

Prof. dr hab. n. med.

Warszawa 06.06.2016

Maria Barcikowska

Zespół Kliniczno-Badawczy

Chorób Zwyrodnieniowych CUN

IMDiK PAN

im. Mirosława Mossakowskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Waliszewskiej-Prosól pt "Czynność bioelektryczna mózgowia oceniana za pomocą wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych u pacjentów z chorobą Hashimoto"

Choroba Hashimoto jest najczęstszym zapaleniem tarczycy i jest najważniejszą przyczyną pierwotnej niedoczynności gruczołu tarczowego w populacji osób (głównie kobiet- 20 razy częściej niż u mężczyzn) w podeszłym wieku. Rozpoznawana jest głównie przez endokrynologów, ale w ostatnim okresie często staje się wyzwaniem dla neurologów. Należy do chorób autoimmunologicznych, która w fazie encefalopatii należy do grupy tzw. Encefalopatii sterydozależnych (SREAT). U osób dotkniętych chorobą Hashimoto mogą pojawić się trudności z zapamiętywaniem i skupieniem uwagi, nadmierna drażliwość, zwolnienie toku myślenia, zaburzenia snu, lęk, obniżenie nastroju, stany depresyjne. Niekiedy u chorych stwierdza się miopatię lub polineuropatię, nieźorność. Przyczyna wymienionych dolegliwości i objawów nie została dotąd w pełni wyjaśniona. Nadal są prowadzone badania nad patomechanizmem ich powstawania. Poszukiwane są również metody, które u chorych z chorobą Hashimoto mogłyby w precyzyjny i nieinwazyjny sposób określić stan układu nerwowego. Ocena neurofizjologiczna choroby najczęściej oparta jest o badanie EEG. Badanie potencjałów wywołanych jest wykonywane jest w diagnostyce choroby Hashimoto bardzo rzadko jak sądzę chociaż metoda ta należy do czułych technik, pozwalających ocenić czynność bioelektryczną mózgowia przydatnych w przypadkach, kiedy objawy kliniczne są niewielkie lub nieobecne.

Tym samym temat rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Waliszewskiej-Prosól jest nowatorski i może być ważny w praktyce.

Cel pracy

W piśmiennictwie są tylko nieliczne nieliczne prace oceniających czynność bioelektryczną mózgowia za pomocą wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych u pacjentów z chorobą Hashimoto

Celem pracy lek. med. Marty Waliszewskiej-Prosól była próba odpowiedzi na następujące pytania:

- 1) czy u chorych na chorobę Hashimoto występują zmiany czynności bioelektrycznej mózgowia, które można stwierdzić oceniając wzrokowe oraz słuchowe pniowe potencjały wywołane?
- 2) czy istnieje zależność między parametrami wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych a stężeniem hormonów tarczycy, mianem przeciwciał

przeciw antygenom tarczycowym, czasem trwania choroby Hashimoto, stanem neurologicznym chorych oraz stosowanym leczeniem?

- 3) czy w przebiegu choroby Hashimoto istnieje zależność między parametrami wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych a zmianami w badaniach obrazowych mózgowia?
- 4) czy analiza zmian parametrów wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych może być przydatna do monitorowania przebiegu i oceny stopnia zaawansowania choroby Hashimoto?

Materiał i metody

Badaniem objęto 100 chorych na chorobę Hashimoto (92 kobiety, 8 mężczyzn) w wieku od 20 do 68 lat (średnio 46,9 lat). Wszyscy chorzy spełniali kryteria rozpoznania choroby Hashimoto, nie cierpieli na inne schorzenia mogące wpływać na czynność bioelektryczną mózgowia, nie mieli uszkodzonego receptora wzrokowego i słuchowego ani objawów ośrodkowego deficytu neurologicznego, ponadto wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu. Grupę kontrolną stanowiło 50 zdrowych ochotników (44 kobiety oraz 6 mężczyzn) odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku (średnia wieku 46,3 lat). W grupie chorych przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne, oznaczono stężenie hormonów tarczycy oraz miano przeciwciał przeciwtarczycowych, wykonano badanie obrazowe głowy (TK lub MRI) oraz badanie wzrokowych (VEP) i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych (BAEP).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 9.0 PL.

Metody statystyczne wybrane przez autorkę wydają się być właściwe i w pełni wystarczające w celu udowodnienia hipotez jakie stawia doktorantka.

Praca liczy 121 stron i składa się z pracy „właściwej”, streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografii, głównie angielskojęzycznej, ale nie tylko, liczącej 304 pozycji. Wyniki zilustrowano 21 tabelami i 28 rycinami. dokumentacja jest przejrzysta

We wstępie autorka przytacza wyniki dotychczasowych badań prowadzonych głównie na świecie, a dotyczących opracowywanego przez nią zagadnienia. Jest to rzetelnie zrobiony fragment pracy, który stanowi istotną podstawę i jasno deklaruje motywacje, dla których doktorantka podjęła właśnie taki temat swojej pracy. Jak powiedziałam jest to przegląd interesujący i jest wyczerpującym zbiorem prac, które mogą być następnie dyskutowane z wynikami retrospektywnych analiz autorki.

Część poświęcona omówieniu wyników, jest przedstawiona jasno i lapidarnie przy pomocy tabel i rycin, które są przejrzyste i ilustrują dobrze przedstawiane tezy.

Chorzy na chorobę Hashimoto zgłaszali liczne dolegliwości subiektywne, najczęściej uczucie stałego zmęczenia, gorszą tolerancję wysiłku fizycznego, zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi, obniżenie nastroju i uczucie lęku oraz zawroty głowy. U 45% chorych stwierdzono niewielkie objawy polineuropatii lub uszkodzenia mięśni, u 31% - cechy wzmożonej pobudliwości neurovegetatywnej. W badaniach MR głowy u 20% chorych wykazano zmiany o charakterze *vasculitis*, u 62% zaburzenia składu metabolicznego mózgu.

Nieprawidłowe VEP i BAEP zarejestrowano łącznie u 34% chorych. W grupie chorych średnie latencje P100 i N145 VEP oraz średnia latencja względna P100 były istotnie dłuższe a średnia amplituda P100/N145 była znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej. U chorych z chorobą Hashimoto stwierdzono również znamienne dłuższe średnie latencje składowej V, średnie interlatencje III-V i I-V BAEP oraz znamienne niższe średnie amplitudy fal I i V.

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy średnimi wartościami parametrów VEP a poziomem TSH, wolnych hormonów tarczycy (fT3, fT4), przeciwciał przeciw-tarczycowych (anty-TG i anty-TPO) oraz dawką stosowanej L-tyroksyny. W grupie chorych zaobserwowano zależność pomiędzy poziomem TSH a interlatencją III-V BAEP. Wykazano, że liczba nieprawidłowych VEP i BAEP zależała od dawki stosowanej lewotyroksyny. Liczba nieprawidłowych VEP i BAEP była najwyższa u osób nieleczonych i zmniejszała się wraz ze wzrostem dawki stosowanej lewotyroksyny.

Dyskusja jest przeprowadzona konsekwentnie i logicznie i zakończona w pełni uprawnionymi wnioskami, które jednoznacznie odpowiadają na postawione przez doktorantkę pytania naukowe. Świadczy o dużej znajomości tematu i możliwości krytycznej oceny nielicznych w tym temacie, cytowanych prac.

Wnioski

1. Wśród chorych na chorobę Hashimoto, u których nie stwierdza się objawów ośrodkowego deficytu neurologicznego, w 1/3 przypadków występują zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia w postaci nieprawidłowych wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych. Zaburzenia te mogą być również obecne u chorych, u których badania MR i MR ze spektroskopią mózgowia nie wykazują zmian.
2. Zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia w przebiegu choroby Hashimoto częściej występują u mężczyzn oraz u osób, u których stwierdza się zmiany metaboliczne mózgu, zapalenie naczyń mózgowych, objawy polineuropatii lub miopatii, a także u chorych zgłaszających nieswoiste objawy wzrokowe, zaburzenia snu, zmęczenie i lęk.
3. Nieprawidłowe parametry wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych w przebiegu choroby Hashimoto nie są związane ze zmianami stężeń tyroksyny i trójiodotyroniny, ani ze zwiększonym mianem przeciwciał przeciw-tarczycowych, natomiast wzrost stężenia TSH koreluje z wydłużeniem latencji słuchowych pniowych potencjałów wywołanych.
4. Zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia w przebiegu choroby Hashimoto mogą być związane z toczącym się procesem autoimmunizacyjnym.
5. Zwiększona amplituda wzrokowych potencjałów wywołanych w przebiegu choroby Hashimoto może świadczyć o wzmożonej aktywności kory mózgowej, zwłaszcza u chorych ze zmianami metabolicznymi mózgu, procesem zapalnym naczyń mózgowych, objawami miopatii, cechami wzmożonej pobudliwości neurovegetatywnej, zaburzeniami snu i uczuciem lęku.
6. Choroba Hashimoto niekorzystnie wpływa na fizjologiczny proces starzenia się mózgu, na co wskazują postępujące z wiekiem, większe niż u osób zdrowych zmiany parametrów potencjałów wywołanych.
7. Prawidłowe leczenie choroby Hashimoto korzystnie wpływa na czynność bioelektryczną mózgowia, o czym świadczy rzadsze występowanie nieprawidłowych potencjałów wywołanych u chorych przyjmujących optymalne dawki leku hormonalnego.
8. Badanie wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych może być przydatną metodą oceny czynności bioelektrycznej ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu choroby Hashimoto.

Wnioski postawione przez autorkę są uprawnione i być może będą mogły służyć ocenie praktycznej pacjentów w przyszłości. Udowodnienie przez autorkę, że badanie potencjałów wywołanych słuchowych i wzrokowych aż w jednej trzeciej przypadków jest

najczulszym badaniem pozwalającym na wczesne rozpoznanie choroby Hashimoto jest wnioskiem bardzo istotnym i ważnym. Drugim ważnym spostrzeżeniem jest sugestia, że zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia wydają się być związane z toczącym się procesem autoimmunizacyjnym. Wyjątkowo ważne w praktyce jest udowodnienie przez autorkę, że prawidłowe leczenie choroby Hashimoto korzystnie wpływa na czynność bioelektryczną mózgowia, o czym świadczy rzadsze występowanie nieprawidłowych potencjałów wywołanych u chorych przyjmujących optymalne dawki leku hormonalnego.

Przedstawiona mi do oceny praca jest napisana bardzo dobrym językiem i ma zachowany, logiczny tok rozumowania. Znalazłam nieliczne błędy literowe.

Rozprawę doktorską lek. med. Marty Waliszewskiej-Prosół pt "Czynność bioelektryczna mózgowia oceniana za pomocą wzrokowych i słuchowych pniowych potencjałów wywołanych u pacjentów z chorobą Hashimoto" oceniam bardzo dobrze, jest to oryginalna praca o istotnej przydatności klinicznej, stanowi samodzielny dorobek naukowy, spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu prośbę o dopuszczenie lek. med. Marty Waliszewskiej-Prosół do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Barcikowska

