



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

Warszawa, 20.06.2019

Dr hab. n.med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii II WL

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ocena rozprawy doktorskiej lek. **Michała Modestowicza**

ze studium doktoranckiego Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im.
Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

pt. „ *Przeźnaczność glutaminergiczne w migrenie*”

w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Rozprawa lek. Michała Modestowicza omawia ważne z patofizjologicznego, a w konsekwencjach – z klinicznego i potencjalnie terapeutycznego – punktu widzenia zagadnienie mechanizmów powodujących chorobę jaką jest migrena. Doktorant skoncentrował swoje badanie na jednym ze szlaków neurotransmitterowych – szlaku glutaminergicznym – mogącym ulegać dysfunkcji w migrenie. Zaburzenia te autor rozważa w aspekcie aktywności układu glutaminergicznego w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (autor używa anglojęzycznego skrótu - PBMC), które przyjmuje za model neuralny dysfunkcji w migrenie – nie tylko w okresie napadowym, ale także w okresie międzypadowym.

ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
tel. (22) 569 02 39
e-mail: neurologia2wl@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

Jako cel pracy doktorant przyjął analizę produkcji glutaminianu (poprzez pomiar aktywności glutaminazy i jej ekspresji), degradacji glutaminianu (poprzez pomiar aktywności dehydrogenazy oraz dekarboksylazy glutaminianowej) oraz ekspresji glutaminianu w PBMC. Dodatkowo za cel przyjął analizę stężenia receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA-R) w surowicy. Badania wykonał u pacjentów z migreną oraz w grupie kontrolnej składającej się z osób chorujących na ból głowy typu napięciowego oraz osób bez bólów głowy – porównał uzyskane wyniki w tych grupach. Słusznie założył w celach pracy konieczność porównania w/w aktywności z parametrami klinimetrycznymi rutynowo stosowanymi w ocenie ciężkości i nasilenia dolegliwości w migrenie (HIT-6 oraz MIDAS). Doktorant postawił cele jasno oraz precyzyjnie i w toku dalszej pracy starał się je zrealizować, jednak wnioski przytoczone w końcowej części pracy nie do końca je odzwierciedlają. Autor wnioskuję, że aktywność dehydrogenazy glutaminianowej w PBMC jest mniejsza u migreników w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, graniczna w stosunku do grupy kontrolnej chorującej na ból głowy typu napięciowego, dekarboksylazy – oscyluje w kierunku zwiększonej aktywności w grupie migreników w porównaniu do grupy z bólem głowy typu napięciowego, stwierdza korelację aktywności dehydrogenazy i dekarboksylazy z większym nasileniem choroby wykazaną w testach HIT-6 i MIDAS jednak nie odnosi się we wnioskach do wyników stężenia NMDA-R, których to receptorów analizę założył w celach. Rozumiem, że brak wniosku dotyczącego NMDA-R związany jest z brakiem istotności statystycznej tych analiz, co doktorant zawarł w odpowiednich tabelach.

Metodyka badania - przygotowanie materiału, analizy biochemiczne (badania immunoenzymatyczne, kolorymetryczne, spektrofotometryczne), zastosowane skale HIT-6 i MIDAS - oraz opracowanie statystyczne i porównawcze badań nie budzą wątpliwości, jednak prezentacja w tabelach zawierających bardzo wiele danych jest nieco skomplikowana i przed publikacją należałoby przedstawić wyniki przejrzysiej – ryciny pokazujące istotność statystyczną analiz bardzo dobrze to obrazują i ułatwiają interpretacje czytelnikowi.

Autor nie podaje w jaki sposób dobierał pacjentów do badanych grup – czas badania jest długi, prawie dwuletni, tym bardziej dużym zastrzeżeniem do pracy jest liczebność grupy badanej – jedynie 59 osób, w tym jedynie 31 pacjentów z migreną, a w grupie kontrolnej



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

podzielonej na dwie podgrupy - 28, w tym 16 pacjentów z bólem głowy typu napięciowego. Tak mała liczebność grup budzi wątpliwości co do opracowania statystycznych wyników – zakładam, że jest to wstępny etap pracy badawczej doktoranta, który powiększy znacznie grupy poddawane analizie – byłoby to z olbrzymią korzyścią dla dalszego (jak dotychczas niejasnego) poznania mechanizmów (szczególnie w zakresie szlaków biochemicznych, neurotransmiterowych – pobudzających i hamujących) prowadzących do powstania choroby i dalszych implikacji klinicznych.

Autor nie podaje rozróżnienia na typy migreny, a taki podział mógłby wnieść nowe dane do analizy, tym bardziej, że są dostępne dane literaturowe mówiące o różnicach aktywności różnych szlaków w migrenie bez aury i w migrenie z aurą. Wątpliwości budzi także rozkład płci w grupach badanych – w grupie pacjentów z migreną jest tylko jeden mężczyzna (3%), a w kontrolnej – jedynie 6-ciu (21%), dodatkowo nie wiadomo, czy zaliczeni są do grupy chorych z bólem głowy typu napięciowego czy grupy kontrolnej bez bólu głowy. Znacznie lepiej byłoby zachować grupy czysto żeńskie lub powiększyć grupy o mężczyzn, tak aby rozkład płci był porównywalny.

Omówienie wyników (poza bardzo dobrze i wyczerpująco napisanym wstępem mogącym stanowić odrębną monografię) jest najmocniejszą częścią pracy – autor precyzyjnie podsumowuje uzyskane wyniki, zestawia z danymi z literatury oraz komentuje rozważając możliwe podłoże patogenetyczne samoistnych, w tym przede wszystkim migreny, bólów głowy. Omówienie jest bardzo ciekawie i nowatorsko napisane, choć może niektóre stwierdzenia są zbyt zdecydowane i daleko idące. Sformułowanie „otrzymane wyniki potwierdzają ...” należałoby zastąpić raczej określeniem „mogą potwierdzać ...”, lub „sugerują...”.

Piśmiennictwo autor systematyzuje według własnego pomysłu nie stosując znanych wzorów (np. rozpoczyna od pierwszej litery imienia autora, używa cudzysłowu, różnej czcionki, używa skrótów pp, no itd....) niemniej nie jest to błąd i pokazuje pewną innowacyjność autora w tworzeniu dysertacji w typowym schemacie (który obejmuje: Wstęp poprzedzony Wykazem skrótów i Spisem treści, Cel pracy, Pacjenci i metody, Wyniki, Omówienie wyników, Wnioski, Streszczenia i słowa kluczowe oraz Bibliografię) nieco



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski



odbiegającym od najczęściej prezentowanych. Kilka pozycji piśmiennictwa zawiera nieścisłości, szczególnie w prezentacji autorów np. w niektórych pozycjach autor przytacza wszystkich, w niektórych jednego lub kilku z dopiskiem „et al.” lub „i wsp.” – wymaga to przed oddaniem do publikacji zdecydowanego ujednoclenia. Poza tym pierwsza pozycja piśmiennictwa pochodzi z 2019 roku, nie z 2018 jak napisał autor. Pozycja [30] pochodzi z innego pisma, niż autor przytacza, tak jak [31] z innego numeru. W tekście - pisanym bardzo oryginalnie i nieco literacko - wkradło się kilka błędów literowych (np. CADASIL zamiast CARASIL w rozwinięciu skrótu w Wykazie skrótów stosowanych w pracy), nie umniejszających, jednak, wartości pracy.

Powyższe uwagi przytaczam z obowiązku recenzenta, nie umniejszają one pozytywnej oceny pracy przedstawionej mi do recenzji i należy podkreślić, że badania lek. Michała Modestowicza stanowią ważny głos w dyskusji na temat udziału i roli glutaminianu oraz enzymów zaangażowanych w jego metabolizm u pacjentów z migreną, gdyż zmniejszona aktywność dehydrogenazy glutaminianowej może prowadzić do zmniejszenia rozpadu glutaminianu i zjawiska ekscytotoksyczności a zwiększona aktywność dekarboksylazy glutaminianu może mieć znaczenie protekcyjne, co z kolei sugeruje implikacje kliniczne i terapeutyczne.

Podsumowując uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Michała Modestowicza do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Z poważaniem

Izabela Domitrz

Wronawa, 20. 06 2019