

Prof. zw. dr hab. med. Adam Stępień  
Klinika Neurologii  
Wojskowy Instytut Medyczny  
00 – 909 Warszawa ul Szaserów 128

Warszawa dn. 25.11.2018 r.

## OCENA

Rozprawy doktorskiej

Lek. Iwony Rościszewskiej – Żukowskiej

”Charakterystyka i korelacje kliniczne zmian hiperintensywnych w istocie białej  
mózgu występujących w badaniu rezonansu magnetycznego  
u chorych na migrenę”

przedstawionej

Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Migrena jest uwarunkowanym genetycznie, przewlekłym bólem głowy bólem głowy ujawniającym się okresowo, któremu towarzyszą objawy autonomiczne. Migrena zaliczana jest do grupy samoistnych bólów głowy tzn. o nieznannej etiologii. Zainteresowanie chorobą wzrosło, gdy ujawniono jej znaczne rozpowszechnienie i istotny niekorzystny wpływ na jakość życia i znaczny stopień upośledzenia codziennego funkcjonowania chorego i jego rodziny. Wyniki badań epidemiologicznych znalazły swoje odzwierciedlenie w raporcie Światowej Organizacji Zdrowia, w którym wymienia się migrenę w pierwszej dwudziestce chorób, które w sposób negatywny oddziałują na

życie chorego. U dorosłych migrena częściej występuje u kobiet (ok. 15-18% populacji) niż u mężczyzn (6%-8% populacji). Pomiędzy napadami bólu chorzy wykazują stałą gotowość do rozwoju napadu. Jedną z istotniejszych cech migreny jest różnorodność i zmienność w obrazie klinicznym występującą chorego, pomiędzy poszczególnymi napadami, jak i w czasie trwania choroby. Wraz z czasem trwania migreny obserwuje się progresję kliniczną (zdolność do przeistaczania się w migrenę przewlekłą lub codzienne bóle głowy), elektrofizjologiczną (występowanie zmian w zapisie elektroencefalograficznym) i morfologiczną czego wyrazem jest występowanie zmian w istocie białej mózgu. Odnotowywane są one u kilkunastu procent chorych na migrenę, głównie w jej postaci z aurą w badaniu rezonansu magnetycznego. Są to hiperintensywne zmiany w czasie T2 zależnym i w sekwencji FLAIR, zlokalizowane w okołokomorowej substancji białej, w mózdzku oraz w środkowej części mostu. Dotychczas nie ustalono zależności pomiędzy nasileniem zmian w substancji białej okołokomorowej, a płcią chorych, częstością napadów migreny ani jej rodzajem. Wiadomo, że ryzyko rozwoju tych zmian nie jest zależne od wieku chorych ani obecności naczyniowych czynników ryzyka. Ustalono, że zmiany w istocie białej występują częściej u osób z wieloletnimi (>15 lat) i częstymi (>3 w miesiącu) napadami migreny z aurą i liczba tych zmian zwiększa się wraz z upływem czasu. Zwiększająca się liczba zmian w istocie białej wraz z częstotliwością napadów może odzwierciedlać postęp choroby. Przyczyna występowania opisanych zmian nie jest znana.

W piśmiennictwie krajowym temat ten nie jest badany, zatem jego podjęcie przez doktorantkę zasługuje na szczególne podkreślenie.

Układ pracy jest typowy z podziałem na wstęp, cele i założenia pracy, materiał i metoda badania oraz omówienie i wnioski wynikające z pracy. Całość liczy 120 stron, cytowanych jest 210 pozycji z piśmiennictwa.

Celem badania była ocena częstości występowania zmian w istocie białej mózgu (WMH) u kobiet chorujących na migrenę w wieku młodym i średnim, porównania częstości ich występowania z cechami klinicznymi migreny i skorelowania z poziomem homocysteiny w surowicy. Kolejnym celem rozprawy była ocena tych zmian pod kątem spełniania kryteriów radiologicznych rozpoznawania stwardnienia rozsianego. W analizie oceniano także poziom witaminy B12, kwasu foliowego, stosowanie leków przeciwmigrenowych i doustnej antykoncepcji. Jednocześnie autorka postanowiła

sprawdzić w jakim stopniu stwierdzone u chorych na migrenę zmiany w istocie białej mózgu spełniają kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego.

Do badania doktorantka włączyła 69 kobiet w wieku 18 – 60 lat, cierpiących na migrenę z aurą i bez aury minimum przez jeden rok z częstością występowania napadów od 1 do 14 w ciągu miesiąca. Chore pozostawały pod opieką Poradni Neurologicznej NZOZ Palomed w Rzeszowie. Czynnikiem wykluczającym z badania było występowanie naczyniowych czynników ryzyka występowania chorób sercowo – naczyniowych takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, zaburzenia gospodarki lipidowej, choroba zakrzepowo – zatorowa. U wszystkich badanych wykonano badanie neurologiczne, badania laboratoryjne, ocenę niesprawności spowodowanej migreną za pomocą kliniczno – osobowej skali MIDAS oraz badanie neuroobrazowe z zastosowaniem rezonansu magnetycznego. Podczas badania dokonano także oceny wskaźnika BMI. Występowanie zmian w istocie białej mózgu oceniano zgodnie z konsensusem STRIVE opracowanym w 2013 roku i powszechnie stosowanym w ich ocenie w badaniach naukowych i klinicznych na świecie. Liczba, lokalizacja i wielkość ognisk oceniana była w obrazowaniu 2D FLAIR ax , projekcji osiowej. Do grupy chorych z ogniskami WMH zakwalifikowano chore z minimum jednym ogniskiem. Zmiany pogrupowane zostały wg. klasyfikacji płatowej, półkulowej , w zależności od kręgu unaczynienia, rozmieszczenia w istocie białej i na podstawie wielkości ognisk.

Wyniki poddane zostały analizie statystycznej z zastosowaniem testów oceny istotności różnic za pomocą testu *U*-Manna Whitneya, testu niezależności ci-kwadrat, testu Fishera oraz współczynnika korelacji rang Spearmana. Istotność statystyczna występowała gdy  $p < 0,05$ . Analizy statystycznej dokonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Exel i programi STATISTICA.

Cel pracy jest jasny i ciekawy z naukowego punktu widzenia. Zasluguje to na szczególne podkreślenie, gdyż brak jest prac tego typu w piśmiennictwie krajowym. Tym nie mniej w założeniach i celu pracy doktorantka nie wyjaśniła jaki związek z występowaniem zmian w istocie białej ma występowanie homocysteinurii, poziom witaminy B12 czy kwasu foliowego. Oczekuję tego na publicznej obronie rozprawy.

Zastosowana metodyka nie budzi moich zastrzeżeń, prawidłowy dobór grupy badanej, jasne kryteria z uwzględnieniem badania neuroobrazowego pozwalają mieć pewność na uzyskanie wiarygodnych wyników. Opracowanie statystyczne jest zgodne z wymogami opracowania naukowego.

Wyniki Autorka przedstawiła w 50 tabelach i na 7 rycinach. Numeracja tabel jest zgodna z opisem w tekście pracy. Doktorantka wnikliwie analizuje uzyskane wyniki. Wykazała, że zmiany w istocie białej mózgu występują u blisko jednej trzeciej badanych kobiet chorujących na migrenę, przy czym rodzaj migreny (z aurą lub bez aury) nie miały wpływu na częstość występowania tych zmian. Odmienne niż czas trwania choroby, wiek chorych i pozytywny wywiad ciążyowy. Natomiast nasilenie bólu podczas napadu oraz jego charakter nie mają takiego oddziaływania.

Odnotowała, że u badanych pacjentek średni poziom homocysteiny był podwyższony niezależnie od niedoboru kwasu foliowego i witaminy B12 oraz że nie ma wpływu na występowanie zmian w istocie białej mózgu. Stwierdziła, że nie istnieje korelacja pomiędzy stosowaniem doustnej antykoncepcji i rodzaju leków przeciwmigrenowych, a uszkodzeniem tkanki mózgowej odnotowanym w badaniu neuroobrazowym. Potwierdziła, że u większości chorych ogniska WMH są niewielkie < 3 mm, i zlokalizowane są nadnamiotowo, najczęściej podkorowo i w płatach czołowych. Z reguły są to zmiany pojedyncze.

Istniejący stan wiedzy w zakresie badanego zagadnienia przedstawiony został w dyskusji. W oparciu o dane zawarte w rozdziale „Wyniki” doktorantka umiejętnie ocenia uzyskane wyniki badania własnego w świetle doniesień innych autorów. Zostały one logicznie uzasadnione. Dane z piśmiennictwa cytowane są poprawnie. Zwraca uwagę znaczna liczba pozycji z ostatnich kilku lat, zwłaszcza autorów krajowych co wskazuje, że doktorantka dobrze zaznajomiła się z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi opracowywanego zagadnienia.

Praca zakończona została ośmioma wnioskami. Uważam, że liczba ta powinna zostać ograniczona do trzech zawartych w głównych celach pracy. Wniosek siódmy i ósmy przedstawiony przez doktorantkę nie wynika z założonego celu pracy i uważam, że powinny być pominięte. Uzyskane wyniki są interesujące i powinny być dalej analizowane w przyszłości.

Przedstawiona do recenzji rozprawa w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2013 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2016 poz.882 z późn. Zmianami).

Biorąc powyższe pod uwagę mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Iwony Rościszewskiej – Żukowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Katedry Neurologicznej  
Centralnego Szpitala Klinicznego MON  
Wojskowego Instytutu Medycznego



prof. dr hab. n. med. Adam STĘPIEŃ