdzano techniką Western blotting z wykorzystaniem rekombinowanych białek antygenów.

Metoda immunofluorescencji pośredniej z zastosowaniem wspomnianych powyżej substratów tkankowych pozwala ponadto na wykrycie obecności innych autoprzeciwciał nie zaliczanych do grupy dokładnie określonych: anty-MAG (ang. Myelin-Associated Glycoprotein), anty-Tr, anty-GAD (ang. Glutamic Acid Decarboxylase), anty-mielina, anty-neuroendothelium, anty-GFAP (ang. Glial Fibrillary Acidic Protein) oraz autoprzeciwciał reagujących z antygenami nukleoplazmy.

2.4. Badania neurofizjologiczne

Dla oceny zmian czynnościowych w jednostkach ruchowych mięśni lub przewodnictwa włókien czuciowych i ruchowych nerwów przeprowadzono standardowe badania neurofizjologiczne. W tym celu wykorzystano aparat KEYPOINT® wraz z oprogramowaniem do badań elektromiograficznych KEYPOINT SOFTWARE VERSION 5.11. Zgodnie z zaleceniami producenta temperaturę w pracowni neurofizjologicznej utrzymywano w granicach 22-26 ° C.

2.4.1. Przewodnictwo nerwów obwodowych

W ramach badań elektroneurograficznych (ENG) przeprowadzono ocenę:

- przewodnictwa nerwów obwodowych: łokciowego prawego (włókna ruchowe i włókna czuciowe), pośrodkowego prawego (włókna ruchowe i włókna czuciowe), piszczelowego prawego (włókna ruchowe), strzałkowego prawego (włókna ruchowe) oraz łydkowego prawego (włókna czuciowe).

2.4.2. Parametry przewodnictwa nerwowego

Przeprowadzono również analizę parametrów przewodnictwa nerwowego:

- włókien ruchowych: latencji, amplitudy odpowiedzi M, szybkości przewodzenia, latencji fali F,
- włókien czuciowych: latencji, amplitudy odpowiedzi oraz szybkości przewodzenia.

2.4.3. Elektromiografia

Wykonano badanie elektromiograficzne mięśnia międzykostnego I prawego i mięśnia piszczelowego przedniego prawego:

1. Ocena mięśnia w spoczynku (cechy odnerwienia)
2. Ocena mięśnia podczas niewielkiego ruchu (średnia amplituda czynnościowych potencjałów jednostki ruchowej PCJR; średnie pole powierzchni PCJR, średni czas trwania jednostki ruchowej; średni wskaźnik SI -size index-, polifazja)
3. Ocena mięśnia w czasie wysiłku.

2.4.4. Próba męczliwości

Przeprowadzono próbę męczliwości z mięśnia czworobocznego prawego podczas stymulacji nerwu dodatkowego prawego obejmującą takie parametry jak: amplituda pierwszej odpowiedzi, obecność dekrementu (próba dodatnia lub ujemna), torowanie.

2.4.5. Punkty stymulacji w badaniu przewodnictwa nerwowego

Punkty stymulacji przedstawiono na Rycinach 1 do 3.

Punkt stymulacji A1: punkt w dystalnej dłoniowej części przedramienia na przebiegu nerwu pośrodkowego w odległości 8 cm od stawu promieniowo-nadgarstkowego (Rycina 1),

Punkt stymulacji A2: punkt w dystalnej dłoniowej części przedramienia na przebiegu nerwu łokciowego w odległości 8 cm od stawu promieniowo-nadgarstkowego (Rycina 1),

Punkt stymulacji B1: punkt w dole łokciowym na przebiegu nerwu pośrodkowego (Rycina 1),

Punkt stymulacji B2: punkt w rowku nerwu łokciowego (Rycina 1),

Punkt stymulacji C: punkt w przyśrodkowej części ramienia w połowie długości na przebiegu nerwu pośrodkowego i nerwu łokciowego (Rycina 1),

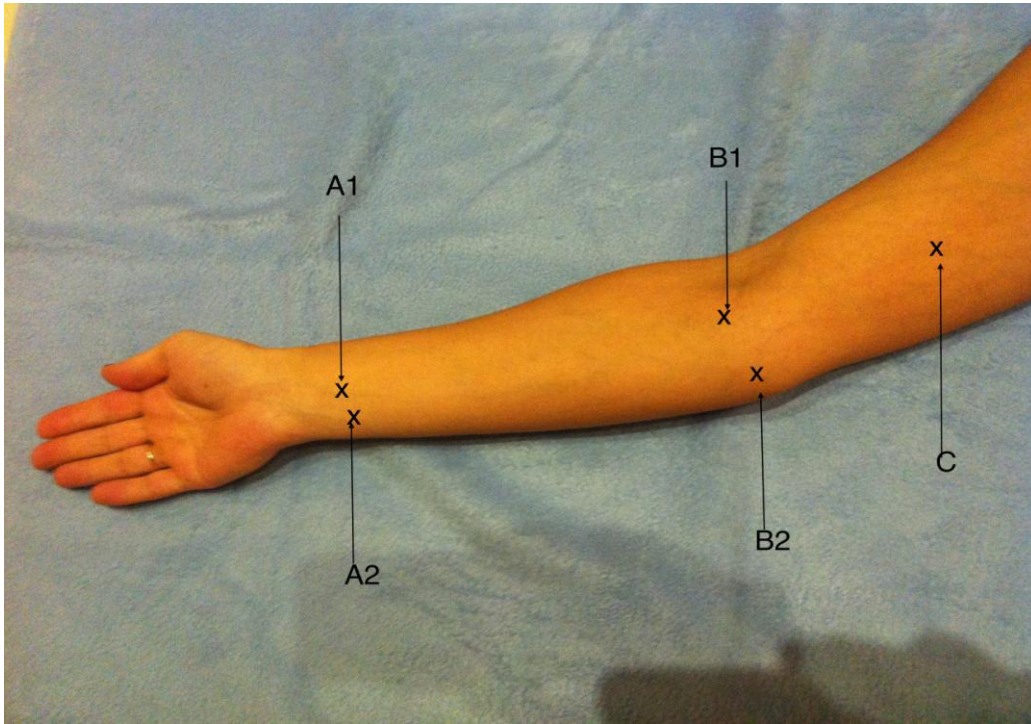
Punkt stymulacji D: punkt bezpośrednio poniżej kostki przyśrodkowej na przebiegu nerwu piszczelowego (Rycina 2),

Punkt stymulacji E: punkt w dole podkolanowym na przebiegu nerwu piszczelowego (Rycina 3),

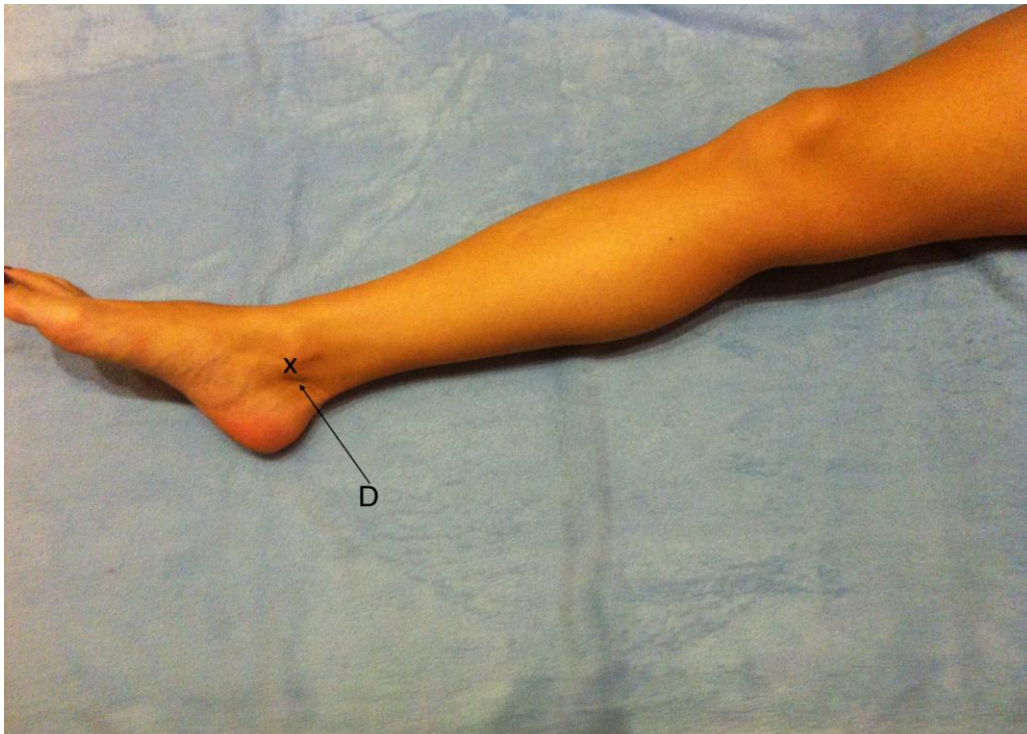
Punkt stymulacji F: punkt w dystalnej części podudzia na przebiegu nerwu strzałkowego w odległości 8 cm od stawu skokowego na przebiegu nerwu strzałkowego głębokiego (Rycina 3),

Punkt stymulacji H: punkt w okolicy głowy kości strzałkowej na przebiegu nerwu strzałkowego wspólnego (Rycina 3),

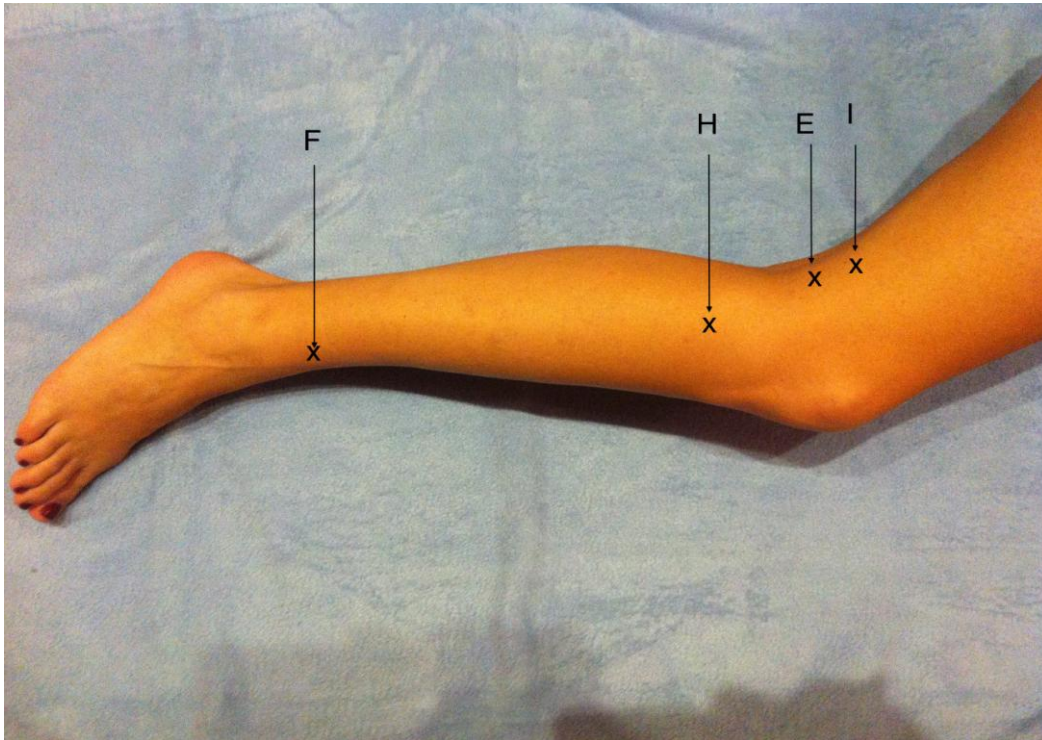
Punkt stymulacji I: punkt w dole podkolanowym na przebiegu nerwu strzałkowego wspólnego (Rycina 3).



Rycina 1. Punkty stymulacji A do C



Rycina 2. Punkt stymulacji D



Rycina 3. Punkty stymulacji F do I

2.5. Ocena sprawności chorych za pomocą zobiektywizowanych testów neuropsychologicznych

Analiza sprawności neuropsychologicznej pacjentów przeprowadzona została na podstawie wyników uzyskanych w testach wchodzących w skład platformy PEBL (The Psychology Experiment Building Language).

Wykorzystano następujące testy:

1. powtarzanie cyfr (Digit Span) – dla oceny pamięci operacyjnej,
2. łączenie punktów (Trail Making Test A & B) – ocena pamięci operacyjnej w aspekcie wzrokowo- przestrzennym, badano czas do pierwszego zaznaczenia cyfry (Ptrails Stime A i B), całkowity czas wykonania testu (Ptrails Ttime A i B) oraz średni czas wykonania testu (Ptrails Meantime A i B),
3. czas prostej reakcji (Simple Reaction Time) – czas odpowiedzi na jeden bodziec,
4. czas reakcji z wyborem (Choice Reaction Time) – odpowiedź na różne bodźce.

Wyniki powyższych testów uzyskane przez osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi zostały następnie porównane z wynikami uzyskanymi przez zdrowych ochotników oraz chorych na cukrzycę. Celem była ocena sprawności psychoruchowej osób z grupy badanej w porównaniu z osobami bez zaburzeń neurologicznych i osobami chorymi na cukrzycę.

2.6. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Wyniki badań przedstawiano jako średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe lub medianę i zakres międzykwartyłowy w zależności od charakteru rozkładu zmiennych. Weryfikacji normalności rozkładu zmiennych dokonano testem D'Agostino-Pearsona.

Dla parametrów nie spełniających warunku normalności rozkładu dalsze obliczenia wykonywano z wykorzystaniem testów nieparametrycznych. Test U Manna – Whitneya stosowano dla porównania danych niepowiązanych w skali porządkowej lub ilościowej pomiędzy grupami. Dane o rozkładzie normalnym porównywano pomiędzy grupami testem F (Fischera – Snedecora). Analizę korelacji pomiędzy oznaczanymi parametrami oceniono za pomocą współczynnika korelacji R Spearmana. Badania statystyczne wykonano z wykorzystaniem licencjonowanego oprogramowania MedCalc. Hipotezy weryfikowano na ustalonym poziomie istotności 0,05.

Niniejsze badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu nr 485/10.

IV. Wyniki

Wśród osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi włączonych do badania znaleźli się chorzy na:

1/ białaczki: limfatyczne (przewlekłą – CLL i włochowatokomórkową – HCL) i szpikowe (ostrą – AML i przewlekłą – CML),

2/ chłoniaki nieziarnicze: chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL), chłoniaki MALT z limfocytów B, chłoniak folikularny (FL) z limfocytów B, chłoniak limfoplazmocytowy (makroglobulinemia Waldenstroma), chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) z limfocytów B, chłoniak z limfocytów T anaplastyczny i chłoniaki limfocytarne (SLL/CLL) z limfocytów B

3/ dyskrazje plazmocytowe: szpiczaka IgG, szpiczaka IgA, szpiczaka IgM, szpiczaka odosobnionego i chorobę łańcuchów lekkich.

W Tabeli 4 przedstawiono liczebność chorych w poszczególnych podgrupach badanych według klasyfikacji WHO z 2008 roku, a stopień zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai (Rai KR, 1987) i Binet (Binet i wsp. 1981), chłoniaków nieziarniczych według skali Ann Arbor w modyfikacja Cotswolds (Lister i wsp. 1989), a dyskrazji plazmocytowych według Duriego i Salmona (Durie i Salmon, 1975).

Charakterystykę demograficzno-kliniczną badanych grup przedstawiono w Tabeli 5. Nie stwierdzono różnic wieku, stosunku obwodu talia: biodra i w skali Barthel. Natomiast BMI osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi było niższe, a ocena klinimetryczna w skali Rankin – wyższa (minimum – maksimum : 0 do 2) w porównaniu z chorymi na cukrzycę (minimum – maksimum : 0 do 0) (Tabela 5).

Nie stwierdzono różnic w nasileniu neuropatii ocenianej na podstawie skali Katzenwadela pomiędzy osobami z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi (1,5; 1,0 - 3,0; mediana; zakres międzykwartylowy) a chorymi na cukrzycę (2,5; 1,0 - 3,0; P = 0,1018).

Wyniki oceny klimimetrycznej w skali Katzenwadela nie różniły się (P = 0,0998) pomiędzy osobami z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi o niskim / umiarkowanym (1,0; 1,0 - 2,0; mediana; zakres międzykwartylowy) a wysokim stopniem zaawansowania (2,0; 1,0-3,0; mediana; zakres międzykwartylowy)

Tabela 4. Liczebność osób z typami chorób limfo-/mieloproliferacyjnych oraz stopień zaawansowania

Choroba limfo-/mieloproliferacyjna	Typ	Stopień zaawansowania / Typ / Faza choroby	Liczba chorych
Białaczka limfatyczna	CLL	0 I III IV	55 3 5
	HCL		2
Białaczka szpikowa	AML	M2	1
	CML	faza przewlekła	2
Chłoniaki nieziarnicze	DLBCL	I E	1
		I EA	2
		II A	1
		III B	1
		IVA	1
		IVB	1
		postać skórna	1
		wariant anaplastyczny	1
		transformacja Richtera	1
	Chłoniaki MALT z limfocytów B		4
	FL z limfocytów B	III A	1
	Chłoniak limfoplazmocytowy		1
	MCL z limfocytów B	III A	2
IVA		2	
Chłoniak z limfocytów T anaplastyczny		1	
SLL/CLL z limfocytów B	IIA	2	
	IIIA	1	
	IIIB	2	

Tabela 4. Liczebność osób z typami chorób limfo-/mieloproliferacyjnych oraz stopień zaawansowania – ciąg dalszy

Choroba limfoproliferacyjna	Typ	Stopień zaawansowania	Liczba chorych
Dyskrazje plazmocytowe	Szpiczak IgG	IA	2
		IIA	1
		IIIA	9
		IIIB	1
	Szpiczak IgA	IIA	1
		IIIA IIIB	2 2
	Szpiczak IgM	II A	1
Szpiczak odosobniony		1	
Choroba łańcuchów lekkich	II A	1	
	III A	3	
	III B	1	

Tabela 5. Charakterystyka demograficzno-kliniczna badanych grup

	Wiek [lata]	Płeć K:M	BMI	Obwód talia: biodra	Skala Rankin	Skala Barthel
Osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartyłowy] dla skali Rankin [mediana; minimum-maksimum]	62,00 57,0- 71,0	1:1,2	26,6 23,9-29,2	0,91 0,9-0,9	0,0 # 0,0-2,0	100,0 100,0-100,0
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	60,50 52,0-65,0	1:0,9	31,2 * 25,2-35,3	0,94 0,9-1,0	0,0 0,0-0,0	100,0 100,0-100,0

* P- 0,0026; # P- 0,00437

W grupie osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi u 58 chorych (78,4%) występowały choroby towarzyszące. Należały do nich: nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, przewlekła choroba niedokrwienna serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, miażdżyca uogólniona, żyłaki kończyn dolnych, niedoczynność tarczycy, napadowe i utrwalone migotanie przedsionków, schizofrenia, jaskra, łagodny przerost prostaty, choroba wrzodowa żołądka, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Parkinsona, migrena, bóle głowy typu napięciowego oraz kamica żółciowa.

W grupie chorych na cukrzycę choroby towarzyszące występowały u 28 osób (93,3%). Do chorób towarzyszących w tej grupie należały: nadciśnienie tętnicze, miażdżyca uogólniona, zespół metaboliczny, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, schizofrenia, zespół cieśni nadgarstka, łuszczyca i hiperlipidemia.

W grupie osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi 61 chorych (82,4%) przyjmowało leki: β -blokery, antybiotyki, leki hipotensyjne, leki przeciwzakrzepowe, leki hormonalne, leki moczopędne, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory pompy protonowej, agoniści receptorów opioidowych, węglan wapnia, bisfosfoniany, leki antyagregacyjne, chlorek potasu, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, sympatykomimetyki, kwas asparaginowy, niesterydowe leki przeciwzapalne, leki przeciwmigrenowe, statyny, antagoniści receptorów dopaminowych, alfa-adrenolityki, leki przeciwwirusowe oraz leki antyarytmiczne.

Do leków przyjmowanych przez chorych na cukrzycę (23 osoby, 76,7%) należały: leki hipotensyjne, leki antyagregacyjne, statyny, fibraty, β -blokery, antybiotyki, inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora histaminowego witamina B, neuroleptyki, węglan litu, leki przeciwpadaczkowe oraz preparaty magnezu.

Charakterystykę skarg oraz występujących zespołów objawów neurologicznych badanych grup przedstawiono w Tabeli 6. Większość chorych, w obu badanych grupach zgłaszało skargi wskazujące na uszkodzenie obwodowego układu nerwowego. Nie wykazano różnic ($P = 0,4618$) w częstotliwości ani w rodzaju skarg pomiędzy badanymi grupami osób badanych. Do zgłaszanych skarg należały: drętwienia, parestezje, bóle, pieczenie, osłabienie, męczliwość i skurcze mięśni. Wymienione skargi dotyczyły zarówno kończyn górnych, jak i kończyn dolnych (Tabela 7).

W obu grupach badanych osób rozpoznawano następujące zespoły objawów neurologicznych: polineuropatię aksonalną czuciowo – ruchową (PACR), polineuropatię aksonalną czuciową (PAC), mononeuropatię aksonalną ruchową (MAR), mononeuropatię aksonalną czuciową (MAC), mononeuropatię aksonalno-demielinizacyjną czuciowo-ruchową (MADCR), polineuropatię aksonalno-demielinizacyjną czuciowo-ruchową (PADCR), polineuropatię aksonalno-demielinizacyjną czuciową (PADC). Nie wykazano różnic w częstościach występowania powyższych zespołów klinicznych pomiędzy grupą osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi i cukrzycą.

Tabela 6. Skargi i zespoły objawów klinicznych w badanych grupach chorych

	Skargi	PACR	PAC	MAC	MAR	MADCR	PADCR	PADC	Bez-objawowi
Osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi N=74 [suma;% w grupie]	70 94,6	16 21,6	23 31,0	2 2,7	1 1,3	0 0,0	0 0,0	0 0,0	32 43,2
Chorzy na cukrzycę N=30 [suma;% w grupie]	30 100,0	2 6,6	4 13,3	1 3,3	0 0,0	4 13,3	6 20,0	8 26,7	5 16,7

Tabela 7. Profile zespołów objawów neurologicznych w podgrupach osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Skar gi	PACR	PAC	MAC	MAR	MADCR	PADCR	PADC	Bez-objawowi
Chorzy na białaczkę N=23	24	2	3	0	0	0	0	0	19
Chorzy na chłoniaki nieziarnicze N=26	23	7	9	1	0	0	0	0	8
Chorzy na dyskracje plazmocytowe N=25	25	7	11	1	1	0	0	0	5

Iloraz szans wystąpienia zespołu objawowego u chorych na chłoniaki nieziarnicze jest większy w porównaniu do chorych na białaczki (RR=3,2640; 95% CI: 1,4305 - 7,4478; P = 0,0049), podobnie u chorych na dyskracje plazmocytowe ryzyko to wzrasta w porównaniu z białaczkami (RR=3,8400; 95% CI: 1,7183 - 8,5817; P = 0,0010) (Tabela 6).

Charakterystykę wyników badania OB oraz analiz hematologicznych w ocenianych grupach przedstawiono w Tabeli 8. Nie stwierdzono różnic w wynikach OB oraz WBC. Natomiast RBC, HCT, HGB, PLT u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi były obniżone, a MCV – podwyższone w porównaniu z chorymi na cukrzycę (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki badania OB oraz analiz hematologicznych w badanych grupach

	OB. [mm/h] [mediana; zakres między- kwartylowy]	WBC [G/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	RBC [T/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	HCT [%] [mediana; zakres między- kwartylowy]	HGB [g/dl] [średnia ± SD]	MCV [fl] [mediana; zakres między- kwartylowy]	PLT [10 ³ /mm ³] [średnia ± SD]
Osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi N=74	15,0 7,0-40,0	6,4 4,2-9,9	3,9 * 3,6-4,5	37,7 # 33,9-41,9	12,4 x ± 1,7	94,9 & 91,8-97,8	196,2 \$ ± 93,6
Chorzy na cukrzycę N=30	15,5 10,0-28,0	7,3 5,3-8,3	4,6 4,4-4,9	39,9 38,1-42,3	13,7 ± 1,0	88,1 85,0-90,2	249,2 ± 70,7

* P < 0,0001; # P 0,0128; x P 0,0002; &P < 0,0001; \$ P 0,0063

Wyniki analiz biochemicznych w badanych grupach przedstawiono w Tabeli 9. Nie stwierdzono różnic w wynikach badania aktywności AlAT, stężenia bilirubiny, kreatyniny, sodu, potasu, chlorków, TSH oraz kwasu foliowego. Natomiast aktywności AspAT i CPK u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi były niższe, a stężenie witaminy B12 – wyższe w porównaniu z chorymi na cukrzycę (Tabela 9).

Tabela 9. Wyniki analiz biochemicznych w badanych grupach

	ALAT [IU/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	AspAT [IU/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	Bilirubina [mg/dl] [mediana; zakres między- kwartylowy]	Kreatynina [mg/dl] [mediana; zakres między- kwartylowy]	Sód [mmol/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	Potas [mmol/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	Chlorki [mmol/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	TSH [mU/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	CPK [IU/l] [mediana; zakres między- kwartylowy]	kwas foliowy [ng/ml] [mediana; zakres między- kwartylowy]	wit. B12 [pg/ml] [mediana; zakres między- kwartylowy]
Osoby z chorobami limfo-/mielo proliferacyjnymi N=74	18,5 14,0-26,0	18,0 14,0-22,0	0,5 0,3-0,7	0,8 0,7-0,9	139,0 136,0-142,0	4,4 ± 0,5	102,1 ± 3,5	1,3 0,8-2,2	50,5 31,0-90,0	7,4 5,4-9,5	465,5 305,0-1299,0
Chorzy na cukrzycę N=30	25,0 17,0-33,	20,5 * 16,0-30,0	0,5 0,4-0,7	0,8 0,6-0,8	139,0 137,0-141,0	4,3 ± 0,3	101,2 ± 3,2	1,2 0,8-1,8	79,0 # 60,0-140,0	8,1 6,2-11,1	312,0 ^x 230,0-433,0

*P= 0,0451; #P =0,0002; xP =0,0023

Obecność autoprzeciwciał stwierdzono u 37,8% (28 z 74) osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.

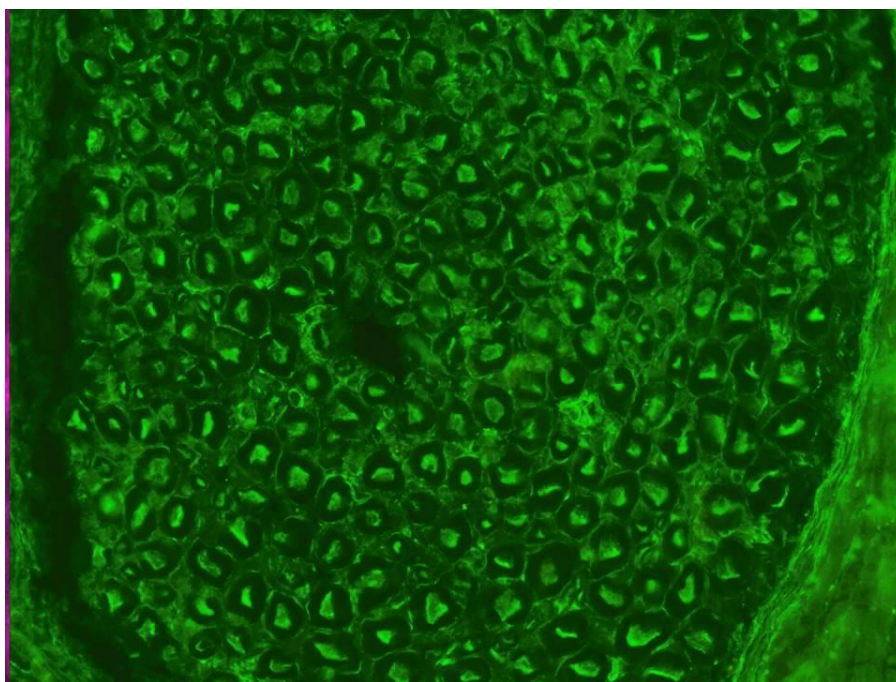
Do najczęściej występujących należały przeciwciała anty-MAG (12,2%) (Rycina 4), przeciw mielinie obwodowego układu nerwowego (9,4%) (Rycina 5) oraz przeciw antygenom nukleosomu (9,4%) (Rycina 6). Spośród przeciwciał onkoneuronalnych stwierdzono jedynie anty-Tr (1,4%) (Rycina 7) oraz anty-Ma/Ta (1,4%) (Rycina 8).

Do pozostałych wykrytych autoprzeciwciał należały przeciwciała przeciw gangliozydom (2,7%) (Rycina 9) oraz kwaśnemu włóknkowemu białku gleju (anty-GFAP, 1,4%) (Rycina 10).

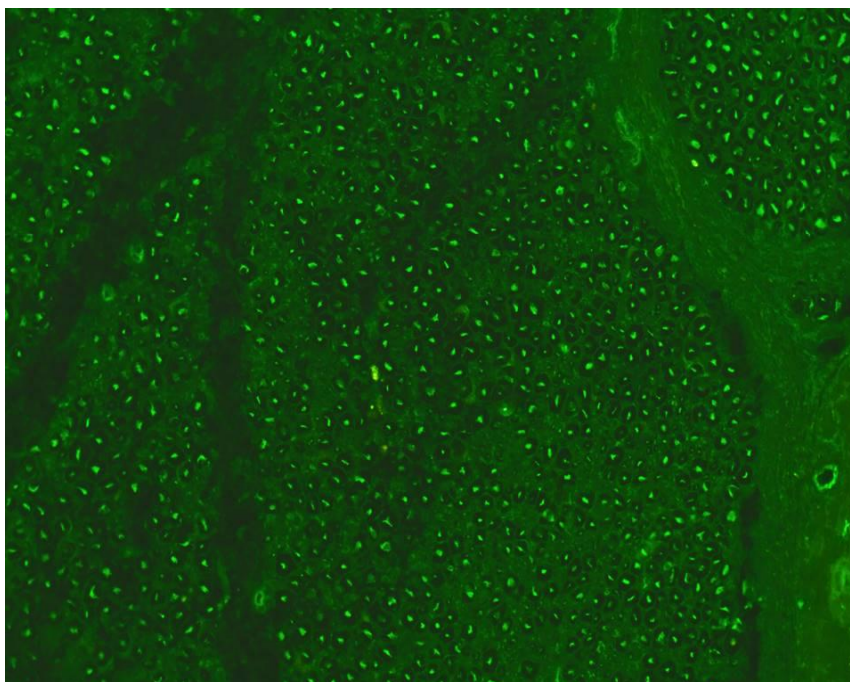
U chorych na chłoniaki nieziarnicze stwierdzono obecność przeciwciał anty-MAG (20,8%), przeciw mielinie obwodowego układu nerwowego (20,8%) oraz przeciw antygenom nukleosomu (8,3%). Zaobserwowano w tym w dwóch przypadkach współistnienie przeciwciał przeciw mielinie obwodowego układu nerwowego oraz antygenom nukleosomu.

Z kolei u chorych na dyskracje plazmocytowe spektrum wykrytych autoprzeciwciał było szersze i obejmowało: anty-MAG (8%), anty-Tr (4%), anty-gangliozydy (4%), anty-GFAP (4%) oraz przeciwciała przeciw antygenom nukleosomu (4%).

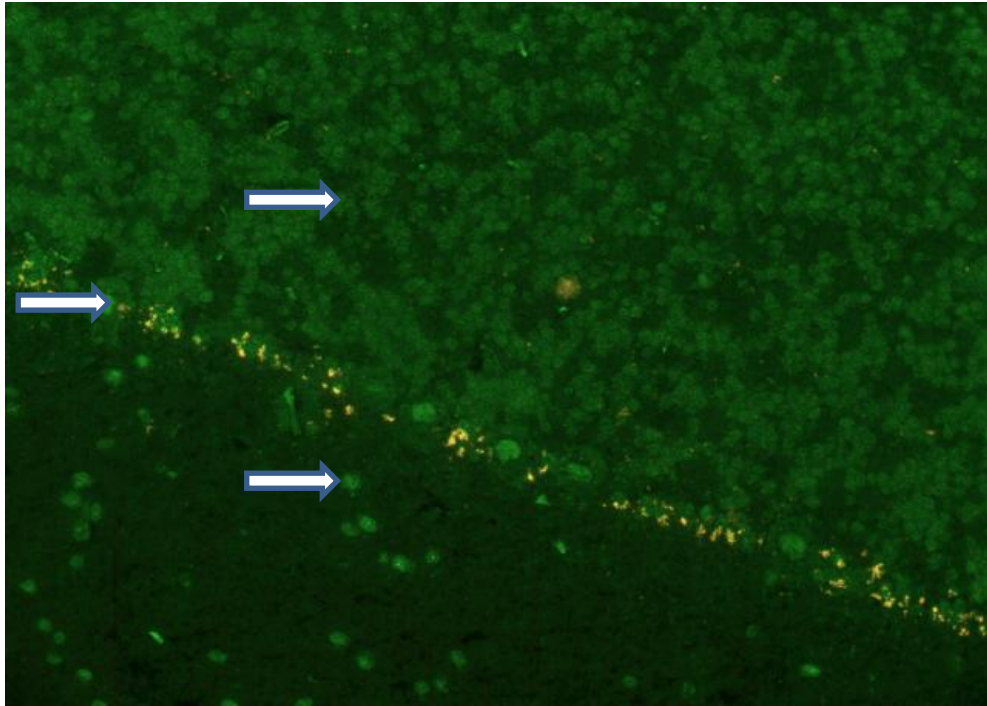
Natomiast u chorych na białaczki stwierdzono obecność przeciwciał przeciw antygenom nukleosomu (16,7%), anty-MAG (8,3%), przeciw mielinie obwodowego układu nerwowego (8,3%), anty-Ma/Ta (4,16%) oraz anty-gangliozydy (4,16%).



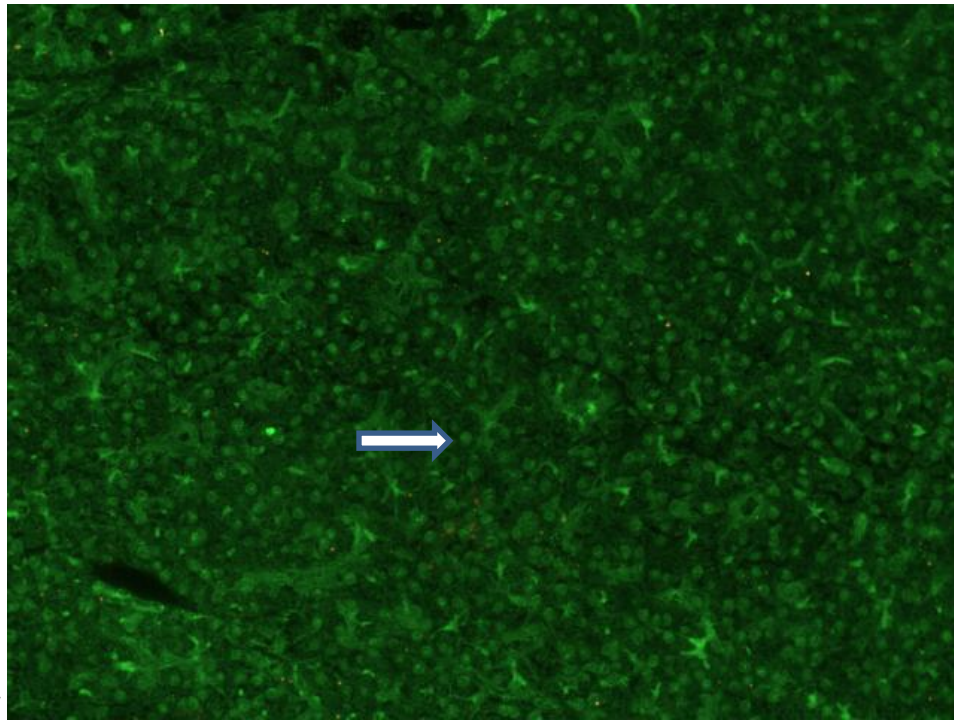
Rycina 4. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anty-MAG



Rycina 5. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał przeciw mielinie obwodowego układu nerwowego.

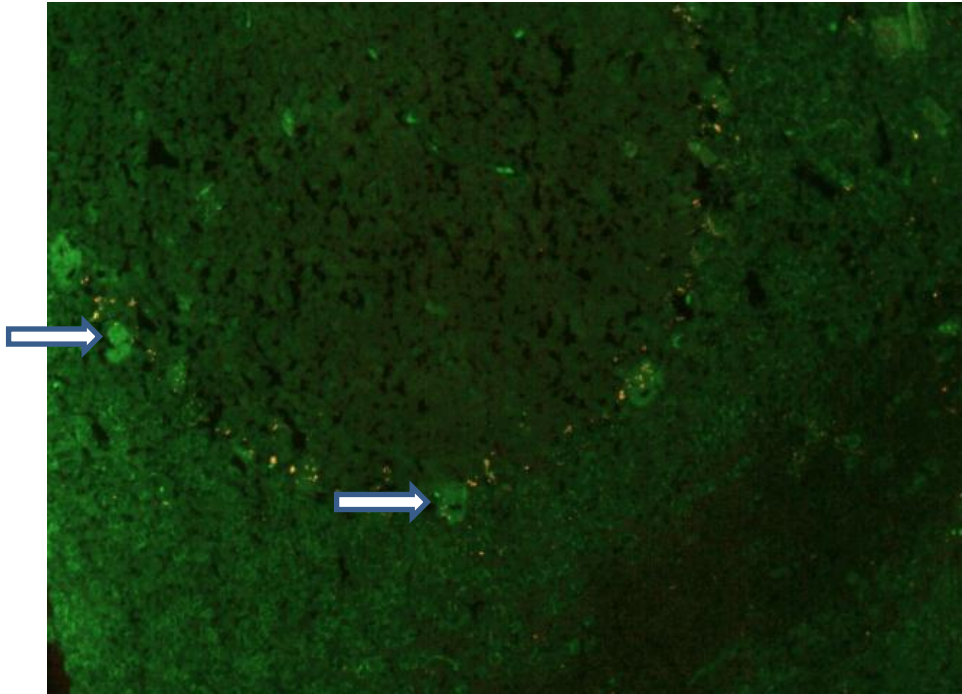


a/

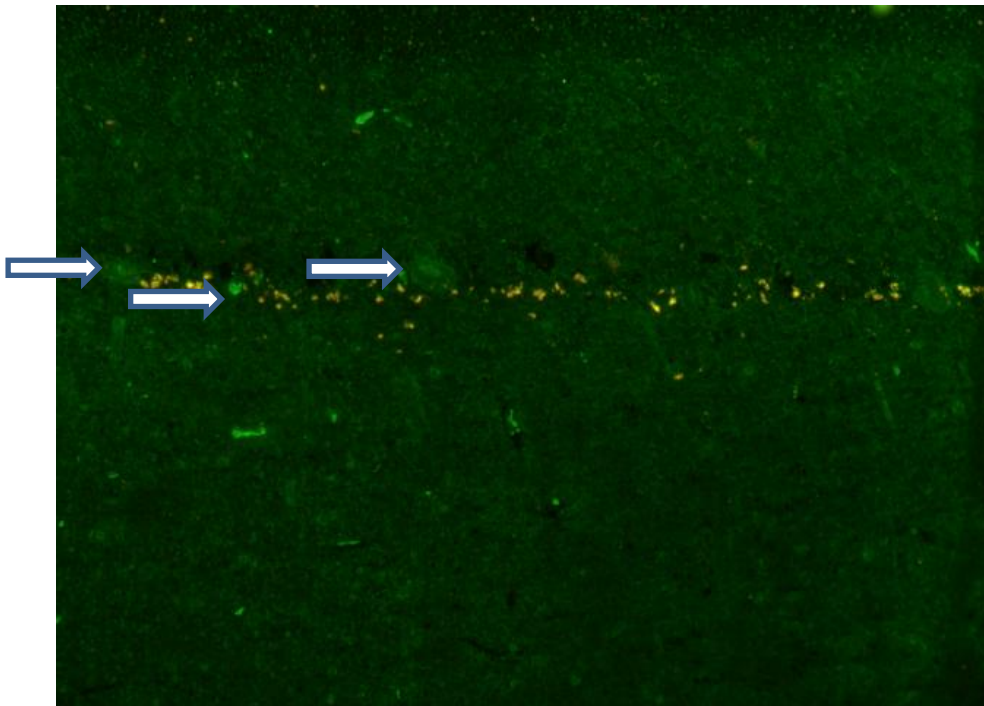


b/

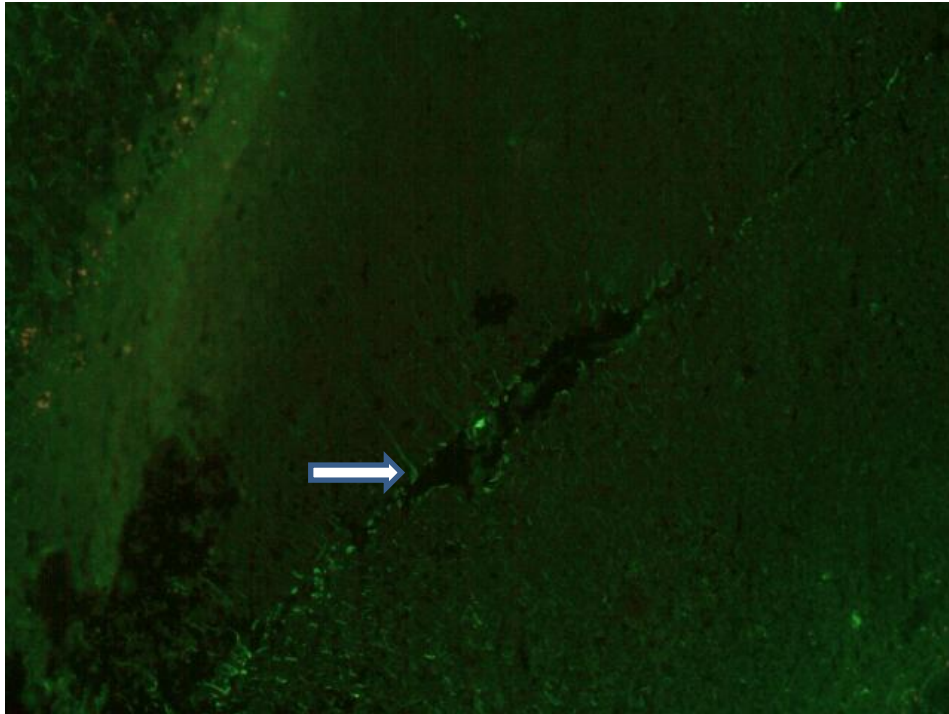
Rycina 6. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał przeciw antygenom nukleosomu: a/ mózdzek, b/ trzustka malpy.



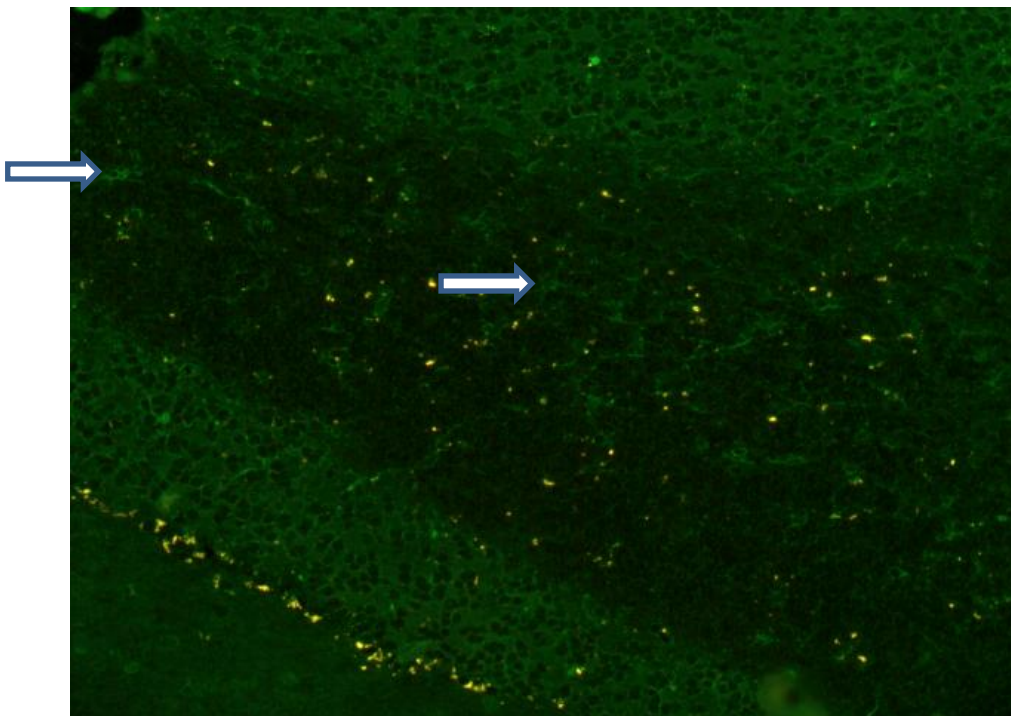
Rycina 7. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anty-Tr



Rycina 8. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anty-Ma/Ta



Rycina 9. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał przeciw gangliozydom



Rycina 10. Immunofluorescencja pośrednia-wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anty GFAP.

U osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w celu wykluczenia niedoboru witaminy B1 oznaczano aktywność transketolazy w erytrocytach. Nie stwierdzono obniżenia podstawowej aktywności enzymu ($0,88 \pm 0,28$ U/gHb) i mieściła się w zakresie wartości referencyjnych. Natomiast mediana aktywacji TK przez pirofosfonian tiaminy [TPP (%)] wyniosła 0, a zakres minimum – maksimum: od 0 do 58 %.

Charakterystykę wyników przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych w badanych grupach przedstawiono w Tabeli 10, Tabeli 11 i Tabeli 12.

Analizie poddano następujące parametry:

- latencję w nerwie pośrodkowym prawym przy stymulacji w punkcie A1;
(Motor RM Lat WA),
- latencję w nerwie pośrodkowym prawym przy stymulacji w punkcie B1;
(Motor RM Lat BW),
- latencję w nerwie pośrodkowym prawym przy stymulacji w punkcie C;
(Motor RM Lat AB),
- latencję w nerwie łokciowym prawym przy stymulacji w punkcie A2;
(Motor RU Lat WA),
- latencję w nerwie łokciowym prawym przy stymulacji w punkcie B2;
(Motor RU Lat BW),
- latencję w nerwie łokciowym prawym przy stymulacji w punkcie C;
(Motor RU Lat AB),
- latencję w nerwie piszczelowym prawym przy stymulacji w punkcie D;
(Motor RT Lat A AHB),
- latencję w nerwie piszczelowym prawym przy stymulacji w punkcie E;
(Motor RT Lat K A),
- latencję w nerwie strzałkowym prawym przy stymulacji w punkcie F;
(Motor RP Lat A EDB),
- latencję w nerwie strzałkowym prawym przy stymulacji w punkcie H;
(Motor RP Lat B A),
- latencję w nerwie strzałkowym prawym przy stymulacji w punkcie I
(Motor RP Lat A B),

- amplitudę odpowiedzi M w nerwie pośrodkowym prawym przy stymulacji w punkcie A1; (Motor RM Amp WA),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie pośrodkowym prawym przy stymulacji w punkcie B1; (Motor RM Amp BW),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie pośrodkowym prawym przy stymulacji w punkcie C; (Motor RM Amp AB),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie łokciowym prawym przy stymulacji w punkcie A2; (Motor RU Amp WA),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie łokciowym prawym przy stymulacji w punkcie B2; (Motor RU Amp BW),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie łokciowym prawym przy stymulacji w punkcie C; (Motor RU Amp AB),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie .piszczelowym prawym przy stymulacji w punkcie D; (Motor RT Amp A AHB),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie piszczelowym prawym przy stymulacji w punkcie E; (Motor RT Amp K A),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie strzałkowym prawym przy stymulacji w punkcie F; (Motor RP Amp A EDB),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie strzałkowym prawym przy stymulacji w punkcie H; (Motor RP Amp B A),
- amplitudę odpowiedzi M w nerwie strzałkowym prawym przy stymulacji w punkcie I; (Motor RP Amp A B),
- szybkość przewodzenia w nerwie pośrodkowym prawym pomiędzy punktami stymulacji A1 i B1; (Motor RM CV BW),
- szybkość przewodzenia w nerwie pośrodkowym prawym pomiędzy punktami stymulacji B1 i C; (Motor RM CV AB),
- szybkość przewodzenia w nerwie łokciowym prawym pomiędzy punktami stymulacji A2 i B2; (Motor RU CV BW),
- szybkość przewodzenia w nerwie łokciowym prawym pomiędzy punktami stymulacji B2 i C; (Motor RU CV AB),
- szybkość przewodzenia w nerwie piszczelowym prawym pomiędzy punktami D i E; (Motor RT CV K A),

-szybkość przewodzenia w nerwie strzałkowym prawym pomiędzy punktami F i H;
(Motor RP CV B A),

-szybkość przewodzenia w nerwie strzałkowym prawym pomiędzy punktami H i I;
(Motor RP CV A B),

-latencję fali F w nerwie pośrodkowym prawym (Motor RM F M),

-latencję fali F w nerwie łokciowym prawym (Motor RU F M),

-latencję fali F w nerwie piszczelowym prawym (Motor RT F M),

-latencję fali F w nerwie strzałkowym prawym (Motor RP F M),

U osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi ocena przewodnictwa włókien ruchowych wykazała większą szybkość przewodzenia w nerwie pośrodkowym prawym (Motor RM CV BW, Motor RM CV AB) oraz krótszą latencję w nerwie pośrodkowym prawym (Motor RM Lat BW, Motor RM Lat AB) w porównaniu z chorymi na cukrzycę.

W pozostałych analizowanych parametrach nie stwierdzono różnic w badanych grupach osób. (Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12).

U osób z zaawansowanymi chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi wykazano wydłużenie latencji w nerwie strzałkowym (Motor RTnLat A AHB) (Tabela 10) oraz latencji fali F w nerwie piszczelowym (Motor RP F M) (Tabela 12). Stopień zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych nie wpływał na pozostałe badane parametry.

Tabela 10. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych

	Motor RM Lat WA [ms]	Motor RM Lat BW [ms]	Motor RM Lat AB [ms]	Motor RU Lat WA [ms]	Motor RU Lat BW [ms]	Motor RU Lat AB [ms]	Motor RT Lat A AHB [ms]	Motor RT Lat K A [ms]	Motor RP Lat A EDB [ms]	Motor RP Lat B A [ms]	Motor RP Lat A B [ms]
Osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartyłowy/średnia ±SD]	3,8 3,5-4,0	7,8 # ± SD 0,8	9,2 * ± SD 0,92	3,0 ± SD 0,4	6,9 ± SD 0,7	8,8 8,0-9,4	4,3 3,7-4,9	12,6 ± SD 1,5	4,2 3,7-4,9	11,0 10,1-11,9	12,5 11,6-13,5
- niski do umiarkowanego stopień zaawansowania	3,6 3,3 -3,9	7,25 7,0 - 8,0	8,8 8,3 - 9,7	3,0 2,7 - 3,20	6,5 6,3 - 7,2	8,4 7,9 - 9,0	4,05 3,5 - 4,8	11,8 11,4 -13,2	4,15 3,7 - 4,5	11,0 9,9 - 11,6	12,5 11,3 - 13,5
- wysoki stopień zaawansowania	3,8 3,5 - 4,0	7,8 7,15 - 8,3	9,2 8,7 - 9,8	3,0 2,7 - 3,2	7,1 6,4 - 7,6	8,9 8,2 - 9,20	4,5⁺ 4,0 - 5,2	12,8 11,6 - 13,8	4,2 3,95 - 4,8	10,8 10,2 - 11,2	12,5 11,8 - 13,2
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartyłowy/średnia ±SD]	3,9 3,3-4,3	8,4 ± SD 1,4	10,1 ± SD 1,5	2,9 ± SD 0,5	7,0 ± SD 1,0	8,8 8,0-9,5	4,3 3,8-5,2	13,2 ± SD 2,0	4,2 4,0-5,3	10,8 10,2-12,0	12,2 11,3-13,5

#P- 0,0049; * P- 0,0005

+ - P - 0,0480 (niski / umiarkowany vs wysoki stopień zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych)

Tabela 11. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych

	Motor RM Amp WA [mV]	Motor RM Amp BW [mV]	Motor RM Amp AB [mV]	Motor RU Amp WA [mV]	Motor RU Amp BW [mV]	Motor RU Amp AB [mV]	Motor RT Amp A AHB [mV]	Motor RT Amp K A [mV]	Motor RP Amp A EDB [mV]	Motor RP Amp B A [mV]	Motor RP Amp A B [mV]
Osoby z chorobami limfo- /mieloproliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartyłowy/SD]	4,6 3,7-5,9	4,3 3,3-5,5	4,1 3,2-5,1	7,6 6,4-8,2	6,8 5,7-7,6	6,2 ± SD 1,3	7,8 ± SD 4,0	5,9 ± SD 3,3	2,9 ± SD 1,7	2,8 ± SD 1,5	2,7 ± SD 1,4
- niski do umiarkowanego stopień zaawansowania	4,7 4,0 - 6,1	4,4 3,6 - 5,9	4,1 3,6 - 5,5	7,55 6,5 - 8,5	6,9 5,8 - 7,9	6,30 5,3 - 7,50	7,3 5,1 - 10,4	5,2 3,5 - 9,3	2,95 2,2 - 4,0	2,70 2,0 - 3,8	2,60 1,9 - 3,7
- wysoki stopień zaawansowania	4,5 3,5 - 5,4	4,2 3,1 - 5,4	4,0 3,1 - 5,0	6,9 6,2 - 7,8	6,4 5,5 - 7,2	5,8 5,2 - 6,8	6,7 4,2 - 9,1	5,1 3,5 - 6,8	2,50 1,4 - 4,0	2,30 1,4 - 3,7	2,2 1,5 - 3,5
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	4,1 3,0-5,7	4,0 2,8-5,7	3,8 2,5-5,6	7,6 6,9-8,2	7,0 5,8-7,5	6,2 ± SD 1,7	6,3 ± SD 3,7	4,5 ± SD 2,7	3,0 ± SD 1,8	2,8 ± SD 1,5	2,7 ± SD 1,5

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 12. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych

	Motor RM CV BW [m/s]	Motor RM CV AB [m/s]	Motor RU CV BW [m/s]	Motor RU CV AB [m/s]	Motor RT CV K A [m/s]	Motor RP CV B A [m/s]	Motor RP CV A B [m/s]	Motor RM F M [ms]	Motor RU F M [ms]	Motor RT F M [ms]	Motor RP F M [ms]
Osoby z chorobami limfo- /mieloproliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartyłowy/SD]	55,7 # 52,3-60,5	66,6 ^ ± SD 12,0	58,1 ± SD 7,6	50,0 47,6-58,8	48,7 46,4-53,2	50,6 ± SD 5,6	56,3 50,0-69,2	24,4 23,2-25,8	25,2 ± SD 2,3	48,0 ± SD 6,2	45,5 41,9-48,3
- niski do umiarkowango stopień zaawansowania	56,3 53,7 - 60,5	69,2 56,2 - 75,0	60,25 54,5 - 64,7	50,0 47,4 - 56,2	49,15 45,9 - 56,8	49,30 45,7 - 52,2	56,2 50,0 - 65,5	24,2 22,3 - 25,8	25,0 23,7 - 26,5	46,6 41,5 - 50,8	44,0 41,4 - 45,4
- wysoki stopień zaawansowania	55,6 52,5 - 60,2	64,3 56,0 - 75,5	57,1 52,0 - 63,4	50,0 47,6 - 59,1	47,80 46,5 - 52,4	48,9 47,1 - 53,3	56,3 50,0 - 64,3	24,5 23,1 - 25,8	25,3 23,8 - 26,6	48,3 45,9 - 51,5	46,9 * 44,1 - 48,5
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	53,5 50,0-57,8	59,0 ± SD 13,2	55,5 ± SD 7,3	51,5 45,5-58,8	47,4 45,2-50,3	49,1 ± SD 6,3	62,1 56,2-75,0	25,5 23,7-27,0	26,2 ± SD 3,2	49,0 ± SD 6,8	44,1 41,7-48,3

#P- 0,0345; ^P- 0,0050

*- P - 0,0143 (niski / umiarkowany vs wysoki stopień zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych)

Charakterystykę wyników przewodnictwa nerwowego włókien czuciowych w badanych grupach przedstawiono w Tabeli 13.

Analizie poddano następujące parametry:

- latencję w nerwie pośrodkowym prawym (Sens RM Lat),
- latencję w nerwie łokciowym prawym (Sens RU Lat),
- latencję w nerwie łydkowym prawym (Sens RS Lat),
- amplitudę odpowiedzi w nerwie pośrodkowym prawym (Sens RM Amp),
- amplitudę odpowiedzi w nerwie łokciowym prawym (Sens RU Amp),
- amplitudę odpowiedzi w nerwie łydkowym prawym (Sens RS Amp),
- szybkość przewodzenia w nerwie pośrodkowym prawym (Sens RM CV),
- szybkość przewodzenia w nerwie łokciowym prawym (Sens RU CV),
- szybkość przewodzenia w nerwie łydkowym prawym (Sens RS AS).

U osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi latencja w nerwie łokciowym prawym (Sens RU Lat) była dłuższa, amplituda odpowiedzi w nerwie pośrodkowym prawym (Sens RM Amp) była wyższa, szybkość przewodzenia w nerwie pośrodkowym prawym (Sens RM CV) i szybkość przewodzenia w nerwie łydkowym prawym (Sens RS AF) były większe, a latencja w nerwie pośrodkowym prawym (Sens RM Lat) i latencja w nerwie łydkowym prawym (Sens RS Lat) – krótsze w porównaniu z chorymi na cukrzycę.

W pozostałych badanych parametrach nie stwierdzono różnic w badanych grupach osób (Tabela 13).

Nie wykazano również wpływu zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych na badane parametry neurofizjologiczne.

Tabela 13. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien czuciowych

	Sens RM Lat [ms]	Sens RU Lat [ms]	Sens RS Lat [ms]	Sens RM Amp [uV]	Sens RU Amp [uV]	Sens RS Amp [uV]	Sens RM CV [m/s]	Sens RU CV [m/s]	Sens RS AF [m/s]
Osoby z chorobami limfo- mieloproliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartylowy]	2,8* 2,6-3,0	2,5# 2,3-2,8	2,6^ 2,2-2,9	12,0\$ 6,2-16,0	8,2 3,2-12,0	6,4 1,5-12,5	52,2& 47,8-55,2	48,6 45,5-52,6	52,1@ 41,7-63,4
- niski do umiarkowanego stopień zaawansowania	2,75 2,6 - 2,9	2,50 2,2 - 2,8	2,5 2,1 - 2,9	12,5 9,4 - 19,0	8,8 5,0 -12,0	8,7 2,8 -14,8	52,4 47,8 - 56,7	49,2 45,5 - 54,3	52,1 40,0 - 68,8
- wysoki stopień zaawansowania	2,8 2,6 - 3,1	2,5 2,3 - 2,8	2,6 2,5 - 2,9	9,6 4,5 - 14,5	5,1 3,0 -11,2	5,6 1,3 - 10,5	52,2 48,0 - 55,0	47,6 45,4 - 52,8	50,2 40,7 - 61,4
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartylowy]	3,2 2,8- 3,6	2,2 2,0-2,5	2,7 2,4-3,9	6,56 2,3-10,0	6,0 2,7-9,6	4,1 1,6-10,0	45,1 35,5-50,0	50,2 40,7-54,6	48,9 26,3-57,1

*P- 0,0006; #P- 0,0224; ^P- 0,0342; \$P- 0,0029; &P- <0,0001; @P- 0,0276

Charakterystykę wyników oceny elektromiograficznej w badanych grupach przedstawiono w Tabeli 14.

Analizie poddano następujące parametry:

- obecność odnerwienia w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (Odnerwienie RID),
- obecność odnerwienia w mięśniu piszczelowym przednim prawym (Odnerwienie RTA),
- średnią amplitudę potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu piszczelowym przednim prawym (PCJR Amp RTA),
- średnią amplitudę potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (PCJR Amp RID),
- średni czas trwania potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu piszczelowym przednim prawym (PCJR Dur RTA),
- średni czas trwania potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (PCJR Dur RID),
- wskaźnik SI w mięśniu piszczelowym przednim prawym (Wsk SI RTA),
- wskaźnik SI w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (Wsk SI RID),
- średnie pole powierzchni potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu piszczelowym przednim prawym (PCJR Area RTA),
- średnie pole powierzchni potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (PCJR Area RID),
- wartość polifazji potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu piszczelowym przednim prawym (PCJR Poly RTA),
- wartość polifazji potencjału czynnościowego jednostki ruchowej w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (PCJR Poly RiD),
- amplitudę pierwszej odpowiedzi w próbie męczliwości (PM amplit 1 odp).

U osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi wyniki: PCJR Area RTA oraz PCJR Area RID były wyższe w porównaniu z chorymi z cukrzycą. W pozostałych badanych parametrach nie stwierdzono różnic w badanych grupach osób (Tabela 14).

Nie wykazano również wpływu zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych na badane parametry elektromiograficzne.

Tabela 14. Wyniki oceny elektromiograficznej w badanych grupach

	Odnierwienie RID	Odnierwienie RTA	PCJR Amp RTA [uV]	PCJR Amp RID [uV]	PCJR Dur RTA [ms]	PCJR Dur RID [ms]	Wsk SI RTA	Wsk SI RID	PCJR Area RTA [uVms]	PCJR Area RID [uVms]	PCJR Poly RTA [%]	PCJR Poly RID [%]	PM amplit 1 odp [mV]
Osoby z chorobami limfo-/mielo-proliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartylowy/średnia±SD]	4 / 74	5 / 74	799,0 635,0-1025,0	1218,0 ± SD 462,4	10,2 9,5-10,5	8,7 8,3-9,4	1,3 ± SD 0,3	1,4 ± SD 0,4	1161,0 ^ 935,0-1533,0	1453,5 & 1153,0-2022,0	12,0 8,0-21,0	12,0 7,0-19,0	5,0 ± 1,5
- niski do umiarkowanego stopień zaawansowania	2 / 22	3 / 22	724,5 619,0-1194,0	1358,5 1017,0-2022,0	10,2 9,5 -10,8	8,7 8,3-9,1	1,1 0,9-1,6	1,2 1,0-1,6	1123,5 841,0-1852,0	1358,5 1017,0-2022,0	11,5 7,0-22,0	13,0 8,0-25,0	5,0 3,9- 6,5
- wysoki stopień zaawansowania	3 / 37	1 / 37	791,0 621,2 951,0	1460,0 1147,0-1942,5	10,2 9,6 - 10,5	8,5 8,1-9,2	1,2 1,0-1,3	1,3 1,0-1,6	1157,0 943,5- 1359,5	1460,0 1147,0-1942,5	12,0 8,0-21,2	10,0 5,0- 18,0	4,6 4,1-5,2
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartylowy/średnia±SD]	0 / 30	0 / 30	698,0 627,0-821,0	1137,3 ± SD 521,7	9,9 9,4-10,8	8,8 8,1-9,8	1,1 ± SD 0,3	1,2 ± SD 0,4	977,5 856,0-1225,0	1052,5 871,0-1842,0	10,5 5,0-13,0	12,0 5,0-15,0	4,8 ± 1,2

^P- 0,0284; &P- 0,0286

Ponadto analizowano w badanych grupach ocenę zapisu wysiłkowego w mięśniu piszczelowym przednim prawym (Zapis wysiłkowy RTA) oraz ocenę zapisu wysiłkowego w mięśniu międzykostnym grzbietowym I prawym (Zapis wysiłkowy RID). Nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi kategoriami. Nie wykazano również odchyleń w próbie męczliwości w żadnym z badanych przypadków.

Charakterystykę wyników oceny pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej przedstawiono w Tabeli 15. Do oceny sprawności chorych wykorzystywano następujące testy z oprogramowania PEBL (The Psychology Experiment Building Language):

- Digit Span - powtarzanie cyfr (Dspan),
- Trail Making Test A&B - test łączenia punktów A i B (Ptrails),
- Simple Reaction Time - czas reakcji prostej (SRT),
- Choice Reaction Time - czas reakcji z wyborem (CRT).

Dodatkowo uzyskane wyniki były porównywane z osobami zdrowymi jako grupą kontrolną.

Nie wykazano różnic w zakresie długości czasu edukacji, testu CRT oraz testu Dspan pomiędzy osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi a chorymi na cukrzycę (Tabela 15).

Nie stwierdzono różnic w wieku oraz czasu edukacji pomiędzy grupą osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi a grupą kontrolną. Natomiast niemal wszystkie parametry w testach CRT oraz Dspan były wyższe w grupie osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi i wskazują na istotne zaburzenia funkcji poznawczych w tej grupie chorych. Wyjątkiem był parametr CRT delta 1 do 7 gdzie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami (Tabela 15).

Nie stwierdzono natomiast różnic w CRT pomiędzy osobami z niskim lub umiarkowanym a wysokim stopniem zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.

Tabela 15. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL

	EDU [lata]	Wiek [lata]	CRT 1 [ms]	CRT 2 [ms]	CRT 3 [ms]	CRT 4 [ms]	CRT 5 [ms]	CRT 6 [ms]	CRT 7 [ms]	CRT delta 1 do 7 (7-1)	Dspan
Osoby z chorobami limfo-/mielo-proliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartylowy]	12,0 12,0-14,0	62,0 57,0-71,0	2427,0 * 1603,0-3462,0	2007,5 # 1298,0-2942	1798,5 ^ 1134,0-2530,0	1993,5 ! 1173,0-3026,0	1774,5 @ 1215,0-2855,0	1963,5 \$ 1275-2877,0	1726,0 & 1223,0-2733,0	-524,0 -1115,0-51,0	4,2 % ± SD 0,7
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartylowy]	13,0 8,0-14,0	60,5 52,0-65,0	2244,5 1820,0-3801,0	1944,5 1634,0-2724,0	2039,5 1713,0-2449,0	2086,5 1478,0-2523,0	1829,5 1482,0-2337,0	1912,0 1531,0-2314,0	1850,5 1558,0-2346,0	-614,0 -790,0- -182,0	4,3 ± SD 0,4
Grupa kontrolna N=11 [mediana; zakres międzykwartylowy]	16,0 14,0-16,0	60,0 36,0-69,0	1606,0 1156,0-2053,0	1166,0 1055,8-1834,8	1355,0 915,0-17575	1156,0 876,0-1344,3	1188,0 912,3-1484,5	960,0 882,8-1296,3	1095,0 780,5-1606,	-330,0 -827,5- -161,5	6,0 4,9-6,5

*P- 0,0278; #P- 0,0265; ^P- 0,0362; !P- 0,0060; @P- 0,0178; \$P- 0,0002; &P- 0,0066, %P- 0,0002 – osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w porównaniu z grupą kontrolną

Osoby z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi wykonywały test łączenia punktów w zakresie ocenianych parametrów (Ptrails Stime A, Ptrails Ttime A, ptrails Mean Time A, Ptrails Stime B, Ptrails Ttime B, Ptrails Mean Time B) sprawniej niż chorzy na cukrzycę (Tabela 16), natomiast mniej sprawnie niż grupa kontrolna. Nie stwierdzono wpływu stopnia zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych na wyniki oceny w teście łączenia punktów.

W teście SRT badani z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi wykazywali większą sprawność (SRT 2250 SD) niż chorzy na cukrzycę. W zakresie pozostałych parametrów SRT nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami (Tabela 17 i Tabela 18). Natomiast w porównaniu z grupą kontrolną wszystkie badane parametry SRT wskazywały na gorszą sprawność osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi (Tabela 17, Tabela 18).

U osób z wysoko zaawansowanymi chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi stwierdzono wydłużenie SRT 500 (1594,6; 1119,8 - 1867,9 ms vs 1104,9; 866,4 - 1610,2 ms, $P = 0,0293$), SRT 750 (1402,2; 932,3 - 1731,7 ms vs 1077,22; 738,6 - 1455,6 ms; $P = 0,0230$), SRT 1750 (1039,4; 665,5 - 1202,5 vs 693,6; 527,0 - 945,5 ms, $P = 0,0365$), SRT 2250 (916,9; 660,2 - 1153,7 vs 673,1; 565,8 - 850,2 ms; $P = 0,0440$). Nie wykazano wpływu zaawansowania chorób limfo-/mieloproliferacyjnych na wyniki oceny pozostałych parametrów SRT.

Zmienność SRT (SRT SD) jest bardziej nasiloną u osób z wysoko zaawansowanymi chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w porównaniu z chorymi o niskim / umiarkowanym stopniu zaawansowania w przypadku SRT SD 500 (1594,6; 1119,8 -1867,9 ms vs 1104,9; 866,4 - 1610,2 ms, $P = 0,0293$), SRT SD 750 (1402,2; 932,3 - 1731,7 ms vs 1077,2; 738,6 -1455,6 ms; $P = 0,0230$), SRT SD 1750 (1039,4; 665,4 - 1202,5 ms vs 693,5; 527,0 - 945,5 ms; $P = 0,0365$), SRT SD 2250 (916,9; 660,25 - 1153,7 vs 673,1; 565,8 - 850,2 ms; $P = 0,0440$).

Tabela 16. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL

	Ptrails Stime A [ms]	Ptrails Ttime A [ms]	Ptrails Mean Time A [ms]	Ptrails Stime B [ms]	Ptrails Ttime B [ms]	Ptrails Mean Time B [ms]
Osoby z chorobami limfo-/mielo-proliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	5078,7 3111,2-6587,9	147804,0# 111348,6-212577,4	5404,0^ 4045,8-7422,8	5973,0& 4118,4-8480,8	162913,7@ 117880,5-211475,0	5833,0! 4113,4-7481,0
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	6876,7 * 5779,3-7108,3	176924,0 # 161695,7-198090,3	6905,5 ^ 5701,0-7328,0	7402,7 & 5691,7-8158,7	189425,8 @ 149187,3-220933,3	6903,5 ! 5905,0-7830,0
Grupa kontrolna N=11 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	3088,7 2209,5-6292,9	61487,0 28710,6-100285	1982,3 988,1-3436,8	3715,3 2641,9-4721,4	72183,0 36688,6-120675,5	2363 1134,8-3832,5

Porównanie z cukrzycą: *P- 0,0009; #P- 0,0239; ^P- 0,0154; &P- 0,0489; @P- 0,0456; !P- 0,0157

Porównanie z grupą kontrolną: #P- <0,0001; ^P- <0,0001; &P- 0,0006; @P- 0,0001; !P- 0,0001

Tabela 17. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wrokowo przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL

	SRT 250 M [ms]	SRT 500 M [ms]	SRT 750 M [ms]	SRT 1000 M [ms]	SRT 1250 M [ms]	SRT 1500 M [ms]	SRT 1750 M [ms]	SRT 2000 M [ms]	SRT 2250 M [ms]	SRT 2500 M [ms]
Osoby z chorobami limfo-/mielo-proliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	1517,9 * 1120,4-1832,4	1317,6 # 972,9-1779,9	1296,9 & 812,9-1588,6	2828,0 ^ 771,3-1538,3	999,7 \$ 698,5-1368,1	900,1 ! 659,4-1258,5	846,2 @ 628,3-1148,1	807,6 % 587,8-1129,1	791,8 ** 587,9-1031,9	823,2 ## 611,2-1058,0
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	1500,6 1249,9-1792,4	1424,0 1144,2-1657,2	1243,7 1006,2=1681,0	1157,6 921,1-1819,3	997,9 853,4-1536,5	1003,3 770,7-1374,7	984,4 681,7-1238,1	925,1 719,7-1067,0	897,4 704,2-1227,2	919,9 737,6-1087,6
Grupa kontrolna N=9 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	434,1 354,2-561,1	352,3 334,5-411,2	321,7 307,6-414,2	322,8 295,1-379,4	329,0 306,1-355,0	324,5 289,6-384,0	311,6 290,3-381,2	305,2 294,7-421,1	322,9 305,8-349,6	307,5 298,8-379,5

Porównanie z grupą kontrolną: * P- <0,0001; #P- <0,0001; &P- <0,0001; ^P- <0,0001; \$P- <0,0001; !P- <0,0001; @P- <0,0001
%P- <0,0001; **P- <0,0001; ##P- <0,0001

Tabela 18. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL

	SRT 250 SD [ms]	SRT 500 SD [ms]	SRT 750 SD [ms]	SRT 1000 SD [ms]	SRT 1250 SD [ms]	SRT 1500 SD [ms]	SRT 1750 SD [ms]	SRT 2000 SD [ms]	SRT 2250 SD [ms]	SRT 2500 SD [ms]
Osoby z chorobami limfo-/mielo-proliferacyjnymi N=74 [mediana; zakres międzykwartylowy]	447,4 * 331,5-550,4	428,3 # 297,7-513,9	409,2 ^ 267,8-510,6	354,1 @ 235,5-514,2	371,7 ! 203,0-516,2	353,0 & 214,4-473,3	376,6 \$ 225,6-519,3	343,2 % 206,4-516,5	299,4 ** 205,3-450,1	378,3 ## 222,2-547,4
Chorzy na cukrzycę N=30 [mediana; zakres międzykwartylowy]	452,2 343,0-520,3	447,6 363,9-562,5	413,6 329,4-552,5	470,7 323,5-499,5	389,0 300,5-514,0	400,3 269,8-506,5	362,9 295,6-545,5	426,3 297,3-524,9	417,3 * 287,4-523,7	431,1 313,9-543,0
Grupa kontrolna N=9 [mediana; zakres międzykwartylowy]	86,8 72,9-289,7	73,6 60,4-121,4	70,0 45,0-197,5	51,3 37,5-86,9	52,6 46,7-92,8	62,4 37,9-117,8	59,0 34,0-138,4	55,6 38,7-211,0	54,0 41,2-84,3	58,0 40,0-95,8

Porównanie z cukrzycą: *P- 0,0475

Porównanie z grupą kontrolną: *P- 0,0005; #P- <0,0001; ^P- 0,0013; @P-0,0001; !P- <0,0001; &P- 0,0001; \$P- 0,0001;

%P- 0,0003; **P- <0,0001; ##P- <0,0001

Przeanalizowano również wpływ chemioterapii na parametry przewodnictwa nerwowego, zarówno we włóknach ruchowych, jak i we włóknach czuciowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.

Stosowane schematy chemioterapii obejmowały :

- 1/ CHOP + R = cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizolon, rytuksimab,
- 2/ CTD = cyclofosfamid, talidomid, dexametazon,
- 3/ COP+R = cyclofosfamid, winkrystyna, prednizolon, rytuksimab,
- 4/CHOP = cyclofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizolon,
- 5/ COP = cyclofosfamid, winkrystyna, prednizolon,
- 6/ DHAP = dexametazon, cytarabina, cisplatyna,
- 7/ MPT = melfalan, prednizolon, talidomid,
- 8/ FC = fludarabina, cyklofosfamid,
- 9/ TD = talidomid, talidomid,
- 10/ CTD = cyclofosfamid, talidomid, dexamethason,
- 11/ BuCy2 = busulfan, cyklofosfamid,
- 12/ ESHAR = etopozyd, metyloprenizolon, cytarabina, cisplatyna,
- 13/ CHOP+VR = cyclofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizolon, rytuksimab,

Obserwowano wpływ chemioterapeutyków o działaniu neurotoksycznym na część parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych (Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21).

Stwierdzono wydłużenie latencji w nerwie pośrodkowym i nerwie piszczelowym (Tabela 19), zmniejszenie amplitudy odpowiedzi we wszystkich badanych nerwach (Tabela 20) oraz zmniejszenie szybkości przewodzenia w nerwie pośrodkowym (Tabela 21) u chorych przyjmujących chemioterapię o działaniu neurotoksycznym w porównaniu do osób leczonych chemioterapeutykami nieneurotoksycznymi.

Tabela 19. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Motor RM Lat WA [ms]	Motor RM Lat BW [ms]	Motor RM Lat AB [ms]	Motor RU Lat WA [ms]	Motor RU Lat BW [ms]	Motor RU Lat AB [ms]	Motor RT Lat A AHB [ms]	Motor RT Lat K A [ms]	Motor RP Lat A EDB [ms]	Motor RP Lat B A [ms]	Motor RP Lat A B [ms]
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	3,7 3,4-4,0	7,5 ± SD 0,7	8,9 ± SD 0,8	3,0 ± SD 0,4	6,8 ± SD 0,7	8,6 ± SD 0,9	4,0 3,5-4,6	12,2 ± SD 1,3	4,1 3,5-4,6	10,7 ± SD 0,9	12,2 ± SD 1,0
Chemioterapia neurotoksyczna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	3,8 3,5-4,0	7,9 * ± SD 0,8	9,4 # ± SD 0,9	3,1 ± SD 0,4	7,0 ± SD 0,8	8,9 ± SD 0,9	4,6 ^ 3,9-5,2	12,9 ! ± SD 1,5	4,4 4,0-5,0	11,2 ± SD 1,3	12,7 ± SD 1,6

*P- 0,0383; #P- 0,0135; ^P- 0,0224; ! P- 0,0424

Tabela 20. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Motor RM Amp WA [mV]	Motor RM Amp BW [mV]	Motor RM Amp AB [mV]	Motor RU Amp WA [mV]	Motor RU Amp BW [mV]	Motor RU Amp AB [mV]	Motor RT Amp A AHB [mV]	Motor RT Amp K A [mV]	Motor RP Amp A EDB [mV]	Motor RP Amp B A [mV]	Motor RP Amp A B [mV]
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	4,8 3,8-6,3	4,6 3,5-6,1	4,4 3,4-5,8	7,8 ±SD 1,2	7,1 ±SD 1,1	6,6 ±SD 1,1	9,1 ±SD 4,2	7,0 ±SD 3,4	3,8 ±SD 1,6	3,5 ±SD 1,4	3,4 ±SD 1,4
Chemioterapia neurotoksyczna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	4,4 3,5-5,3	4,2 3,3-5,1	3,9 3,1-4,9	7,1 * ±SD 1,6	6,4 ±SD 1,6	6,0 # ±SD 1,4	7,0 ^ ±SD 3,7	5,2 ! ±SD 3,1	2,4 & ±SD 1,5	2,3 \$ ±SD 1,3	2,2 % ±SD 1,3

*P- 0,0410; #P- 0,0485; ^P- 0,0262; !P- 0,0313; &P-0,0002; \$P- 0,0004; %P- 0,0005

Tabela 21. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Motor RM CV BW [m/s]	Motor RM CV AB [m/s]	Motor RU CV BW [m/s]	Motor RU CV AB [m/s]	Motor RT CV K A [m/s]	Motor RP CV B A [m/s]	Motor RP CV A B [m/s]	Motor RM F M [ms]	Motor RU F M [ms]	Motor RT F M [ms]	Motor RP F M [ms]
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	57,2 54,3-63,1	70,3 ± SD 11,4	59,2 ± SD 7,4	50,0 50,0-58,8	50,0 47,7-54,9	50,0 47,3-53,7	60,0 50,0-69,2	24,4 ± SD 1,9	24,8 ± SD 2,1	47,4 ± SD 5,0	44,6 41,8-46,9
Chemioterapia neurotoksyczna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	53,8 * 51,1-59,3	64,1 # ± SD 11,8	57,5 ± SD 7,9	50,0 47,4-60,0	47,2 45,8-52,0	48,6 45,9-52,9	56,3 47,4-65,5	24,4 ± SD 1,8	25,5 ± SD 2,3	48,3 ± SD 6,9	46,0 42,7-48,4

*P- 0,0261; #P- 0,0308

Neurotoksyczna chemioterapia wpływała również na niektóre z parametrów przewodnictwa nerwowego we włóknach czuciowych (Tabela 22). Stwierdzono obniżenie amplitudy odpowiedzi oraz zmniejszenie szybkości przewodzenia we wszystkich badanych nerwach u chorych stosujących chemioterapeutyki neurotoksyczne w porównaniu do osób leczonych chemioterapeutykami nieneurotoksycznymi (Tabela 22).

Charakterystykę wpływu neurotoksycznej chemioterapii na parametry EMG przedstawiono w Tabeli 23. Nie stwierdzono różnic parametrów EMG między grupą osób z chemioterapią neurotoksyczna a grupą osób poddanych chemioterapii nieneurotoksyczną (Tabela 23).

Wyniki oceny wpływu neurotoksycznej chemioterapii na pamięć operacyjną, funkcje wzrokowo-przestrzenne i sprawność ruchową z wykorzystaniem oprogramowania PEBL przedstawiono w Tabeli 24, Tabeli 25, Tabeli 26 i Tabeli 27.

Nie stwierdzono różnic długości czasu edukacji pomiędzy chorymi, u których była stosowana chemioterapia neurotoksyczna i nieneurotoksyczna. Podobnie w testach CRT oraz Dspan, poza wydłużeniem parametru CRT 5 w grupie poddanej chemioterapii neurotoksycznej, nie wykazano różnic między badanymi grupami (Tabela 24).

Nie wykazano wpływu neurotoksycznej chemioterapii na wyniki testu łączenia punktów (Tabela 25).

Leczenie z zastosowaniem neurotoksycznych chemioterapeutyków powodowało jedynie wydłużenie SRT 750 M (Tabela 26).

Średni czas trwania chemioterapii w badanej grupie chorych wynosił 4 miesiące (mediana, 0 do 41 miesięcy, zakres międzykwartyłowy), a liczba cykli chemioterapii – 4,5 (mediana; 0 do 28, zakres międzykwartyłowy).

Tabela 22. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien czuciowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Sens RM Lat [ms]	Sens RU Lat [ms]	Sens RS Lat [ms]	Sens RM Amp [uV]	Sens RU Amp [uV]	Sens RS Amp [uV]	Sens RM CV [m/s]	Sens RU CV [m/s]	Sens RS AF [m/s]
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	2,7 2,5-2,9	2,5 ± SD 0,3	2,5 ± SD 0,5	15,0 ± SD 6,8	11,0 8,6-13,0	12,0 8,2-17,8	54,7 51,0-57,1	50,4 47,6-55,0	60,0 ± SD 15,5
Chemioterapia neurotoksyczna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	2,9 2,7-3,1	2,6 ± SD 0,4	2,6 ± SD 0,4	10,1 * ± SD 6,8	4,4 # 2,3-8,9	3,0 ^ 1,3-7,05	50,0 & 46,3-54,7	47,6 @ 45,3-50,0	50,7 \$ ± SD 13,7

*P- 0,0041; #P- 0,0001; ^P- <0,0001; &P- 0,0045; @P- 0,0072; \$P- 0,0111

Tabela 23. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry EMG u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Odnierwienie RID	Odnierwienie RTA	PCJR Amp RTA [uV]	PCJR Amp RID [uV]	PCJR Dur RTA [ms]	PCJR Dur RID [ms]	Wsk SI RTA	Wsk SI RID	PCJR Area RTA [uVms]	PCJR Area RID [uVms]	PCJR Poly RTA [%]	PCJR Poly RID [%]	PM amplit 1 odp [mV]
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	0 / 28	0 / 28	747,0 683,0-910,0	1180,0 ± 462,6	10,0 9,3-10,6	8,9 8,4-9,2	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1136,5 918,5-1325,5	1338,0 1095,5-23330,	10,0 8,0-14,0	10,5 5,0-14,0	5,3 ± 1,6
Chemioterapia neurotoksyczna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	4 / 44	4 / 44	868,5 631,0-1140,5	1235,5 ± 475,4	10,2 9,7-10,5	8,5 8,2-9,5	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1182,5 941,5-1653,0	1485,0 1141,0-1987,5	13,0 9,0-18,0	12,5 8,0-24,5,0	4,9 ± 1,5

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 24. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii.

	EDU [lata]	CRT 1 [ms]	CRT 2 [ms]	CRT 3 [ms]	CRT 4 [ms]	CRT 5 [ms]	CRT 6 [ms]	CRT 7 [ms]	CRT delta 1do 7 (7-1)	Dspan
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy / średnia ±SD]	13,0 12,0-14,0	2217,5 1462,0-3404,0	1929,5 1345-2439,0	1526,0 1106,5-2195,5	1724,5 1140,0-2376,5	1596,5 1170,0-2107,5	1693,0 1262,5-2241,5	1596,0 1262,0-2053,0	-611,0 -1180,0-47,5	4,4 ±0,56
Chemioterapia neurotoksyczna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy / średnia ±SD]	12,0 12,0-14,0	2513,0 1707,5-3434,0	2084 1264,0-3707,5	1898,5 1172,0-3420,0	2155,5 1169,5-3194,5	2109,5 * 1236,0-3350,0	2076,5 1261,0-3389,0	1888,0 1213,0-3066,0	-399,5 -1097,0-58,5	4,2 ±0,7

*P- 0,0496

Tabela 25. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii.

	Ptrails Stime A [ms]	Ptrails Ttime A [ms]	Ptrails Mean Time A [ms]	Ptrails Stime B [ms]	Ptrails Ttime B [ms]	Ptrails Mean Time B [ms]
Chemioterapia nieneurotoksyczna N=27 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	5032,6 2925,8-6511,3	138535,0 89660,8-195983,3	4821,0 2935,1-6685,4	5757,0 4215,3-8480,8	145907,0 103947,3-184996,6	5040,0 3179,2-6551,7
Chemioterapia neurotoksyczna N=43 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	5078,7 3111,2-6950,8	158486,3 120316,7-244410,2	5779,3 4312,0-8608,4	6170,0 3951,8-7881,1	173757,0 125052,0-238941,8	5970,7 4399,8-7898,0

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 26. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii

	SRT 250M [ms]	SRT 500M [ms]	SRT 750M [ms]	SRT 1000M [ms]	SRT 1250M [ms]	SRT 1500M [ms]	SRT 1750M [ms]	SRT 2000M [ms]	SRT 2250M [ms]	SRT 2500M [ms]
Chemioterapia nie-neurotoksyczna N=27 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	1354,5 960,6-1744,2	1176,6 877,4-1606,4	1108,8 702,4-1414,1	951,9 682,7-1251,7	892,0 639,6-1120,2	844,2 630,8-1057,2	733,6 517,1-1007,5	715,0 563,8-968,0	709,9 539,0-958,6	776,7 534,9-924,3
Chemioterapia neurotoksyczna N=43 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	1678,6 1166,0-1845,3	1508,0 1018,7-1842,7	1405,8 * 876,4-1760,8	1166,0 791,3-1642,8	1111,2 719,1-1495,0	921,5 685,4-1360,7	910,7 646,0-1207,1	910,0 621,7-1205,0	803,2 594,6-1184,4	846,1 651,2-1074,7

* P- 0,0317

Tabela 27. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii

	SRT 250SD [ms]	SRT 500SD [ms]	SRT 750SD [ms]	SRT 1000SD [ms]	SRT 1250SD [ms]	SRT 1500SD [ms]	SRT 1750SD [ms]	SRT 2000SD [ms]	SRT 2250 SD [ms]	SRT 2500SD [ms]
Chemioterapia nie- neurotoksyczna N=28 [mediana; zakres między- kwartyłowy]	452,0 296,3-546,5	402,6 273,2-491,1	332,7 266,3-493,2	368,6 224,9-524,8	361,6 195,4-510,0	335,8 222,9-474,0	338,3 208,2-450,2	263,5 183,0-437,0	318,7 216,6-485,9	335,1 194,4-583,7
Chemioterapia neurotoksyczna N=43 [mediana; zakres między- kwartyłowy]	436,0 343,8-551,3	457,3 303,7-534,4	409,5 257,5-504,5	346,6 243,6-487,6	367,6 216,5-507,9	368,7 213,8-451,3	393,0 248,2-528,4	412,1 215,4-533,5	298,9 198,0-427,1	378,5 253,1-473,7

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

W kolejnym etapie realizacji pracy dokonano oceny wpływu odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych i włókien czuciowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi. Nie wykazano związku pomiędzy obecnością autooprzeciwciał a zmianami przewodnictwa nerwowego (Tabela 28, Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31).

Humoralna odpowiedź immunologiczna nie wpływała również na parametry EMG (Tabela 32).

Wyniki oceny pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej, z wykorzystaniem oprogramowania PEBL w zależności od rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej przedstawiono w Tabeli 33, Tabeli 34, Tabeli 35 i Tabeli 36. W żadnym z analizowanych testów nie wykazano związku z produkcją autooprzeciwciał.

**Tabela 28. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-
/mieloproliferacyjnymi**

	Motor RM Lat WA [ms]	Motor RM Lat BW [ms]	Motor RM Lat AB [ms]	Motor RU Lat WA [ms]	Motor RU Lat BW [ms]	Motor RU Lat AB [ms]	Motor RT Lat A AHB [ms]	Motor RT Lat K A [ms]	Motor RP Lat A EDB [ms]	Motor RP Lat B A [ms]	Motor RP Lat A B [ms]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	3,7 3,5-4,0	7,7 7,0-8,3	9,1 8,3-9,9	3,1 2,7-3,2	6,8 6,4-7,6	8,5 7,9-9,8	4,5 3,5-5,3	11,9 11,5-13,0	4,2 3,7-5,0	11,0 9,8-12,0	12,3 11,2-13,4
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=46 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	3,8 3,5-4,0	7,8 7,2-8,3	9,2 8,7-9,9	3,0 2,7-3,3	7,0 6,3-7,5	8,8 8,2-9,2	4,3 3,7-4,8	12,6 11,8-13,7	4,3 3,7-4,8	11,0 10,2-11,2	12,6 11,8-13,5

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 29. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Motor RM Amp WA [mV]	Motor RM Amp BW [mV]	Motor RM Amp AB [mV]	Motor RU Amp WA [mV]	Motor RU Amp BW [mV]	Motor RU Amp AB [mV]	Motor RT Amp A AHB [mV]	Motor RT Amp K A [mV]	Motor RP Amp A EDB [mV]	Motor RP Amp B A [mV]	Motor RP Amp A B [mV]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=28 [mediana; zakres międzykwartylowy]	4,5 3,8-5,3	4,4 3,3-5,2	4,2 3,2-4,9	7,5 6,6-8,1	6,7 5,7-7,7	6,2 5,3-7,1	6,6 4,4-9,7	5,4 3,4-8,1	2,9 1,4-3,6	2,7 1,6-3,5	2,7 1,5-3,4
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=46 [mediana; zakres międzykwartylowy]	4,8 3,5-6,1	4,2 3,3-5,9	4,0 3,3-5,5	7,6 6,4-8,3	6,9 5,7-7,6	6,3 5,3-7,3	8,0 5,9-10,3	5,4 4,2-7,9	3,1 1,7-4,4	3,0 1,7-4,0	3,0 1,5-3,7

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 30. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Motor RM CV BW [m/s]	Motor RM CV AB [m/s]	Motor RU CV BW [m/s]	Motor RU CV AB [m/s]	Motor RT CV K A [m/s]	Motor RP CV B A [m/s]	Motor RP CV A B [m/s]	Motor RM F M [ms]	Motor RU F M [ms]	Motor RT F M [ms]	Motor RP F M [ms]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	54,8 51,2-60,0	62,5 56,2-75,0	56,0 50,6-63,3	51,3 50,0-60,0	48,8 47,2-54,8	49,3 45,9-53,4	56,3 49,4-69,2	24,1 23,3-25,8	25,3 23,8-26,8	46,3 42,9-50,0	44,4 40,8-47,0
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=46 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	55,8 52,6-62,2	66,7 58,8-75,0	58,1 53,7-64,5	50,0 47,4-58,8	48,2 45,9-52,6	49,3 46,7-53,5	56,2 49,4-65,5	24,5 23,1-26,0	25,2 23,7-26,5	48,1 45,6-52,2	46,0 43,0-48,5

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 31. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien czuciowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Sens RM Lat [ms]	Sens RU Lat [ms]	Sens RS Lat [ms]	Sens RM Amp [uV]	Sens RU Amp [uV]	Sens RS Amp [uV]	Sens RM CV [m/s]	Sens RU CV [m/s]	Sens RS AF [m/s]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=28 [mediana; zakres międzykwartylowy/ średnia ±SD]	2,8 2,7-3,1	2,6 ± SD 0,4	2,6 ± SD 0,5	10,3 ± SD 6,2	7,7 ± SD 4,9	7,0 ± SD 5,4	52,0 ± SD 9,7	49,2 ± SD 9,5	55,0 ± 16,8
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=46 [mediana; zakres międzykwartylowy/ średnia ±SD]	2,8 2,6-3,0	2,5 ± SD 0,3	2,6 ± SD 0,4	12,9 ± SD 7,6	7,7 ± SD 4,5	9,3 ± SD 9,2	51,9 ± SD 5,2	50,4 ± SD 9,5	54,4 ± 13,8

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 32. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry EMG u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi

	Odnerwienie RID	Odnerwienie RTA	PCJR Amp RTA [uV]	PCJR Amp RID [uV]	PCJR Dur RTA [ms]	PCJR Dur RID [ms]	Wsk SI RTA	Wsk SI RID	PCJR Area RTA [uVms]	PCJR Area RID [uVms]	PCJR Poly RTA [%]	PCJR Poly RID [%]	PM amplit 1 odp [mV]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	3 / 28	0 / 28	847,0 717,0-1139,5	1139,5 888,5-1388,5	10,1 9,9-10,3	10,7 8,5-9,4	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1266,0 1012,0-1514,0	1463,5 1250,0-1866,0	12,0 8,0-19,5	12,0 8,0-17,5	5,3± 1,2
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=46 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	2 / 46	4 / 46	773,0 627,0-948,0	1198,5 851,0-1597,0	10,2 9,4-10,6	8,5 8,1-9,4	1,3 ±0,4	1,4 ± 0,4	1123,5 930,0-1533,0	1392,0 1063,0-2152,0	10,0 8,0-22,0	12,0 5,0-19,0	4,9± 1,6

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 33. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej

	EDU [lata]	CRT 1 [ms]	CRT 2 [ms]	CRT 3 [ms]	CRT 4 [ms]	CRT 5 [ms]	CRT 6 [ms]	CRT 7 [ms]	CRT delta 1do7 (7-1)	Dspan
Odpowiedź immunologiczna obecna N=28 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	12 ± 2	2519,0 1641-3461,0	2007,5 1283,5-2882,5	1679,5 1085,5-2502,0	2083,0 1147,5-2521,5	1716,0 1174,0-2544,0	1739,5 1203,0-2833,0	1716,5 1204,5-2572,0	-706,0 -1140,5—397,7	4,3 ±0,6
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=46 [mediana; zakres międzykwartyłowy/ średnia ±SD]	13 ± 2	2226,5 1603-3491,0	2002,0 1392,0-2942,0	1832,5 1147,0-2759,0	1873,0 1173,0-3149,0	1846,5 1226,0-2925,0	2007,0 1286,0-3107,0	1769,0 1301,0-2906,0	-430,5 -1115,0-105,0	4,2 ±0,7

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 34. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej

	Ptrails Stime A [ms]	Ptrails Ttime A [ms]	Ptrails Mean Time A [ms]	Ptrails Stime B [ms]	Ptrails Ttime B [ms]	Ptrails Mean Time B [ms]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=27 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	5731,3 3476,4-7570,8	132051,7 110037,9-212577,4	5232,7 4045,8-7224,0	5960,7 4359,8-8826,3	156274,7 117880,5-189381,6	4867,3 4113,4-6938,9
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	4663,5 2661,3-6259,8	158053,3 115046,8-221224,5	5613,2 4110,7-7839,5	6025,2 4004,7-7725,3	163924,3 118868,5-235590,3	5996,2 4130,5-7679,0

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 35. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokow-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej

	SRT 250 M [ms]	SRT 500 M [ms]	SRT 750 M [ms]	SRT 1000 M [ms]	SRT 1250 M [ms]	SRT 1500 M [ms]	SRT 1750 M [ms]	SRT 2000 M [ms]	SRT 2250 M [ms]	SRT 2500 M [ms]
Odpowiedź immunologiczna obecna N=27 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	1353,3 1114,0-1743,7	1143,7 946,3-1741,1	1056,3 801,9-1455,5	919,0 758,1-1158,8	852,8 687,1-1271,4	830,1 649,8-1134,2	763,8 641,7-1171,2	785,7 627,9-1107,0	720,2 591,6-1019,7	822,6 598,8-1064,0
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=45 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	1673,5 1117,2-1851,3	1481,7 1005,3-1800,4	1374,7 818,6-1665,7	1158,8 772,9-1553,9	1044,8 710,8-1431,0	913,8 704,9-1293,7	899,2 604,3-1133,7	847,1 575,5-1128,6	849,1 583,3-1050,7	825,7 611,2-1007,6

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 36. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej

	SRT 250SD	SRT 500SD	SRT 750SD	SRT 1000SD	SRT 1250SD	SRT 1500SD	SRT 1750SD	SRT 2000SD	SRT 2250SD	SRT 2500SD
Odpowiedź immunologiczna obecna N=27 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	436,0 345,2-483,2	387,5 284,6-483,5	409,8 240,0-465,1	337,7 222,7-529,1	325,4 208,7-509,0	342,4 206,0-451,9	350,3 231,9-428,1	360,0 204,0-532,9	298,0 198,8-502,8	402,1 208,9-594,1
Odpowiedź immunologiczna nieobecna N=45 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	494,1 306,5-553,9	462,3 322,1-534,2	406,7 274,4-546,1	389,8 259,5-508,1	388,8 178,5-524,3	383,7 235,0-495,0	427,2 221,5-526,4	334,3 215,8-502,5	301,2 219,2-410,0	358,1 242,1-467,0

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Charakterystykę parametrów przewodnictwa nerwowego we włóknach ruchowych, u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości, w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych przedstawiono w Tabeli 37, Tabeli 38, Tabeli 39. Stwierdzono wydłużenie latencji (Motor RP Lat B A) (Tabela 37) oraz zmniejszenie szybkości przewodzenia (Motor RM CV AB) (Tabela 39) w grupie chorych z dolegliwościami.

W pozostałych badanych parametrach nie stwierdzono różnic między kategoriami. (Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39).

Wśród badanych parametrów przewodnictwa nerwowego we włóknach czuciowych, u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości, w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych jedynie szybkość przewodzenia (Sens RU CV) u osób z dolegliwościami była mniejsza, W pozostałych badanych parametrach nie stwierdzono różnic między badanymi grupami (Tabela 40).

W przedstawionych w Tabeli 41 parametrach EMG u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie.

Analiza wyników oceny pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych została przedstawiona w Tabeli 42, Tabeli 43, Tabeli 44, Tabeli 45. Stwierdzono pogorszenie sprawności w zakresie testu łączenia punktów A oraz części parametrów testu SRT w grupie osób z dolegliwościami. W pozostałych badanych parametrach nie stwierdzono różnic między kategoriami (Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45).

Tabela 37. Parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	Motor RM Lat WA [ms]	Motor RM Lat BW [ms]	Motor RM Lat AB [ms]	Motor RU Lat WA [ms]	Motor RU Lat BW [ms]	Motor RU Lat AB [ms]	Motor RT Lat A AHB [ms]	Motor RT Lat K A [ms]	Motor RP Lat A EDB [ms]	Motor RP Lat B A [ms]	Motor RP Lat A B [ms]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	3,8 3,5-4,0	7,9 7,0-8,3	9,2 8,5-9,9	3,0 2,7-3,3	7,0 6,3-7,6	8,8 8,0-9,4	4,4 3,7-5,0	12,5 11,5-13,8	4,2 3,7-4,9	11,0 10,2-12,0	12,5 11,7-13,5
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	7,8 7,0-8,3	7,9 7,3-8,4	9,1 8,5-9,8	2,8 2,4-3,3	6,4 5,8-7,1	8,4 7,8-9,2	4,2 3,8-4,4	11,5 10,6-11,9	3,7 3,3-4,5	10,0 * 8,8-10,4	11,5 10,3-12,3

*P- 0,0367

Tabela 38. Parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	Motor RM Amp W/A [mV]	Motor RM Amp BW [mV]	Motor RM Amp AB [mV]	Motor RU Amp W/A [mV]	Motor RU Amp BW [mV]	Motor RU Amp AB [mV]	Motor RT Amp A, AHB [mV]	Motor RT Amp K, A [mV]	Motor RP Amp A, EDB [mV]	Motor RP Amp B, A [mV]	Motor RP Amp A, B [mV]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	4,7 3,7-5,9	4,3 3,3-5,6	4,2 3,2-5,2	7,6 6,4-8,2	6,8 5,7-7,7	6,2 5,3-7,3	7,7 5,1-10,2	5,4 3,5-8,0	2,9 1,6-4,2	2,7 1,5-3,9	2,7 1,5-3,7
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	3,7 2,8-4,8	3,6 2,7-4,5	3,6 2,6-4,3	8,0 7,0-8,6	7,1 6,6-7,4	6,4 6,3-7,0	7,9 6,5-9,5	5,7 3,9-8,1	4,2 3,2-4,4	3,9 2,9-4,2	3,7 2,7-4,1

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 39. Parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	Motor RM CV BW [m/s]	Motor RM CV AB [m/s]	Motor RU CV BW [m/s]	Motor RU CV AB [m/s]	Motor RT CV K A [m/s]	Motor RP CV B A [m/s]	Motor RP CV A B [m/s]	Motor RM F M [ms]	Motor RU F M [ms]	Motor RT F M [ms]	Motor RP F M [ms]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	55,7 52,3-61,0	63,4 56,2-75,0	57,6 52,4-63,6	50,0 47,6-60,0	48,5 46,1-52,3	49,3 46,4-53,2	56,3 50,0-69,2	24,4 23,1-25,8	25,3 23,8-26,7	47,8 44,0-52,1	45,2 41,8-48,3
Dolegliwości nieobecne N=44 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	56,3 52,8-59,1	83,3 * 72,9-83,3	60,2 56,0-63,9	50,0 48,8-50,0	55,9 50,4-59,9	53,5 47,5-63,6	50,0 48,7-65,9	24,6 24,0-26,0	25,3 22,9-26,1	47,2 44,0-49,3	46,7 46,0-49,5

*P- 0,0407

Tabela 40. Parametry przewodnictwa włókien czuciowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	Sens RM Lat [ms]	Sens RU Lat [ms]	Sens RS Lat [ms]	Sens RM Amp [uV]	Sens RU Amp [uV]	Sens RS Amp [uV]	Sens RM CV [m/s]	Sens RU CV [m/s]	Sens RS A F [m/s]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	2,8 2,6-3,0	2,6 ± SD 0,4	2,6 ± SD 0,5	11,9 ± SD 7,3	7,5 ± SD 4,7	8,3 ± SD 8,1	52,0 ± SD 7,4	49,2 ± SD 8,1	54,3 ± SD 15,0
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	2,8 2,7-3,1	2,3 ± SD 0,4	2,4 ± SD 0,5	12,9 ± SD 5,1	11,0 ± SD 3,0	10,7 ± SD 6,0	52,0 ± SD 3,8	63,2 * ± SD 20,6	62,7 ± SD 12,0

*P- 0,0032

Tabela 41. Parametry EMG u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	Oderwienie RID	Oderwienie RTA	PCJR Amp RTA [uV]	PCJR Amp RID [uV]	PCJR Dur RTA [ms]	PCJR Dur RID [ms]	Wsk SI RTA	Wsk SI RID	PCJR Area RTA [uVms]	PCJR Area RID [uVms]	PCJR Poly RTA [%]	PCJR Poly RID [%]	PM amplit 1 odp [mV]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres między- kwartylowy]	5 / 70	4 / 70	799,0 635,0-1025,0	1166,5 881,0-1587,0	10,2 9,5-10,5	8,7 8,3-9,4	1,3 ±0,3	1,4 ±0,4	1161,0 1062,9-1289,0	1453,5 1153,0-2045,0	12,0 8,0-21,0	12,0 7,0-19,0	5,1± 1,5
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres między- kwartylowy]	0 / 70	0 / 70	789,5 642,5-1122,0	1061,5 835,0-1284,0	10,4 9,4-10,9	8,7 8,25-9,1	1,2 ±0,4	1,3 ±0,2	1191,5 905,5-1689,5	1467,5 1168,5-1597,0	8,0 6,5-18,5	8,5 7,0-19,0	4,3± 1,4

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 42. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	EDU [lata]	CRT 1 [ms]	CRT 2 [ms]	CRT 3 [ms]	CRT 4 [ms]	CRT 5 [ms]	CRT 6 [ms]	CRT 7 [ms]	CRT delta 1 do 7 (7-1)	Dspan
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres między- kwartylowy/ średnia ±SD]	2,0 2,0-3,0	2504,5 1890,0-3462,0	2045,5 1409,0-2942,0	1832,5 1170,0-2530,0	2051,5 1190,0-3026,0	1862,0 1226,0-2855,0	1976,5 1287,0-2877,0	1822,0 1307,0-2733,0	-550,0 -1157,0-51,0	4,2 ± 0,7
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres między- kwartylowy/ średnia ±SD]	2,5 1,5-3,0	1236,5 1128,0- 3213,0	1082,5 976,0-2468,0	1090,5 988,5-2782,5	1099,5 955,5-2456,5	1240,0 1014,0-2440,0	1110,5 1051,0-2745,5	1099,5 971,5-2740,0	-265,0 -601,0- 28,5	4,1 ± 0,7

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 43. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wrokowo-przetrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo/mieloproliferacyjnych

	Ptrails Stime A [ms]	Ptrails Ttime A [ms]	Ptrails Mean Time A [ms]	Ptrails Stime B [ms]	Ptrails Ttime B [ms]	Ptrails Mean Time B [ms]
Dolegliwości obecne N=69 [mediana; zakres międzykwartyłowy]	5127,7 3282,7-6710,3	155807,7 116250,9-215574,3	5580,0 4191,6-7607,1	5973,0 4091,3-8622,4	164935,0 120462,0-217929,3	5930,7 4300,4-7510,5
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; minimum-aksimum]	1909,2 * 1360,6 - 2457,6	82888,2 78122,0 - 87654,3	2875,2 2581,7-3168,7	5211,3 4193,7 - 6229,0	89097,2 87262,0 - 90932,3	3309,3 3109,3 - 3509,3

*P- 0,0476

Tabela 44. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	SRT 250 M [ms]	SRT 500 M [ms]	SRT 750 M [ms]	SRT 1000 M [ms]	SRT 1250 M [ms]	SRT 1500 M [ms]	SRT 1750 M [ms]	SRT 2000 M [ms]	SRT 2250 M [ms]	SRT 2500 M [ms]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres między- kwartylowy]	1559,2 1136,0-1842,4	1336,9 997,4-1786,0	1319,9 820,6-1650,6	1138,2 772,9-1552,9	1044,8 710,8-1399,1	2853,0 666,0-1285,5	873,9 636,6-1180,2	841,2 600,3-1130,4	819,6 591,6-1050,7	826,9 611,2-1066,9
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres między- kwartylowy]	976,4	984,8	781,3	766,5	679,8 *	580,7	610,7	494,6 #	567,4 ^	630,0

*P- 0,0454; #P- 0,0334; ^P- 0,0324

Tabela 45. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych

	SRT 250SD [ms]	SRT 500SD [ms]	SRT 750SD [ms]	SRT 1000SD [ms]	SRT 1250SD [ms]	SRT 1500SD [ms]	SRT 1750SD [ms]	SRT 2000 SD [ms]	SRT 2250SD [ms]	SRT 2500SD [ms]
Dolegliwości obecne N=70 [mediana; zakres między- kwartylowy]	451,7 338,8-552,8	430,5 302,7-528,8	409,5 271,0-509,2	368,6 236,0-514,8	388,8 217,8-524,3	358,1 215,5-475,4	390,9 226,2-522,5	360,0 228,6-523,6	318,9 205,4-471,3	380,2 214,6-555,8
Dolegliwości nieobecne N=4 [mediana; zakres między- kwartylowy]	329,6	288,2	293,4	251,2	142,9 *	210,8	231,6	148,0 #	219,2	249,5

*P- 0,0397; #P- 0,0383

V. Dyskusja

Pojawienie się patologii obwodowego układu nerwowego u chorych na nowotwory należy do wyzwań w praktyce neurologicznej, ponieważ wymaga różnicowania pomiędzy następstwami zaburzeń homeostazy metabolicznej, zespołami paranowotworowymi, a powikłaniami chemioterapii. Systematycznie prowadzone badania w jednolitych grupach chorych mogą ułatwić diagnostykę różnicową wymienionych przyczyn, dzięki uzyskaniu danych pozwalających na szczegółową charakterystykę kliniczną, neurofizjologiczną i laboratoryjną.

Przeprowadzone w niniejszej pracy badanie dolegliwości i objawów ze strony obwodowego układu nerwowego wykazało istotne znaczenie kompleksowej oceny kliniczno-klinimetryczno-neurofizjologicznej w postępowaniu z osobami z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi. Większość chorych zgłaszała skargi związane z obwodowym układem nerwowym, a u ponad połowy stwierdzano odchylenia w badaniu neurologicznym. Na podstawie badań neurofizjologicznych wykazano, które z nerwów obwodowych są najbardziej narażone na rozwój powikłań w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych oraz chemioterapii.

Analiza zapisów przewodnictwa nerwowego zróżnicowała kilka zespołów objawów neurologicznych. Uszkodzeniu ulegały włókna ruchowe, jak i włókna czuciowe a zmiany chorobowe dotyczyły aksonu. Wykazano zmiany o typie polineuropatii aksonalnej czuciowo – ruchowej, polineuropatii aksonalnej czuciowej, mononeuropatii aksonalnej ruchowej, mononeuropatii aksonalnej czuciowej.

Różnorodność rozpoznawanych zespołów objawowych oraz odchyień w badaniach neurofizjologicznych w obu porównywanych grupach chorych wynika ze złożonych patomechanizmów prowadzących do uszkodzenia nerwów obwodowych w analizowanych grupach chorób.

Analizowane w sposób szczegółowy poszczególne parametry przewodnictwa nerwowego we włóknach ruchowych tylko w nerwie pośrodkowym wykazują tendencję do zmian demielinizacyjnych u osób z cukrzycą w porównaniu do osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi. Pozwala to na wskazanie badania nerwu pośrodkowego jako reprezentacyjnego dla określania zmian charakterystycznych dla danej grupy chorych w porównaniu do chorych na cukrzycę. Pozostałe analizowane parametry w innych nerwach nie

wykazały istotnych różnic, co dowodzi, że uszkodzenia nerwów obwodowych w badaniu przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych są podobne, a wyjątkiem jest jedynie nerw pośrodkowy. Zaawansowanie chorób limfo-/mieloproliferacyjnych wpływa z kolei na parametry neurofizjologiczne badane w nerwie strzałkowym i piszczelowym.

Neurofizjologiczna ocena włókien czuciowych wykazała tendencję do większych zmian demielinizacyjnych w grupie chorych z cukrzycą w stosunku do osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w nerwach pośrodkowym i łydkowym.

Badania przewodnictwa nerwowego wykazały podobne zmiany chorobowe w analizowanych nerwach. Większą tendencję do zmian demielinizacyjnych obserwowano wśród chorych na cukrzycę w porównaniu do osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi tylko w zakresie włókien ruchowych nerwu pośrodkowego. Ponadto wśród chorych na cukrzycę znaleziono zmiany demielinizacyjne w zakresie włókien czuciowych nerwu pośrodkowego i nerwu łydkowego w porównaniu do osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.

Porównując parametry elektromiograficzne pomiędzy badanymi grupami obserwuje większą tendencję zmian o cechach uszkodzenia neurogennego mięśni (reinerwacja) wśród osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w porównaniu do chorych na cukrzycę. Brak różnic w ocenie parametrów zapisu wysiłkowego świadczy o tym, że pomimo uszkodzenia neurogennego mięśni badane osoby, z tej grupy chorych, na tym etapie mogą kompensować subkliniczne patologie, czego następstwem jest brak osłabienia siły mięśniowej w obiektywnym badaniu neurologicznym.

Prawidłowe parametry próby męczliwości sugerują brak zaburzeń w transmisji nerwowo – mięśniowej wśród badanych chorych.

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że paranowotworowy charakter stwierdza się w 6-8 % wszystkich przypadków neuropatii, w 47% czystych neuropatii czuciowych, w 2% zespołów Guillain – Barrego, w 10 % CIDP, 9% mononeuritis multiplex i 10% polineuropatii aksonalnych o nieustalonej przyczynie. Neuropatie paranowotworowe przyjmować mogą postać czuciową (aksonalną, demielinizacyjną, zapalenia zwojów korzeni grzbietowych), czuciowo-ruchową (aksonalną demielinizacyjną), ruchową (demyelinizacyjną) i ogniskową (mononeuritis multiplex) (DeAngelis i Posner, 2008). Podobny profil neuropatii obserwowano w niniejszym badaniu w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.

Na obraz elektrofizjologiczny polineuropatii u chorych ze szpiczakiem mnogim, osteoplastycznym i plazmocytowym (zespół POEMS) składa się demielinizacja wraz z reinerwacją i odnerwieniem (Lucchetta 2011). Według Nasu i wsp. (Nasu i wsp. 2012) u około 50% chorych z zespołem POEMS choroba rozpoczyna się objawami neuropatii, a w 60% nieprawidłowo rozpoznaje się CIDP.

Polineuropatia stanowi często początkowy obraz zespołu POEMS i wymaga różnicowania przewlekłą zapalną demielinizacyjną poliradikuloneuropatią (CIDP). Do cech odróżniających polineuropatię w przebiegu zespołu POEMS od CIDP należy:

- mniejszego stopnia wydłużenie dystalnej latencji w nerwach ruchowych oraz mniejsze nasilenie zmniejszenia prędkości przewodnictwa w nerwach ruchowych i czuciowych,
- bardziej nasilone obniżenie amplitudy potencjałów czynnościowych (CMAP) przy stymulacji dystalnej, a podobne – przy stymulacji proksymalnej,
- podobnego stopnia zmniejszenie amplitudy potencjałów czynnościowych nerwów czuciowych (SNAP) w nerwie pośrodkowym i łokciowym, a bardziej nasilone obniżenie amplitud SNAP w nerwach strzałkowym i piszczelowym,
- mniej nasilone czasowe rozproszenie impulsu nerwowego,
- rzadziej występujący blok przewodzenia,
- częstsze neurogenne uszkodzenie mięśni kończyn górnych i dolnych, z przewagą kończyn dolnych,
- podobne odchylenia fali F i odruchu H,
- rzadsze występowanie nieprawidłowych odpowiedzi ze skórnych włókien autonomicznych (Guo i wsp. 2014).

Podkreśla się (Guo i wsp. 2014), że badanie neurofizjologiczne u chorych na szpiczaka mnogiego pozwala na wczesne rozpoznanie i różnicowanie patologii obwodowego układu nerwowego, jeszcze przed rozwojem pełnego obrazu klinicznego zespołu POEMS. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki pozostają w zgodzie z powyższymi obserwacjami. Spośród chorych na szpiczaka mnogiego, ale bez objawów zespołu POEMS u 62.1% stwierdzono cechy neuropatii, z tego u 6,9 % na podstawie wywiadu i badania neurologicznego, u 17,2% zarówno na podstawie oceny klinicznej i neurofizjologicznej, a u 38% - tylko na podstawie badania neurofizjologicznego (Malhotra i wsp. 2011).

Objawy neuropatii u chorych na szpiczaka mnogiego stwierdza się w około 20% przypadków już przy rozpoznaniu choroby. Najczęściej ma ona charakter czuciowy lub czuciowo-ruchowy i objawia się pod postacią parestezji, dysestezji, bólu lub zniesienia czucia (Mohty i wsp. 2010; Richardson i wsp. 2012). Wśród mechanizmów uwzględnianych w rozwoju neuropatii w przebiegu szpiczaka bierze się pod uwagę odkładanie amyloidu w nerwach obwodowych, produkcję przeciwciał przeciw glikoproteinie związanej z mieliną (anty-MAG, anti-myelin-associated glycoprotein), uszkodzenie wywołane przez cytokiny oraz bezpośredni ucisk korzeni nerwowych (Richardson i wsp. 2012, Denier i wsp. 2006, Drappatz i wsp. 2004, Dispienzieri i wsp. 2005). W niniejszym badaniu u 80% chorych na dyskrazje plazmocytowe stwierdzano objawy neuropatii, przy czym najczęściej (44%) przyjmowała ona postać polineuropatii aksonalnej czuciowej lub polineuropatii aksonalnej czuciowo-ruchowej (28%). Obecność przeciwciał anti-MAG stwierdzano jedynie u 8% chorych, choć humoralną odpowiedź immunologiczną rozwinęła się u 24% chorych.

Neuropatia w przebiegu dyskrazji plazmocytowych wiąże się nie tylko z przebiegiem choroby, ale także jej leczeniem. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii zostanie omówiony poniżej.

Odrębny problem związany z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi stanowi polineuropatia u chorych z chłoniakiem nieziarnicznym i białaczką.

Patologia obwodowego układu nerwowego należy do najistotniejszych objawów w przebiegu chłoniaka i pojawia się u 5% chorych (Hughes i wsp., 1994). Do przyczyn neuropatii w przebiegu chłoniaka zalicza się bezpośredni naciek (Baehring i Batchelor, 2012), powikłania chemio – i radioterapii, przeszczepu komórek macierzystych, niedożywienie, zakażenia, zwiększenie lepkości krwi, wtórną amyloidozę, naciek i zespoły paranowotworowe (Correale i wsp. 1991; Koike i wsp. 2011). Rozpoznanie neuropatii pozwala na wczesne wykrycie chłoniaka i rozpoczęcie leczenia. Na kliniczny obraz neuropatii rozwijającej się w przebiegu chłoniaka składa się neurolimfomatoza będąca następstwem nacieku komórek chłoniaka, neuropatia demielinizacyjna przypominająca zespół Guillain-Barre' lub CIDP, neuropatia czuciowa, neuropatia w przebiegu zapalenia naczyń lub związana z paraproteinemią (Bosch i wsp. 2005; Kelly i Karcher 2005; Viala i wsp. 2008; Briani i wsp. 2011). Opisywano także polineuropatię demielinizacyjną jako najczęstszą postać uszkodzenia obwodowego układu nerwowego u chorych na chłoniaka (Viala i wsp., 2008). U chorych z mnogą mononeuropatią

rozwój dystalnej aksonopatii w przebiegu chłoniaka wiązano z bezpośrednim naciekiem komórkowym lub zapaleniem naczyń, podczas gdy zmiany demielinizacyjne wyjaśniano wpływem czynników humoralnych (Viala i wsp., 2008, Tomita i wsp. 2013). Rozpuszczalny receptor interleukiny-2 należy do tych czynników i może być wykorzystywany jako marker aktywności choroby oraz czynnik prognostyczny odpowiedzi na leczenie (Rubin i Nelson, 1990).

W niniejszym badaniu cechy neuropatii stwierdzano u 68% chorych na chłoniaki nieziarnicze, a do najczęstszych postaci klinicznych należała polineuropatia aksonalna czuciowa (36%) oraz polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa (28%). Obraz ten wskazuje na znaczne zaawansowanie choroby w badanej grupie pacjentów.

U chorych z chłoniakiem nieziarniczym (Viala 2007) wykrycie obecności przeciwciał anty – MAG u znacznej grupy chorych wskazuje na konieczność różnicowania z gammopatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu klasy IgM. W badaniu elektrofizjologicznym obserwuje się zmiany demielinizacyjne (Coimbra 1995). W niniejszym badaniu przeciwciała anty-MAG wykryto u 20,8% chorych, a ogólnie obecność autoprzeciwciał stwierdzano u 49,9% chorych na chłoniaka nieziarniczego.

Neuropatie obwodowe u chorych na białaczkę stanowią obok zajęcia ośrodkowego układu nerwowego istotny problem kliniczny. W przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej neuropatie obserwowano u 62,9 % chorych (Khan i wsp. 2014). Cechy neuropatii czuciowej stwierdzano u 40 % chorych, neuropatię ruchową u 2 % a autonomiczną u 29 % (Khan i wsp. 2014). U 20% chorych z CIDP bez przeciwciał anty - MAG wykryto przewlekłą białaczkę limfocytarną. Klinicznie neuropatie miały charakter czuciowy, a w badaniu neurofizjologicznym wykazano zaburzenia potencjałów czynnościowych we włóknach czuciowych (Larue i wsp. 2011).

Nacieki białaczkowe w obrębie obwodowego układu nerwowego należą do rzadkości i określane są jako *neuroleukemiosis*. Wśród obrazu klinicznego opisywanych dotychczas przypadków znalazła się między innymi mononeuropatia nerwu pośrodkowego (Wang i wsp. 2014) i zespół Guillain-Barre (Boiron i wsp. 1993).

Ostatnio wykazano (Hanoun i wsp. 2014), że rozwój neuropatii obejmującej włókna układu współczulnego sprzyja naciekom białaczkowym szpiku kostnego. Ostra białaczka szpikowa powoduje uszkodzenie nerwów współczulnych oraz ekspansję okołonaczyniowych mezenchymalnych komórek macierzystych i progenitorowych, które różnicują się w kierunku osteoblastów. Pobudzenie adrenergiczne ulegające transdukcji przez receptory β_2 , ulegające

ekspresji na komórkach zrębu szpiku prowadzi do leukemogenezy. Zatem w przypadku białaczki możliwy jest także mechanizm nasilenia choroby spowodowany neuropatią.

W niniejszym badaniu objawy neuropatii stwierdzano w 21% przypadków białaczek i najczęściej przyjmowała ona postać polineuropatii aksonalnej czuciowej (12,5%) lub polineuropatii aksonalnej czuciowo-ruchowej (8,3%). Humoralna odpowiedź immunologiczna skierowana była przeciw antygenom nukleosomu i MAG.

Badanie przeprowadzone przez Klein i wsp. (Klein 2011) wykazały podobieństwo neuropatii towarzyszącej gammopatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu i makroglobulinemii Waldenströma, co jest prawdopodobnie wynikiem utraty porównywalnej liczby aksonów w obu jednostkach chorobowych. Badania elektrofizjologiczne wykazały jednak silniejszą demielinizację w przypadku MGUS z IgM. (Franssen 2006).

U chorych z gammopatią monoklonalną IgM o nieustalonym znaczeniu bez obecności przeciwciał anti – MAG obserwuje się zwykle zespół CANOMAD lub rzadziej neuropatię demielinizacyjno – aksonalną.

Neuropatie w przebiegu MGUS z IgG i IgA cechują się w badaniach neurofizjologicznych demielinizacją na całej długości włókna. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu kończyn górnych i stopień odnerwienia mięśni są zwykle bardziej nasilone niż w – podobnych klinicznie – przewlekłej kryptogennej neuropatii czuciowej i przewlekłej idiopatycznej polineuropatii aksonalnej o charakterze czuciowo – ruchowym (Notermans, 1996). (Franssen 2006).

Przeprowadzona analiza demograficzno-kliniczna osób z badanych w niniejszej pracy grup wykazała, że u chorych z cukrzycą występowała nadwaga, co związane jest z przeważającym w tej grupie chorych typem drugim cukrzycy. Na podstawie oceny klinimetrycznej stwierdzono bardziej nasilony deficyt neurologiczny u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi, jednakże ich codzienne funkcjonowanie nie było istotnie zaburzone. Badane grupy osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi oraz z cukrzycą nie różniły się pod względem wieku, co pozwoliło na wystandaryzowanie danych w tym zakresie.

U większości osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi oraz z cukrzycą stwierdzano obecność często występujących w populacji ogólnej chorób towarzyszących. Ich występowanie, jak też związane z nimi leczenie nie ma istotnego wpływu na stwierdzane zaburzenia w obwodowym układzie nerwowym.

Analiza wyników badań hematologicznych wykazała przewidywalne odchylenia w grupie osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi. Wyjątkiem była liczba leukocytów, która nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Analizowane parametry biochemiczne wykazały niższe stężenie witaminy B12 wśród chorych na cukrzycę, co mogłoby sugerować ich większą predyspozycję do stanów niedoborowych. Taką tendencję wykazywano już wcześniej u chorych z cukrzycą i polineuropatią (Michalak i wsp. 2013).

Analiza i porównanie pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz sprawności ruchowej przeprowadzone były w warunkach standaryzacji w zakresie długości czasu edukacji. Wylimitowano w ten sposób różnicę w poziomie wykształcenia pomiędzy badanymi grupami chorych, która mogłaby mieć wpływ na wyniki testów neuropsychologicznych.

Przeprowadzone testy neuropsychologiczne w oparciu o platformę PEBL wykazały zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi. Stwierdzono zaburzenia pamięci operacyjnej, wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej, zdolności przełączania się na nowe kryterium odpowiedzi po uprzednim wyuczeniu się jednej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, odpowiedzi na pojedynczy bodziec oraz odpowiedzi na zmienne bodźce. Porównanie wpływu neurotoksycznej i nieneurotoksycznej chemioterapii wykazało jedynie nieznaczne różnice i niewielki jej wpływ w badanej grupie chorych.

Nie obserwowano również wpływu humoralnej odpowiedzi immunologicznej na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych.

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych najczęściej w literaturze wiąże się z następstwami stosowanej chemio- lub radioterapii.

U chorych na ziarnicę złośliwą, u których w okresie dzieciństwa lub młodości stosowano naświetlania klatki piersiowej, następnie w okresie dojrzałości stwierdzano zaburzenia koncentracji uwagi, pamięci krótkoterminowej i długoterminowej, szybkości nazywania oraz fluencji (Krull i wsp. 2012). Nasilenie tych zaburzeń nie zależało od dawki radiacji, ale od występowania zmian degeneracyjnych w istocie białej wykazywanych w MRI, które autorzy wyjaśniali powikłaniami kardiologicznymi i pulmonologicznymi radioterapii. Obserwacja ta wskazuje na pośredni wpływ stosowanego leczenia w tych przypadkach.

W wielu badaniach przeprowadzonych u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną wykazano niekorzystny wpływ deksametazonu na funkcje poznawcze w porównaniu do

prednizonu (Mitchel i wsp. 2005; Marcoux i wsp. 2012; Pound i wsp. 2011; Edelmann i wsp. 2013; Waber i wsp. 2000). Zaburzone domeny funkcji poznawczych obejmowały czytanie wyrazów (Kadan-Lottick i wsp. 2009), płynności wnioskowania (Waber i wsp. 2013), czytania ze zrozumieniem, działań arytmetycznych, pamięci operacyjnej i procesu uczenia (Waber i wsp. 2000).

Podjęto również ocenę odległego wpływu leczenia ostrej białaczki limfatycznej dokanałowym podawaniem metotreksatu oraz radioterapią (Monje i wsp. 2013). Do badania włączono dorosłe osoby, które leczone były w okresie dzieciństwa. Po 20 do 30 latach od zakończenia leczenia wykazano zaburzenia na poziomie funkcji poznawczych, struktury mózgu oraz zachowania. Obejmowały one pogorszenie pamięci, zwiększenie ilości fałszywych reakcji, rozlaną aktywację sieci neuronów w czynnościowym MRI podczas niepomysłnego wykonywania zadań związanych z oceną funkcji poznawczych, co wskazuje na zaburzenia mechanizmów kompensacyjnych. Stwierdzono również pobudzenie hipokampa w takich sytuacjach (Monje i wsp. 2013).

U chorych na przewlekłą białaczkę szpikową poddawanych standardowemu leczeniu wykazano (Meadows i wsp. 2013) zaburzenia pamięci i wykonywania testu wstawiania kołków. U 23% chorych stwierdzano pogorszenie poniżej 8 percentyla w zakresie jednej domeny badanych funkcji poznawczych, u 18% w dwóch, a u 39% w trzech i więcej domenach.

Podwyższone stężenia interleukiny 6 towarzyszyły upośledzeniu funkcji wykonawczych u chorych na ostrą białaczkę szpikową (Meyers i wsp. 2005), a wzrost stężenia interleukiny 8 związany był z poprawą pamięci. Natomiast niejednoznaczny jest związek stężenia hemoglobiny ze sprawnością w zakresie funkcji poznawczych i poziomem zmęczenia. W przebiegu ostrej białaczki szpikowej nie obserwowano takiego związku (Meyers i wsp. 2005), natomiast u osób z różnymi guzami litymi zaobserwowano, że obniżone stężenie hemoglobiny towarzyszy pogorszeniu funkcji poznawczych (Jacobsen i wsp. 2004).

Chang i wsp. (2009) stwierdzili u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową stopniowe poprawianie się funkcji poznawczych w miarę upływu czasu po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz w porównaniu z chorymi leczonymi innymi metodami.

Upośledzenie funkcji poznawczych nie związane ze stosowanym leczeniem opisywano jedynie w pojedynczych przypadkach (Cercy i Bronson, 2010). U chorych na chłoniaka z dużych komórek B, nie stwierdzano zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, a rozwój zaburzeń

poznawczych wiązano z produkcją prozapalnych cytokin przez proliferujące komórki B. Taki mechanizm jest prawdopodobny również u pacjentów ocenianych w niniejszym badaniu, ponieważ nie stwierdzono różnic w analizowanych domenach funkcji poznawczych pomiędzy chorymi, u których stosowano neurotoksyczną i nieneurotoksyczną chemioterapię.

Wskazywano również na znaczenie polimorfizmów apolipoproteiny E dla wrażliwości neuronów na działanie cytokin .

Ocena wzrokowo-przestrzenna, zdolność przełączania na nowe kryterium odpowiedzi po uprzednim wyuczeniu się jednej zasady reagowania oraz koordynacja wzrokowo-ruchowa u chorych na cukrzycę wykazywały większe zaburzenia niż w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzano zarówno u chorych na cukrzycę typu 1 (Franceschi i wsp. 1984; Ryan i wsp. 1993), jak i cukrzycę typu 2 (Perlmutter i wsp. 1984; Reaven i wsp. 1990; Lindeman i wsp. 2004; Logroscino i wsp. 2004). Odnotowywano (Perlmutter i wsp. 1984; Franceschi i wsp. 1984; Reaven i wsp. 1990; ; Ryan i wsp. 1993) upośledzenie pewnych domen funkcji poznawczych. Dotyczyło ono pogorszenia pamięci, uwagi, myślenia abstrakcyjnego, koordynacji wzrokowo-ruchowej i sprawności werbalnej.

W metaanalizie przeprowadzonej na podstawie badań u chorych na cukrzycę typu 1 stwierdzono zwolnienie szybkości analizy informacji, upośledzenie wydolności psychomotorycznej, uwagi, postrzegania wzrokowego i myślenia abstrakcyjnego (Brads i wsp. 2005). Nasilenie powyższych zaburzeń miało charakter łagodny do umiarkowanego, zdolność uczenia i pamięć pozostawała niezaburzona u chorych z cukrzycą typu 1, podkreślano natomiast występowanie spowolnienia funkcjonowania poznawczego. Metaanaliza ta nie potwierdziła wpływu nawracających epizodów hipoglikemii na pogorszenie funkcji poznawczych. Natomiast czas trwania cukrzycy był istotnym czynnikiem wpływającym na nasilenie zaburzeń poznawczych wskazując na znaczenie badań opartych o wieloletnie obserwacje (Brads i wsp. 2005).

W niniejszym badaniu przeanalizowano również wpływ chemioterapii na wyniki przewodnictwa nerwowego oraz parametry elektromiografii.

Leczenie chorób limfo-/mieloproliferacyjnych z wykorzystaniem neurotoksycznej chemioterapii w zdecydowany sposób wpływało niekorzystnie na wyniki oceny większości

parametrów przewodnictwa nerwowego. Zmiany miały głównie charakter aksonalny, co jest zrozumiałe ze względu na neurotoksyczny efekt chemioterapii. Nieprawidłowości w podobnym stopniu dotyczyły zarówno włókien ruchowych, jak i włókien czuciowych. Natomiast nie wykazano wpływu neurotoksycznej chemioterapii na mięśnie szkieletowe.

Wrażliwość obwodowego układu nerwowego na toksyczne oddziaływanie chemioterapeutyków wynika z jego szczególnych cech anatomiczno – fizjologicznych. Neurony czuciowe i układu autonomicznego zlokalizowane są w zwojach nerwowych, które nie są zabezpieczone barierą krew-nerw, a ponadto fenestracje występujące w zaopatrujących je naczyniach włosowatych pozwalają na penetrację neurotoksycznych chemioterapeutyków. Ponadto długie aksony nerwów obwodowych tworzą większą powierzchnię eksponowaną na wpływ chemioterapeutyków (Windebank i Grisold, 2008).

Neurotoksyczny wpływ chemioterapeutyków związany jest z ich uszkodzaniem mikrotubul oraz zahamowaniem metabolizmu mitochondriów, co prowadzi do upośledzenia transportu aksonalnego, a z kolei uszkodzenie DNA wyzwalać może mechanizmy zaprogramowanej śmierci w neuronach (Windebank i Grisold, 2008).

Objawy neurotoksycznego wpływu chemioterapeutyków na obwodowy układ nerwowy rozwijają się w ciągu tygodni do miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a niekiedy maksymalne nasilenie przyjmują w ciągu miesiąca od jego zakończenia (Verstappen i wsp., 2005). Neuropatie związane z leczeniem chemioterapeutykami obserwuje się u 30 do 40% chorych, a początkowe objawy stanowią parestezje i dysestezje w obrębie palców dłoni i stóp (Wolf i wsp. 2008).

Opisywane w literaturze (Windebank i Grisold, 2008) zmiany w badaniach neurofizjologicznych spowodowane stosowaniem cisplatyny obejmują obniżenie amplitudy potencjałów czynnościowych i zwolnienie przewodnictwa we włóknach czuciowych i zazwojowe zaburzenia we włóknach współczulnych i przywspółczulnych, natomiast nie stwierdzano zmian prędkości przewodzenia we włóknach ruchowych ani w elektromiografii.

Winkrystyna powoduje obniżenie amplitudy potencjałów czynnościowych oraz zwolnienie prędkości przewodzenia w dystalnych odcinkach nerwów czuciowych i ruchowych, zazwojowe zaburzenia we włóknach współczulnych i przywspółczulnych oraz dominujące w mięśniach dystalnych zmiany w elektromiografii pod postacią fibrylacji i zwiększenia potencjałów jednostek ruchowych.

Leczenie talidomidem powoduje obniżenie amplitudy potencjałów czynnościowych oraz łagodne dystalne zwolnienie przewodnictwa nerwowego w nerwach czuciowych i ruchowych, rzadko zajęcie włókien autonomicznych oraz w badaniu EMG fibrylacje i zwiększenie potencjałów jednostek ruchowych zlokalizowane dystalnie (Windebank i Grisold, 2008).

W niniejszym badaniu nie stwierdzono wpływu chemioterapii na badane funkcje poznawcze. Obserwowane zaburzenia w obwodowym układzie nerwowym przy niezaburzonych funkcjach poznawczych wskazują na wcześniejsze występowanie neuropatii w przebiegu chemioterapii. Ponieważ średni czas stosowania chemioterapeutyków u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi był stosunkowo krótki upośledzenie czynności poznawczych mogło się jeszcze nie rozwinąć.

Neurotoksyczny wpływ chemioterapeutyków uzależniony jest od wieku chorego, wysokości dawki, skumulowanej dawki, czasu trwania leczenia, stosowania innych leków lub współistniejących chorób, a szczególnie cukrzycy i zespołu zależności alkoholowej (Wolf i wsp. 2008). Indywidualna odpowiedź na chemioterapeutyki uwarunkowana jest także genetycznie. Udział czynników genetycznych w odpowiedzi lub toksycznym wpływie chemioterapeutyków ocenia się na 20 do 95% (Scripture i wsp. 2005). Polimorfizm genów kodujących enzymy uczestniczące w procesie detoksykacji, na przykład transferazy glutationowe, ma znaczenie w rozwoju indywidualnej reakcji na chemioterapię (Ekhart i wsp. 2009).

U ponad 1/3 osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi wykryto wprawdzie obecność autoprzeciwciał, wśród których dominowała odpowiedź przeciw w niniejszym badaniu antygenom mieliny obwodowego układu nerwowego. Jednakże w związku z brakiem wpływu na wyniki oceny neurofizjologicznej ich powstawanie wydaje się mieć charakter reakcji wtórnej do pierwotnego uszkodzenia nerwów obwodowych w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych lub ich leczenia. Z kolei zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu chorób autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego takich jak stwardnienie rozsiane, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ADEM), zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO) oraz zapalenie układu limbicznego (LE) są obecnie coraz częściej opisywane w piśmiennictwie. Jednakże ich związek z odpowiedzią immunologiczną również nie jest jednoznaczny. Wśród neurologicznych zespołów paranowotworowych, które związane są z zaburzeniami poznawczymi największe znaczenie ma zapalenie układu limbicznego oraz paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku. Wykrycie

obecności przeciwciał onkoneuronalnych pozwala na pewne rozpoznanie paranowotworowego charakteru tych zespołów neurologicznych (Graus i wsp. 2004). Jednakże przeciwciała onkoneuronalne nie pełnią istotnej roli w patofizjologii neurologicznych zespołów paranowotworowych, które rozwijają się w mechanizmie komórkowej odpowiedzi cytotoksycznych limfocytów T (Zaborowski i Michalak 2013). Zatem humoralna odpowiedź immunologiczna jest zjawiskiem towarzyszącym uszkodzeniu obwodowego układu nerwowego w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.

Podsumowując, neuropatie stanowią częsty problem kliniczny w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych. Przybierają one różnorodny obraz kliniczny, a w ocenie neurofizjologicznej związane są z zajęciem nerwów czuciowych, jak i ruchowych oraz uszkodzeniem o charakterze głównie aksonalnym. Leczeniu neurotoksycznymi chemioterapeutykami towarzyszą również patologie obwodowego układu nerwowego, w przeważającej mierze o charakterze aksonalnym. Natomiast rozwój humoralnej odpowiedzi immunologicznej nie wpływał na rozwój neuropatii. Zobjektywizowane testy oceny czasu reakcji pozwalają na wykrywanie subklinicznego upośledzenia sprawności osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.

VI. Wnioski

1. Niemalże wszyscy badani z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi zgłaszają skargi ze strony obwodowego układu nerwowego o charakterze czuciowym, a na obraz kliniczny patologii obwodowego układu nerwowego składają się u nich w przeważającej liczbie polineuropatie i mononeuropatie o charakterze czysto czuciowym lub mieszanym czuciowo-ruchowym.

2. W ocenie neurofizjologicznej dominują zmiany o charakterze aksonalnym, a badanie elektromiograficzne wykazuje tendencję do występowania zmian neurogennych. Nerw pośrodkowy stanowi reprezentacyjny element określania typowych zmian elektrofizjologicznych dla badanych chorób limfo-/mieloproliferacyjnych, jednakże ich zaawansowanie wpływa na parametry neurofizjologiczne nerwów kończyn dolnych.

3. Rozwój humoralnej odpowiedzi immunologicznej nie wpływa na patologię obwodowego układu nerwowego u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.

4. Zobjektywizowane badania sprawności neuropsychologicznej przy zastosowaniu platformy PEBL pozwala na wykrywanie subklinicznych zaburzeń funkcjonowania w przebiegu dyskrazji plazmocytowych, chłoniaków nieziarnicznych i białaczek.

5. Chemioterapia chorób limfo-/mieloproliferacyjnych, z zastosowaniem leków o działaniu neurotoksycznym wpływa istotnie na parametry przewodnictwa nerwowego zarówno w zakresie zmian aksonalnych, jak i demielinizacyjnych, a nie wpływa na parametry mięśniowe oraz na funkcje poznawcze.

VII. Streszczenie

Patologie obwodowego układu nerwowego obserwowane dość często u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi, charakteryzują się zróżnicowanym obrazem klinicznym, morfologicznym, czy elektrofizjologicznym. Neuropatie w przebiegu gammapatii monoklonalnych, takich jak chłoniaki nieziarnicze, białaczki plazmocytowe, białaczki szpikowe, makroglobulinemia Waldenströma, choroby łańcuchów lekkich czy szpiczak mnogi mogą stanowić do 10 % wszystkich przewlekłych patologii obwodowego układu nerwowego.

Celem niniejszej pracy była kompleksowa ocena uszkodzeń obwodowego układu nerwowego w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych. Do badania włączono 74 osoby (25 z dyskracjami plazmocytowymi, 26 z chłoniakami nieziarniczymi oraz 23 z białaczkami). Grupy porównawcze stanowiły: 30 chorych z cukrzycą oraz 11 osób zdrowych jako grupa kontrolna do oceny funkcji poznawczych. Analizowano: profil najczęściej występujących objawów klinicznych i skarg zgłaszanych przez chorych, profil deficytu neurologicznego, przydatność badań neurofizjologicznych w wykrywaniu i różnicowaniu zaburzeń funkcjonowania obwodowego układu nerwowego, profil dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych oraz innych autooprzeciwciał i ich wpływ na deficyt neurologiczny, przydatność oceny klinimetrycznej i badania sprawności neuropsychologicznej przy zastosowaniu obiektywnych metod wykorzystujących oprogramowanie komputerowe.

Większość osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi zgłaszała skargi związane z obwodowym układem nerwowym, a u ponad połowy stwierdzano odchylenia w badaniu neurologicznym. BMI osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi było niższe ($P=0,0026$), a ocena klinimetryczna w skali Rankin wyższa ($P=0,00437$) w porównaniu z chorymi na cukrzycę. U osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi uszkodzeniu ulegały włókna ruchowe, jak i włókna czuciowe a zmiany chorobowe dotyczyły aksonu. Wykazano patologie o typie polineuropatii aksonalnej czuciowo – ruchowej, polineuropatii aksonalnej czuciowej, mononeuropatii aksonalnej ruchowej, mononeuropatii aksonalnej czuciowej. Ryzyko wystąpienia zespołu objawowego u chorych na chłoniaka nieziarniczego w porównaniu do chorych na białaczki ($RR=3,2640$; $P=0,0049$) i u chorych na dyskracjie plazmocytowe jest większe

w porównaniu z białaczkami (RR=3,8400; P=0,0010). Szczegółowa analiza parametrów przewodnictwa nerwowego we włóknach ruchowych tylko w nerwie pośrodkowym wykazała tendencję do zmian demielinizacyjnych u chorych na cukrzycę w porównaniu do osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi. Nerw pośrodkowy stanowi zatem dobry element reprezentacyjny dla określania typowych elektrofizjologicznych zmian w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych. W parametrach elektromiograficznych pomiędzy badanymi grupami obserwuje się większą tendencję zmian o cechach uszkodzenia neurogennego mięśni (reinerwacja) wśród osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w porównaniu do chorych z cukrzycą.

Przeprowadzone testy neuropsychologiczne w oparciu o oprogramowanie komputerowe (platforma PEBL) wykazały zaburzenia funkcji poznawczych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych ochotników. Stwierdzono zaburzenia pamięci operacyjnej, wzrokowo-przestrzennej, zdolności przełączania się na nowe kryterium odpowiedzi po uprzednim wyuczeniu się jednej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, odpowiedzi na pojedynczy bodziec oraz odpowiedzi na zmienne bodźce. Nie obserwowano wpływu humoralnej odpowiedzi immunologicznej na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na dyskrazje plazmocytowe, chłoniaki nieziarnicze i białaczki. Również analiza wpływu odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa nerwowego, elektromiografii w badanych grupach chorych nie wykazała istotnego jej znaczenia.

Natomiast leczenie chorób limfo-/mieloproliferacyjnych w zdecydowany sposób wpływało niekorzystnie na wyniki oceny większości parametrów przewodnictwa nerwowego. Zmiany miały głównie charakter aksonalny a nieprawidłowości w podobnym stopniu dotyczyły zarówno włókien ruchowych, jak i włókien czuciowych. Nie wykazano natomiast wpływu neurotoksycznej chemioterapii na czynność mięśni szkieletowych i funkcje poznawcze.

Podsumowując niemalże wszyscy badani z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi zgłaszają skargi ze strony obwodowego układu nerwowego o charakterze czuciowym, a w obrazie klinicznym przeważają polineuropatie i mononeuropatie o czysto czuciowym lub mieszanym czuciowo-ruchowym charakterze. W ocenie neurofizjologicznej w nerwach dominują zmiany głównie o charakterze aksonalnym, a w badanych mięśniach szkieletowych zmiany neurogenne. Ponadto nie wykazano związku rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej na patologię obwodowego układu nerwowego u badanych osób.

Zobiektywizowane badania sprawności neuropsychologicznej pozwalają na wykrywanie subklinicznych zaburzeń funkcjonowania w przebiegu dyskrazji plazmocytowych, chłoniaków nieziarnicznych i białaczek. Chemioterapia chorób limfo-/mieloproliferacyjnych z zastosowaniem leków o działaniu neurotoksycznym, wpływa istotnie na parametry przewodnictwa nerwowego, natomiast nie wykazano jej wpływu na parametry mięśniowe i funkcje poznawcze.

VIII. Summary

The frequency of peripheral nervous system pathologies can not be neglected in patients with lympho-/myeloproliferative disorders. Diverse clinical, morphological and electrophysiological manifestation characterizes this group of disorders. Neuropathies developing during the course of monoclonal gammopathies, such as non-Hodgkin lymphomas, plasmocytic leukemias, Waldenstrom's macroglobulinemia, light chain diseases or multiple myeloma may comprise up to 10% of all chronic pathologies of the peripheral nervous system.

The aim of the study was a comprehensive evaluation of peripheral nervous system pathologies in the course of lympho-/myeloproliferative disorders. The study included 74 patients (25 with plasmacytic dyscrasias, 26 with non-Hodgkin lymphomas and 23 of leukemia). The control groups consisted of: 30 patients with diabetes and 11 healthy subjects as a control group for cognitive functions assessment. The evaluation included: the profile of the most common clinical symptoms and patients' complaints, the spectrum of neurological deficit, the usefulness of neurophysiological studies in the detection and differentiation of disorders of the peripheral nervous system, well-defined onconeural antibodies and other autoantibodies and their impact on neurological deficit, the usefulness of clinimetric evaluation and neuropsychological tests performed with the use of objective computer software.

The majority of patients with lympho-/myeloproliferative disorders reported complaints related to the peripheral nervous system, and in more than half of subjects neurological deficit was found. Patients with lympho-/myeloproliferative disorders had lower ($P = 0.0026$) BMI, and higher Rankin scale score ($P = 0.00437$) compared with diabetics. Both, the motor and sensory fibers showed abnormalities in subjects with lympho-/myeloproliferative disorders and axonal pathology dominated. Axonal sensori-motor polyneuropathy, sensory axonal polyneuropathy, motor axonal mononeuropathy and sensory axonal mononeuropathy were observed. The risk of occurrence of symptomatic syndrome in patients with non-Hodkin lymphoma compared to patients with leukemia ($RR = 3.2640$; $P = 0.0049$) and in patients with plasmacytic dyscrasia is higher than that of leukemia ($RR = 3.8400$; $P = 0.0010$).

The detailed studies on nerve conduction in motor nerves revealed demyelinating changes only in median nerve in diabetics comparing to patients with lympho-/myeloproliferative disorders. Thus, median nerve may be used as representative for neurophysiological abnormalities during the course of lympho-/myeloproliferative disorders. Electromyography shows neurogenic pattern in patients with lympho-/myeloproliferative disorders compared to diabetics.

Neuropsychological tests carried out on the basis of computer software (PEBL platform) showed disturbances in cognitive functions in patients with lympho-/myeloproliferative disorders compared to the control group of healthy volunteers. Working memory, visual-spatial working memory, capacity of switching on a new criterion of response after previous learning one, visual coordination, response to a single stimulus and response to changing stimuli were abnormal. While comparing the influence of neurotoxic and non-neurotoxic chemotherapy showed only slight differences and its limited effects in the study group of patients. No effect of the humoral immune response on cognitive dysfunctions in patients with plasmacytic dyscrasias, non-Hodgkin lymphomas and leukemia was observed. Immune response did not affect nerve conduction and electromyography results in tested groups of patients.

The treatment of lympho-/myeloproliferative disorders significantly influenced the results of the nerve conduction assessment. The abnormalities were mainly axonal and both motor and sensory fibres were involved to the same degree. No effect of neurotoxic chemotherapy on skeletal muscle and cognitive functions was observed.

In conclusion, almost all of the subjects with lympho-/myeloproliferative disorders report complaints related to the peripheral nervous system of sensory type and in the clinical manifestation polyneuropathies and mononeuropathies of a purely sensory or mixed sensorimotor features dominate. The neurophysiological assessment of the examined nerves shows axonal pathology, and in the skeletal muscles neurogenic abnormalities. Furthermore, no effect of humoral immune response on peripheral nervous system pathology was found. Objective neuropsychological tests enable the detection of subclinical dysfunctions in the course of plasmacytic dyscrasias, lymphomas and leukemias. Chemotherapy with neurotoxic compounds significantly affect the nerve conduction parameters, but showed no effect on the muscular parameters and cognitive function.

IX. Piśmiennictwo

1/ Abd El Dayem SM, Battah AA, Soliman RA. Natural progression of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: a four-year follow-up study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011 May; 11(3): 224- 231.

2/ Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *Cancer J* 2012; 18: 463–8.

3/ Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, Fallucca F. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2006; 20(4):216 – 223.

4/ Baumgartner R.N., Garry P.J. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *The New Mexico Survey, Diabetes Care* 2001; 24: 1567 – 1572.

5/ Barthel MF. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 1965; 14: 61–65.

6/ Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.

7/ Boiron JM1, Ellie E, Vital A, Laguény A, Vital C, Julien J, Reiffers J. Isolated peripheral nerve relapse masquerading as Guillain-Barré syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993; 10(6):489-91.

8/ Bosch EP, Habermann TM, Tefferi A. Peripheral neuropathy associated with lymphoma, leukemia, and myeloproliferative disorders. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; p. 2489–503.

9/ Bosch EP., Smith BE: Disorders of peripheral nerves. w: Bradley WG., Daroff RB., Fenichel G.M., Jankovic J. [red.]. *Neurology in Clinical Practice*. Wyd 4. Butterworth Heinemann, Philadelphia 2004; 2299-2401.

10/ Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci*. 2010; 340(4):301-308.

11/ Brands AMA., Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28 (3), 726 – 735.

12/ Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, Bertolini G, Giometto B; PNS Euronetwork. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76: 705–10.

13/ Callizot N, Andriambesolon E, Glass J i wsp. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 995-1007.

14/ Caporale CM, Staedler C, Gobbi C, Bassetti CL, Uncini A. Chronic inflammatory lumbosacral polyradiculopathy: a regional variant of CIDP. *Muscle Nerve* 2011; 44(5): 833-837.

15/ Cassereau J, Letournel F, François S, Dubas F, Nicolas G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167(4): 343-347.

- 16/ Cercy SP, Bronson B. Putative mechanisms of cognitive dysfunction in chemotherapy-naïve diffuse large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Appl Neuropsychol* 2010; 17(3): 223-33.
- 17/ Chang G, Meadows M-E, Jones JA, Antin, JH, Orav EJ. Mental status changes after hemaopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2009; 115: 4625–4635.
- 18/ Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyła M, Chudzik B, Gałka B. Neuropatia cukrzycowa. *Pol. Merk. Lek.* 2007; XXII, 127, 66.
- 19/ Corbett CF. Practical management of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Educ.* 2005 Jul-Aug; 31(4): 523-4, 526-8.
- 20/ Coimbra J, Costa AP, Pita F, Rosado P, de Almeida LB. Neuropathy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Acta Med Port.* 1995; 8(4): 253-257.
- 21/ Correale J, Monteverde DA, Bueri JA, Reich EG. Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 45–51.
- 22/ Czaplinski A, Steck AJ. Immune mediated neuropathies – an update on therapeutic strategies. *J Neurol* 2004; 251: 127-137.
- 23/ Dawson DM. Entrapment neuropathies of the upper extremities. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 2013-2018.
- 24/ DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 561-568.
- 25/ DeAngelis LM, Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer*. Oxford University Press 2008. Second Edition.

26/ Denier C, Lozeron P, Adams D, et al. Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple myeloma. *Neurology* 2006; 66: 917-8.

27/ Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18: 673-88.

28/ Drac H. Polineuropatie w gammapatiach monoklonalnych. *Pol Przegl Neurol.* 2009; (5) 2: 80 – 87.

29/ Drappatz J, Batchelor T. Neurologic complications of plasma cell disorders. *Clin Lymphoma.* 2004; 5:163-71.

30/ Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36 (3): 842–54.

31/ Dyck PJ. Severity and staging of diabetic polyneuropathy w: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (red.). *Textbook of diabetic neuropathy.* Thieme, Stuttgart 2003; 170 –175.

32/ Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 ; 27(7): 620-8.

33/ Dyck PJ, Zimmermann BR, Vilen TH, Minnerath SR, Karnes JL, Yao JK, Poduslo JF Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N. Eng. J. Med.* 1988; 319: 542–548.

34/ Edelmann MN, Ogg RJ, Scoggins MA, Brinkman TM, Sabin ND, Pui CH, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1778–1784.

35/ Ekhart C, Rodenhuis S, Smits PHM, Beijnen JH, Huitema ADR. An overview of the relations between polymorphisms in drug metabolising enzymes and drug transporters and survival after cancer drug treatment. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 18– 31.

36/ Franceschi M., Cechotto R., Minicucci F., Smizne S., Baio G., Canal N. Cognitive processes in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1984; 7, 228-231.

37/ Franssen H., Notermans N.C. Length dependence in polyneuropathy associated with IgM gammopathy. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 365–371.

38/ Gajos A, Kielio W, Szadkowska I, Chmielowska E, Niewodniczy A, Bogucki A. Nabyte neuropatie obwodowe w przebiegu gammapatii monoklonalnych. *Neurologia i Neurochir Pol* 2007; 41, 2: 169–175.

39/ Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2008; 79: 163–169.

40/ Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol.* 2010; 10(5): 260-270.

41/ Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. dla the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2004; 75: 1135–1140.

42/ Grisold W, Giometto B, Vitaliani R, Oberndorfer S.L.: Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(4): 237-48.

43/ Gunes D, Kirkim G, Kolatan E, Guneri EA, Ozogul C, Altun Z, Serbetcioglu B, Yilmaz O, Aktas S, Mutafoğlu K, Tufekci O, Erbayraktar Z, Olgun N. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin ototoxicity and neurotoxicity. *Chemotherapy*. 2011; 57(3): 186-194.

44/ Guo X, Qin X, Zhang Y, Huang Ch, Yu G. Electrophysiological features of POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 587–590

45/ Hanoun M, Zhang D, Mizoguchi T, Pinho S, Pierce H, Kunisaki Y, Lacombe J, Armstrong SA, Dührsen U, Frenette PS. Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2014; 15(3): 365-75.

46/ Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 1750 – 1172.

47/ Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, Chapuis F, Aguera M, Decullier E, Duchemin AM, Graus F, Antoine JC. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(4): 412-6.

48/ Hughes RA, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *J R Soc Med* 1994; 87: 526–30.

49/ Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011; 53(7): 1016-1020.

50/ International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-757.

51/ Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, Donovan K A, Thors CL, Winters E, Grendys E.. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Sympt Manag* 2004; 28: 7–18.

52/ Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2003; 40 Suppl 2: S370-4.

53/ Joint Task Force of the EFNS and the PNS.: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; 15(3): 185-195.

54/ Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Liu H, Chen L, Nicoletti M, Stork L, Bostrom B, Neglia JP. A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;114:1746–1752.

55/ Katzenwadel A, Sachse G, Federlin K. Messung von Vibrationsempfinden und Temperaturdiskrimination bei der peripheren diabetischen Neuropathie. *Akt Endokrin Stoffw* 1987; 8: 155-160.

56/ Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005; 31: 301–13.

57/ Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM i wsp. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 24–31.

58/ Khan RB, Hudson MH, Ledet DS., Morris EB, Pui CH, Howard S.C., Krull KR, Hinds PS, Crom D, Browne E, Zhu L, Rai S, Srivastava D, Ness KK. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. *J Cancer Surviv* 2014 (w druku), doi: org/10.1007/s11764-014-0375.

59/ Klein CJ, Moon JS, Mauermann ML, Zeldenrust SR, Wu Y, Dispenzieri A, Dyck PJ.: The neuropathies of Waldenström's macroglobulinemia (WM) and IgM - MGUS. *Can J Neurol Sci.* 2011; 38(2): 289-95.

60/ Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 504–10.

61/ Krull KR, Sabin ND, Reddick WE, Zhu L, Armstrong GT, Green DM, Arevalo AR, Krasin MJ, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM. Neurocognitive Function and CNS Integrity in Adult Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 30:3618-3624.

62/ Kuruvilla G, Perry S, Wilson B, El-Hakim H. The natural history of vincristine-induced laryngeal paralysis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(1): 101-5.

63/ Kyle RA, Buadi F, Rajkumar SV. Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Oncology* 2011; 25 (7) :578-586.

64/ Larue S, Bombelli F, Viala K, Neil J, Maisonobe T, Bouche P, Musset L, Fournier E Leger JM. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol* 2011; 18: 899–905.

65/ Lator N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with mo-noclonal gammopathies. *Ann. Neurol* 1995; 37: 532–542.

66/ Leger JM, Chassande B, Bombelli F, Viala K, Musset L, Neil J. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: treatment perspectives. *Bull Acad Natl Med* 2009; 193(5): 1099-1110.

67/ Leker RR, Peretz T, Hubert A i wsp.: Vincristine-induced paralytic ileus in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 1997; 3 (2): 109-110.

68/ Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP.: Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine. *Pharm World Sci* 2009; 31(6):619-21.

69/ Levine T, Pestronk A, Florence J, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, Ramneantu I, Waheed W, Stambuk M, Stone MJ, Choksi R.: Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 224-8.

70/ Lindeman RD, Romero LJ, LaRue A, Yau CL, Schade DS, Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1567-72.

71/ Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 341-9.

72/ Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630–1636.

73/ Logroscino G., Kang J.H., Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70 – 81 years. *BMJ* 2004; 328, 548 – 553.

74/ Longo D.L. Gammapatie monoklonalne. W: Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. i wsp. [red.]. Harrison's Principles of Internal Medicine. Wyd. 14. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2000; 1058- 1067.

75/ Lucchetta M., Pazzaglia C., Granata G., Briani C., Padua L. Ultrasound evaluation of peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2011; 44(6): 868-872.

76/ Łyskawa W. Chemioterapia w leczeniu choroby nowotworowej i jej neurotoksyczność *Anestezjol Ratown* 2009; 3: 80-87.

77/ Malhotra P, Choudhary PP, Lal V, Varma N, Suri V, Varma S. Prevalence of peripheral neuropathy in multiple myeloma at initial diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(11): 2135-8.

78/ Marcoux S, Robaey P, Krajcinovic M, Moghrabi A, Laverdière C. Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:971–977.

79/ Meadows M-E, Chang G, Jones JA, Antin JR, Orav J. Predictors of Neuropsychological Change in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28: 363–374.

80/ Meyers C A, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 788–793.

81/ Michalak S, Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender MB. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013; 51(3): 222-6.

82/ Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO; Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005; 129: 734–745.

83/ Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010; 95: 311-9

84/ Monje M, Thomason ME, Rigolo L, Wang Y, Waber DP, Sallan SE, Golby AJ. Functional and Structural Differences in the Hippocampus Associated With Memory Deficits in Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 293–300.

85/ Motoyama R, Yamakawa K, Suzuki S, Kusunoki S, Tanaka M. Rapid improvement by rituximab treatment in a case of demyelinating polyneuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; 51(10): 761-764.

86/ Nakamura J. Metabolic factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Nihon Rinsho* 2010; 68 (9): 556-561.

87/ Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 476-479.

88/ Nishi Y, Yufu Y, Shinomiya S, Abe Y, Takahira H, Muta K, Hirata J, Nishimura J, Nawata H. Polyneuropathy in acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 68(9): 2033-2036.

89/ Notermans NC, Wokke SH, van den Berg LH. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 1996; 119: 421–427.

90/ Olsovský J. Autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Vnitr Lek* 2011 ; 57(4): 388-90.

91/ Otero-Siliceo E, Ruano-Calderón LA. Diabetic neuropathy: vascular disease? *Rev Neurol*. 2003 1-15; 37(7): 658-61.

92/ Panegyres P.K., Reading M.C., Esiri M.M. The inflammatory reaction of paraneoplastic ganglionitis and encephalitis: an immunohistochemical study. *J Neurol* 1993; 240: 93 - 97.

93/ Perkins BA, Dholasania A, Buchanan RA, Bril V. Short-term metabolic change is associated with improvement in measures of diabetic neuropathy: a 1-year placebo cohort analysis. *Diabet Med* 2010; 27(11): 1271-1279.

94/ Perlmutter L.C., Hakami M.K., Hodgson-Harrington C., Ginsberg J, Katz J, Singer DE, Nathan DM., Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 1984; 77: 228-231.

95/ Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, Low PA, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM, Albers JW; DCCT/EDIC Research Group. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Curr Diab Rep*. 2010; 10(4): 276-282.

96/ Pound C, Clark C, Ni A, Athale U, Lewis V, Halton JM. Corticosteroids, behaviour and quality of life in children treated for acute lymphoblastic leukemia; a multi-centered trial. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 923–924.

97/ Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions*. New York, NY: Liss; 1987:253-264.

98/ Ramchandren S, Lewis RA. An Update on Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(1): 102-10.

99/ Raspotnig M, Vedeler CA, Storstein A. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2011; (191): 83-88.

100/ Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 16-21.

101/ Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. *Peripher Nerv Syst* 2010 ; 15(3): 185-95.

102/ Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991; 41(5): 617.

103/ Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, Terpos E, Munshi N, Palumbo A, Rajkumar SV, Harousseau JL, Moreau P, Avet-Loiseau H, Lee JH, Cavo M, Merlini G, Voorhees P, Chng WJ, Mazumder A, Usmani S, Einsele H, Comenzo R, Orłowski R, Vesole D, Lahuerta JJ, Niesvizky R, Siegel D, Mateos MV, Dimopoulos M, Lonial S, Jagannath S, Bladé J, Miguel JS, Morgan G, Anderson KC, Durie BG, Sonneveld P. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012; 26: 595-608.

104/ Rogoziński T, Drac H, Janik P. POEMS — wielonarządowy zespół objawowy z zajęciem nerwów obwodowych i skóry. *Przegląd Dermatologiczny* 2001; 88: 519–524.

105/ Rosenblum MK. Paraneoplasia and autoimmunologic injury of the nervous system: the anti-Hu syndrome. *Brain Pathol* 1993; 3: 199-212.

106/ Rosenfeld MR, Dalmau J. Current therapies for paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Treat. Options Neurol* 2003; 5: 69-77.

107/ Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus of long duration : effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36: 329-344.

108/ Ruddy KJ, Hochberg FH. Paraneuroplastic neurological syndromes w: *Harrison's Manual of Oncology* pod red. Chabner Bruce A, Longo Dan L, Lynch Thomas J McGraw-Hill Publ.comp. 2008.

109/ Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Semin. Neurol.*, 1996; 16: 173-178.

110/ Selagzi H, Buyukakilli B, Cimen B, Yilmaz N, Erdogan S. Protective and therapeutic effects of swimming exercise training on diabetic peripheral neuropathy of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(11): 971-978.

111/ Shakher J, Stevens M. Update on the management of diabetic polyneuropathies *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 289–305.

112/ Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 63(5): 761-7.

113/ Sonneveld P, Jongen JL. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 423-30.

114/ Sullivan KA, Feldman EL. New developments in diabetic neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18 (5): 586-590.

115/ Sutton I.J., Fursdon Davis C.J., Esiri M.M. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol* 2001; 49: 253 - 257.

116/ Standards of Medical Care in Diabetes — 2009. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009; 32 (supl. 1): S35–S36.

117/ Tanaka K. Pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Brain Nerve*. 2010 Apr;62(4): 309-18 – abstract

118/ Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2285-2293.

119/ Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, Abe T, Sako K, Tsuji Y, Nakagawa M, Kanda F, Takeda F, Sugawara M, Toyoshima I, Asano N, Sobu G. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013; 136: 2563–2578.

120/ Turns M. The diabetic foot: an overview of assessment and complications. *Br J Nurs* 2011; 20(15): 19-25.

121/ Uzar E, Tamam Y, Evliyaoglu O, Tuzcu A, Beyaz C, Acar A, Aydın B, Tasdemir N. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with diabetic neuropathy. *Neurol Sci* 2012; 33(4): 875-80.

122/ Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Sillevs Smitt PA, Verschuuren JJ, Voltz R. Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork.: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 682-90.

123/ Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, Kiburg B, Postma TJ. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005; 64: 1076–1077.

124/ Viala K, Behin A, Maisonobe T, Leger JM, Stojkovic T, Davi F, Leblond V, Bouche P. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 778–82.

125/ Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies *Diabetologia* 2000; 43: 957-973.

126/ Voltz R., Dalmau J., Posner J.B., Rosenfeld M.R. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998; 51: 1146 - 1150.

127/ Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, Silverman LB, Schwenn M, Hurwitz CA, Mullenix PJ, Tarbell NJ, Sallan SE. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 206–213.

128/ Waber DPMM, Sebree M, Forbes PW, Adams H, Alyman C, Sands SA, Robaey P, Romero I, Routhier MÈ, Girard JM, Sallan SE, Silverman LB. Neuropsychological outcomes of a randomized trial of prednisone versus dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia: Findings from Dana-farber cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1785–1791.

129/ Wadwekar V, Kalita J, Misra UK. Does the chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy due to secondary cause differ from primary? *Neurol India* 2011; 59 (5): 664-668

130/ Wang T, Miao Y, Meng Y, Li A. Isolated leukemic infiltration of peripheral nervous system. *Muscle and Nerve* 2014 (w druku), doi: 10.1002/mus.24435.

131/ Weisfeld-Adams JD, Dutton GN, Murphy DM. Vincristine sulfate as a possible cause of optic neuropathy. *Pediatric Blood Cancer* 2008; 48(2): 238-40.

132/ Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002;33(9):2243-2246.

133/ Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Periph Nerv Sys* 2008; 13:27-46

134/ Witek P. Algorytmy postępowania w neuropatii cukrzycowej. *Diabetol Prakt* 2009 (10); 5: 186-195.

135/ Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi Ch. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1507-1515.

136/ Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Noda Y, Imaizumi T. Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication. *Curr Pharm Des* 2008; 14(5): 487-95.

137/ Zaborowski MP, Michalak S. Cell-mediated immune responses in paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 630602. doi: 10.1155/2013/630602.

138/ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A): A21-A23.

139/ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A): A31-A34.

140/ Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(5): 527-533.

X. Załączniki

Załącznik 1.

Protokół badania internistycznego i neurologicznego

Imię i nazwisko:

Data:

Pesel:

WYWIAD:

Dolegliwości:

Wiek w momencie zachorowania (lata):

Wiek w chwili badania (lata):

Czas trwania choroby (lata) :

Leczenie chemioterapeutykami: tak/nie

Urazy nn. obwodowych i niedobory:

Wykształcenie:

Znajomość komp: tak/nie

BADANIE INTERNISTYCZNE:

Waga: kg; Wzrost: cm; BMI: kg/m² ; obwód talii/obwód bioder:

Budowa:

Odżywienie:

Skóra:

Węzły chłonne:

Jama ustna, migdałki, język:

Szyja:

Układ oddechowy:

Układ krążenia:

Jama brzuszna:

Układ kostno stawowy:

BADANIE NEUROLOGICZNE:

GCS :

Kontakt logiczny:

Objawy oponowe :

Sztywność karku :

Objaw Kerniga :

Inne :

Czaszka:

Nerwy czaszkowe:

n. I:

n. II:

n. III, IV, VI:

n. V:

n. VII:

n. VIII:

n. IX i X:

n. XI:

n. XII:

Kończyny górne:

Mięśnie:

Ułożenie:

Napięcie mięśni:

Siła mięśni:

Ruchy kończyn w stawach:

Odruchy :

-z mięśnia trójgłowego

-z mięśnia dwugłowego

-z kości promieniowej

Czucie powierzchowne i głębokie:

Objawy korzeniowe i rozciągowe:

Zborność:

Próba palec-nos :

Kończyny dolne:

Mięśnie:

Ułożenie:

Napięcie mięśni:

Siła mięśni:

Ruchy kończyn w stawach:

Odruchy :

-kolanowy

-skokowy

-podeszwowy

Objawy patologiczne:

-Babińskiego:

-Rossolimo:

-Oppenheima:

Czucie powierzchowne i głębokie:

Objawy korzeniowe i rozciągowe:

Zborność:

Próba pięta-kolano:

Tułów :

Czucie powierzchowne:

Odruchy brzuszne:

-górne:

-środkowe:

-dolne:

Zaburzenia zwieraczy:

Objawy pozapiramidowe :

Próba Romberga:

Chód:

Załącznik 2.

Skala Rankin

0 . Brak objawów

1 . Brak znaczącej niepełnosprawności mimo objawów. Pacjent wykonuje wszystkie, typowe dla siebie, aktywności i obowiązki.

2 . Niepełnosprawność w niewielkim stopniu. Pacjent nie jest w stanie wykonywać wszystkich typowych dla siebie aktywności, jednak jest w stanie zająć się swoimi sprawami bez pomocy drugiej osoby.

3 . Niepełnosprawność umiarkowana. Pacjent wymaga pomocy, jednak jest w stanie chodzić samodzielnie.

4 . Niepełnosprawność umiarkowana ciężka. Pacjent nie jest w stanie chodzić samodzielnie i nie jest w stanie zajmować się sobą.

5 . Niepełnosprawność ciężka. Pacjent leżący, nie trzyma moczu i kału, wymaga ciągłej opieki i nadzoru pielęgniarskiego.

6. Zgon

Załącznik 3.

Skala Barthel

1. Spożywanie posiłków:

0 - nie jest w stanie samodzielnie jeść

5 -potrzebuje pomoc w krojeniu. smarowaniu masłem, itp. lub wymaga zmodyfikowanej diety

10 -samodzielna,niezależna

2. Przemieszczanie się /z łóżka na krzesło i z powrotem, siadanie/:

0 -nie jest w stanie. Nie zachowuje równowagi przy siedzeniu

5 -większa pomoc /fizyczna, jedna lub dwie osoby/

10 -mniej pomoc /słowna lub fizyczna/

15 -samodzielny

3. Utrzymywanie higieny osobistej:

0 -potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych

5 -niezależny przy myciu twarzy. Czesaniu się, myciu zębów/ z zapewnionymi pomocami/

4. Korzystanie z toalety /WC/

0 -zależny

5 -potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam

10- niezależny, zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się

5. Mycie, kąpiel całego ciała:

0 -zależny

5 -niezależny /lub pod prysznicem/

6. Poruszanie się /po powierzchni płaskich/:

0- nie porusza się lub < 50 m

5 -niezależny na wózku. Wliczając zakręty> 50 m

10-spacery z pomoc

ą /słowną lub fizyczną / jednej osoby>50 m

15- niezależny/ale może potrzebować pewnej pomocy np. laski/>50m

7. Wchodzenie i schodzenie po schodach:

0- nie jest w stanie

5- potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej. przenoszenie/

10- samodzielny

8. Ubieranie się i rozbieranie:

0 -zależny

5 -potrzebuje pomocy ale może wykonywać połowę bez pomocy

10 -niezależny / zapinaniu guzików, zamka,. sznurowadeł itp./

9. Kontrolowanie stolca /zwieracza odbytu:

0 -nie panuje nad oddawaniem stolca /lub potrzebuje lewatyw/

5- czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/

10 -panuje /utrzymuje stolec

10. Kontrolowanie moczu /zwieracza pęcherza moczowego:

0- nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny

5 -czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/

10- panuje /utrzymuje mocz

Załącznik 4.

Skala Katzenwadela

Punktacja	Funkcje ruchowe	Wywiad dotyczący dolegliwości bólowych	Czucie	Koordynacja ruchów	Odruchy ścięgniste
0	bez zaburzeń	bez dolegliwości	bez zaburzeń	bez zaburzeń	bez zaburzeń
1	dyskretny niedowład	“tolerowane” zaburzenia czucia pod postacią przeculicy i dysestezji	osłabione czucie dyskryminacyjne w obrębie dłoni lub stopy	zaburzona próba palec – nos i pieta - kolano	wyraźne osłabienie lub zniesienie odruchu skokowego
2	wyraźny niedowład oraz zaniki mięśni szkieletowych	bolesne kłucia i pieczenia o lokalizacji typu “skarpetek”	wyraźne zaburzenia czucia rozprzestrzeniające się proksymalnie	dodatkowo ataksja chodu	zniesienie lub osłabienie pozostałych odruchów

Ocena: 0 -2 punkty – brak neuropatii, 3 - 4 punkty – wątpliwa neuropatia,
5 - 10 punktów – jawna klinicznie neuropatia

XI. Spis rycin

Rycina 1. Punkty stymulacji A do C.....	42
Rycina 2. Punkt stymulacji D.....	42
Rycina 3. Punkty stymulacji F do I.....	43
Rycina 4. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anti-MAG.....	53
Rycina 5. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał przeciw mielinie obwodowego układu nerwowego.....	53
Rycina 6. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał przeciw antygenom nukleosomu.....	54
Rycina 7. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anti-Tr.....	55
Rycina 8. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anti-Ma/Ta.....	55
Rycina 9. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał przeciw gangliozydom.....	56
Rycina 10. Immunofluorescencja pośrednia – wzorzec reakcji typowy dla przeciwciał anti-GFAP.....	56

XII. Spis tabel

Tabela 1. Objawy neurologicznych zespołów paranowotworowych	17
Tabela 2. Dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne i związane z nimi NZP i nowotwory.....	20
Tabela 3. Podział neuropatii cukrzycowych	31
Tabela 4. Liczebność osób z typami chorób limfo-/mieloproliferacyjnych oraz stopień zaawansowania.....	46
Tabela 5. Charakterystyka demograficzno-kliniczna badanych grup.....	47
Tabela 6. Skargi i zespoły objawów klinicznych w badanych grupach chorych	49
Tabela 7. Profile zespołów objawów neurologicznych w podgrupach osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	49
Tabela 8. Wyniki badania OB oraz analiz hematologicznych w badanych grupach.	50
Tabela 9. Wyniki analiz biochemicznych w badanych grupach.	51
Tabela 10. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych.....	60
Tabela 11. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych.....	61
Tabela 12. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien ruchowych.....	62
Tabela 13. Wyniki oceny przewodnictwa nerwowego włókien czuciowych.....	64
Tabela 14. Wyniki oceny elektromiograficznej w badanych grupach.	66
Tabela 15. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL.....	68
Tabela 16. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL.....	70
Tabela 17. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL.....	71
Tabela 18. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL.....	72
Tabela 19. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	74
Tabela 20. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	75

Tabela 21. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	76
Tabela 22. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry przewodnictwa włókien czuciowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.	78
Tabela 23. Wpływ neurotoksycznej chemioterapii na parametry EMG u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	79
Tabela 24. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii.....	80
Tabela 25. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii.....	81
Tabela 26. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii.....	82
Tabela 27. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu neurotoksycznej chemioterapii.....	83
Tabela 28. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	85
Tabela 29. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	86
Tabela 30. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	87
Tabela 31. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry przewodnictwa włókien czuciowych u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi	88
Tabela 32. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na parametry EMG u osób z chorobami limfo-/mieloproliferacyjnymi.....	89
Tabela 33. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej.	90

Tabela 34. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej.	91
Tabela 35. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej.	92
Tabela 36. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL z uwzględnieniem wpływu odpowiedzi immunologicznej.	93
Tabela 37. Parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-mieloproliferacyjnych	95
Tabela 38. Parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.	96
Tabela 39. Parametry przewodnictwa włókien ruchowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.	97
Tabela 40. Parametry przewodnictwa włókien czuciowych u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.	98
Tabela 41. Parametry EMG u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.	99
Tabela 42. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.	100
Tabela 43. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych	101
Tabela 44. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych.	102

Tabela 45. Ocena pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i sprawności ruchowej z wykorzystaniem oprogramowania PEBL u osób z dolegliwościami i bez dolegliwości w przebiegu chorób limfo-/mieloproliferacyjnych	103
--	-----