

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

Warszawa dn.20.11.2022 r.

OCENA

Rozprawy doktorskiej
Mgr Magdaleny Kobus
na wniosek
Komisji ds. Stopni Naukowych
Uniwersytetu Łódzkiego

Migrena jest najczęstszą chorobą układu nerwowego. Aktualne dane epidemiologiczne ujawniają, że jest to trzecia najczęstsza choroba na świecie dotykająca blisko miliarda ludzi. Pozostaje także chorobą o silnym oddziaływaniu na życie człowieka. Ponad połowa chorych w czasie bólu głowy ma trudności w koncentracji uwagi, wielu z nich opuszcza pracę zawodową i nie uczestniczy w życiu społecznym i towarzyskim, a u 20% współwystępują zaburzenia emocjonalne i depresyjne. Pomimo intensywnych badań etiologia i patogenezą migreny pozostaje niewyjaśniona. Dowiedziono jednak udziału czynników genetycznych i środowiskowych w jej powstawaniu. W rozwoju migreny nie mniej istotne wydają się także czynniki prenatalne. Niekorzystne warunki środowiska wewnątrzmacicznego mogą skutkować predyspozycją do chorób, które mogą wystąpić we wczesnej ontogenezie. W piśmiennictwie światowym pojawiają się publikacje dotyczące czynników prenatalnych mogących mieć wpływ na ujawnienie się migreny w życiu dorosłym. Jak dotychczas są to doniesienia nieliczne. Zatem podjęcie przez doktorantkę tego tematu jest niezwykle interesujące i ważne z naukowego i poznawczego punktu widzenia.

Celem pracy mgr Magdaleny Kobus było poznanie związku między występowaniem migreny, a wybranymi czynnikami jakości środowiska

wewnątrzmacicznego, markerem przebiegu rozwoju prenatalnego jakim jest wskaźnik 2D:4D oraz fenotypem pigmentacyjnym skóry.

Na rozprawę doktorską składają się trzy publikacje naukowe. Dwie prace oryginalne opublikowane w renomowanych czasopismach międzynarodowych o łącznej punktacji MEiN 200 punktów i wskaźniku IF – 11,921 (IF pierwszej publikacji 8.588 oraz 3.333 drugiej publikacji). Dodatkowo w skład rozprawy dołączona jest publikacja pogładowa przyjęta do recenzji w czasopiśmie BMC Pregnancy & Childbirth o punktacji 100 MNiE oraz wskaźniku IF- 3.105.

Na przeprowadzenie badań doktorantka uzyskała zgodę Komisji ds. bioetyki badań klinicznych Uniwersytetu Łódzkiego. Badania przeprowadzono na grupie pacjentów Kliniki Neurologii, Udaru Mózgu i Neurorehabilitacji Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Badaniem objęto grupę 262 osób w latach 2019 – 2020, w tym u 151 grupy zasadniczej i 111 osób dorosłych stanowiących grupę porównawczą. Były to badania kwestionariuszowe poszerzone o część pomiarową, uwzględniającą pomiar wskaźnika palcowego 2D:4D prawej i lewej dłoni oraz pomiaru poziomu pigmentacji skóry – wskaźnik melaniny, wskaźnik rumienia, skale CIELab i RGB zmierzono za pomocą dermospektrometru DSM II. Przy czym pomiarów dokonywano trzykrotnie po wewnętrznej stronie każdego ramienia.

Analiza statystyczna wyników została dokonana za pomocą programu STATISTICA 13,0. Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone w arkuszach kalkulacyjnych.

W pracy „The impact of exposure to tobacco smoking in foetal life on migraine: a case control study” zamieszczonej w BMC Pregnancy & Childbirth doktorantka wykazała, że występowanie migreny było istotnie związane z paleniem tytoniu przez matkę w ciąży i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku migreny.

W kolejnej pracy „Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraines in adults” opublikowanej w The Journal of headache and Pain” doktorantka wykazała, że kobiety cierpiące na migrenę miały niższą wartość wskaźnika 2D:4D niż osoby z grupy kontrolnej. Odwrotną sytuację odnotowano u mężczyzn. Mężczyźni cierpiący na migrenę mieli wyższą wartość wskaźnika 2D:4D niż osoby z grupy kontrolnej, co sugeruje, że mężczyźni w życiu płodowym byli ekspozowani na wyższy poziom estrogenów.

W kolejnej pracy – „Risk of migraine in Europeans with low melanin levels – a population based control study” zamieszczoną w Brain Sciences doktorantka wykazała, że osoby o niskim poziomie melaniny miały ponad trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia migreny. Kobiety cierpiące na migrenę miały niższy wskaźnik rumienia.

Badania przeprowadzone przez doktorantkę dowiodły, że na występowanie migreny w życiu dorosłym mają wpływ warunki życia prenatalnego i dotyczy to palenia papierosów przez matkę w czasie ciąży. Skłonność do migreny w życiu dorosłym związana jest z ekspozycją na testosteron i estrogen w życiu dorosłym. Zwiększona prenatalna ekspozycja na testosteron była związana z występowaniem migreny u kobiet w życiu dorosłym, podczas gdy u mężczyzn występuje zależność odwrotna – zwiększona ekspozycja na estrogeny jest związana z występowaniem migreny w życiu dorosłym. Dodatkowo doktorantka wykazała, że w populacji polskiej ryzyko wystąpienia migreny związane jest z obecnością jaśniejszego fenotypu pigmentacyjnego skóry.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska oparta na zestawie trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych i renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Opracowana dotyczy mało zbadanych i poznanych mechanizmów w etiopatogenezie migreny i co zasługuje na podkreślenie są unikatowymi badaniami w skali światowej.

Praca do recenzji poza omówionymi publikacjami zawiera wstęp dotyczący aktualnego stanu badań nad migreną, jej rozpowszechnienia i klasyfikacji. Wnioski z przeprowadzonych badań są prawidłowo wyciągnięte.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa wykonana została na stosunkowo dużej liczbie badanych. Umiejętnie wyciągnięte wnioski z badań wskazują, że doktorantka prawidłowo posługuje się warsztatem naukowym.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora przez ustawę *Prawo o szkolnictwie wyższym i*

nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) (oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej) z dnia u o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Podsumowując pozytywnie oceniam rozprawę doktorską magister Magdaleny Kobus i przedstawiam do dalszych postępowań przed Komisją ds. Stopni Naukowych Uniwersytetu Łódzkiego.

Kierownik Kliniki Neurologicznej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego


prof. dr hab. n. med. Adam STĘPIEŃ