

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. med. Iwony Rościszewskiej - Żukowskiej „Charakterystyka i korelacje kliniczne zmian hiperintensywnych w istocie białej mózgu występujących w badaniu rezonansu magnetycznego u chorych z migreną.”

Promotor: Dr hab. n. med. Piotr Janik

Migrena zaliczana do samoistnych bólów głowy jest rozpoznawana na podstawie kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (International Classification of Headache Disorders ICHD) i nie jest wymagane wykonanie żadnych badań dodatkowych. Wraz z coraz większą dostępnością diagnostyki obrazowej, w tym rezonansu magnetycznego MRI głowy coraz więcej pacjentów, mimo braku objawów ubytkowych w badaniu neurologicznym, ma wykonywane badanie MRI głowy w celu wykluczenia bólu głowy o charakterze objawowym. Badania MRI głowy u pacjentów z migreną często ujawniają ogniskowe zmiany w obrębie mózgowia.

U pacjentów z migreną w badaniach rezonansem magnetycznym stwierdza się w obrębie mózgowia ogniska hiperintensywne istoty białej (white matter hyperintensities WMH), których przyczyna nie została do końca poznana. Budzą one niepokój odnośnie przyczyn i następstw klinicznych tych zmian, szczególnie, że podobne ogniska obecne są u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i różnicowanie pomiędzy migreną a stwardnieniem rozsianym jest istotne dla klinicysty. Znajomość nie tylko częstości występowania WMH u pacjentów z migreną, ich cech radiologicznych, korelacji z cechami klinicznymi jak również częstości spełniania radiologicznych kryteriów Barkhofa czy McDonalda z 2010 roku w tej grupie pacjentów wydaje się bardzo ważna.

W opublikowanych pracach dotyczących obecności w obrębie mózgowia ognisk hiperintensywnych istoty białej u osób z migreną brak jest jednoznacznego stanowiska.

Hiperhomocysteinemia jest uważana za czynnik ryzyka w chorobach sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych. Dane na temat podwyższonego poziomu homocysteiny w surowicy krwi u pacjentów z migreną są niejednoznaczne, gdyż stwierdzany jest podwyższony ale i prawidłowy poziom homocysteiny.

Podjęcie przez Doktorantkę powyższego tematu jest warte podkreślenia z punktu widzenia klinicysty, gdyż nadal mamy problem z odróżnieniem zmian WHM w SM od zmian WHM w migrenie.

Pod względem formalnym praca składa się ze 120 stron podzielonych na rozdziały: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki z omówieniem, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo oraz 2 załączniki (ankieta osobowo – kliniczna oraz kwestionariusz MIDAS). Proporcje między poszczególnymi rozdziałami są właściwe. Piśmiennictwo zawiera 210 pozycji ułożonych alfabetycznie, głównie anglojęzycznych, adekwatnych do omawianych zagadnień, w zdecydowanej części nowych a pozycje starsze są w pełni uzasadnione i wynikają z potrzeby wprowadzenia do badanych zagadnień.

Celem pracy była ocena częstości występowania WMH u kobiet w młodym i średnim wieku z migreną, u których nie występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz analiza związku obecności WMH z cechami klinicznymi migreny i poziomem homocysteiny w surowicy. Ze względu na częściowe podobieństwo radiologiczne ognisk WMH i plak demielinizacyjnych w SM podjęto również ocenę stwierdzanych w migrenie WMH pod kątem spełniania radiologicznych kryteriów rozszania w przestrzeni (dissemination in space DIS) typowych dla SM,

Do badania włączono 69 kobiet z migreną w wieku 18 – 60 lat z Poradni Neurologicznej MZOZ Palamed w Rzeszowie. Na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia z badania zakwalifikowano 38 kobiet z migreną bez aury (MO), średnia wieku $36,2 \pm 10,51$ lat i 31 kobiet z migreną z aurą (MA), średnia wieku $46,23 \pm 8,29$. Większość kobiet była w wieku rozrodczym. Rozpoznanie weryfikowano na podstawie kryteriów klasyfikacji bólów głowy ICHD beta z 2014 roku. Wykonano analizę parametrów biometrycznych i wykształcenia grupy badanej. Pacjentki były kwalifikowane do badania po wypełnieniu ankiety osobowo-klinicznej a niesprawność związana a migreną była oceniana kwestionariuszem MIDAS. U pacjentek

wykonywano badanie neurologiczne oraz oceniano parametry biometryczne i parametry życiowe, pobierano krew do oznaczenia poziomu homocysteiny, witaminy B12 i kwasu foliowego po 12 godz. głodzenia. Homocysteinę i witaminę B 12 oznaczano metodą CLIA, a kwas foliowy metodą ECLIA. Wykonywano badanie neuroobrazowe MRI z kontrastem gadolinowym przed i po podaniu kontrastu w sekwencjach FSE T1, FR-FSE T2IR-FSE 2D T2 FLAIR oraz SE/EPI DWI. Definicję ogniska WMH zaczerpnięto z konsensusu STRIVE The Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging 2013 rok. W badaniach MRI wykonanych w 3 mm warstwach, oceniono liczbę, lokalizację anatomiczną i wielkość zmiany. Zmiany pogrupowano wg lokalizacji płatowej, półkulowej, w zależności od kręgu unaczynienia, rozmieszczenia w istocie białej a także od wielkości ognisk. Zmiany WMH oceniano też pod kątem spełnienia radiologicznych kryteriów DIS.

Metodyka – kryteria kwalifikacji do badania – zostały przedstawione bardzo dokładnie i przejrzysto. Metody badań zostały omówione w wyczerpujący sposób.

Całość uzyskanych wyników Autorka poddała właściwej ocenie statystycznej, używając licznych, stosowanych testów statystycznych.

Wyniki zostały przedstawione na 25 stronach, udokumentowane w tabelach i na licznych rycinach. U pacjentek z migreną średni poziom homocysteiny był podwyższony niezależnie od niedoboru kwasu foliowego i witaminy B12.

Stwierdzono zmiany WMH u 39,1% pacjentek z migreną, bez związku z rodzajem migreny (MA 32,3% vs MO 44,7%). Żadna zmiana nie ulegała wzmocnieniu kontrastowemu gadolinowemu. Czynniki predysponujące do wystąpienia WMH nie korelowały ze starszym wiekiem, otyłością, dłuższym czasem trwania choroby i pozytywnym wywiadem ciążowym.


Ogniska WMH występowały głównie podkorowo, rzadziej przykomorowo, najrzadziej okołokomorowo. Były to pojedyncze i małe zmiany, zlokalizowane głównie jednopółkulowo w MA a w MO częściej w obu półkulach. Zmiany WMH w migrenie nie spełniały kryteriów RIS (Radiologically Isolated Syndrome) wg kryteriów Barkhofa, rzadko spełniały kryteria DIS wg McDonalda 2010 dla SM.

Dyskusja licząca 19 stron, podzielona na 7 podrozdziałów jest napisana ciekawie oraz konfrontuje wyniki własne z danymi innych autorów, świadcząc o umiejętności logicznego prowadzenia wyводу naukowego i analitycznego rozumowania Doktorantki. W oparciu o uzyskane wyniki Doktorantka sformułowała 8 wniosków:

1. WMH są stwierdzane u więcej niż 1/3 pacjentek z migreną, niezależnie od rodzaju migreny.
2. WMH są zlokalizowane nadnamiotowo, podkorowo, w rejonie unaczynienia tętnicy przedniej mózgu, głównie w płatach czołowych.
3. Starszy wiek, dłuższy czas trwania choroby, otyłość, pozytywny wywiad ciążyowy są głównymi czynnikami ryzyka WMH i mogą być dowodem na etiologię naczyniową zmian istoty białej.
4. Występowanie WHM jest niezależne od nasilenia choroby, stosowanych leków przeciwmigrenowych i doustnej antykoncepcji hormonalnej.
5. Hiperhomocysteinemia nie zwiększa ryzyka obecności WHM u kobiet z migreną.
6. WMH w migrenie nie spełniają kryteriów RIS-u, co potwierdza, że uwidocznienie tych zmian u pacjentów z migreną nie może sugerować podejrzenia demielinizacji zapalnej w przebiegu SM.
7. Stwierdzenie WMH u pacjentek z migreną nie ma prawdopodobnie znaczenia praktycznego.
8. Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badania MRI głowy celem stwierdzenia obecności WHM u pacjentów z migreną.

Praca zatytułowana „Charakterystyka i korelacje kliniczne zmian hiperintensywnych w istocie białej mózgu występujących w badaniu rezonansu magnetycznego u chorych z migreną.” jest oryginalnym dorobkiem naukowym Doktorantki i w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn.zm.).

Mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Iwony Rościszewskiej - Żukowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie dysertacji.

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii Dziecięcej
III Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

prof. dr hab. Krystyna Mitosek-Szewczyk

Z poważaniem

Prof. dr hab. Krystyna Mitosek-Szewczyk