

Recenzja dorobku naukowego i zawodowego

Recenzja dorobku dr n. med. Magdaleny Nowaczewskiej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycyny i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medycyny.

Recenzji dokonano na podstawie przedstawionej dokumentacji:

- wniosek z dnia 26.09.2022
- Formularz danych wnioskodawcy
- Autoreferat dr n. med. Magdaleny Nowaczewskiej
- Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny
- Kopia Dyplomu uzyskania tytułu Doktora Nauk Medycznych
- Wykaz publikacji
- Oświadczenia współautorów
- Pełnotekstowe wersje publikacji wchodzących w skład Osiągnięcia naukowego.

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Magdalena Nowaczewska pracuje obecnie na stanowisku Adiunkta w Klinice Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Kandydatka w 1999r. uzyskała dyplom lekarza Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. W latach 1999-2004 r. była uczestniczką studiów doktoranckich w Klinice Neurologii CM w Bydgoszczy, gdzie równolegle odbywała szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie neurologii. Zainteresowania praktyczne oraz naukowe dr Nowaczewskiej skupione były od początku na neurosonologii, co w 2005r. zaowocowało uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na Wydziale Lekarskim, UMK w Toruniu.

Tematem rozprawy doktorskiej była ocena wpływu mannitolu na przepływ w tętnicach środkowych mózgu u pacjentów z udarem mózgu. W 2007r. Dr Nowaczewska uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie neurologia i do 2019r. pracowała w Klinice Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy. W 2018r. ukończyła studia podyplomowe w zakresie Medycyny Bólu na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Od 2004 roku była zatrudniona na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego w Klinice Neurologii CM w Bydgoszczy, UMK w Toruniu, następnie od 2014 do 2019r na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w tej samej klinice. Równocześnie z pracą kliniczną zajmowała się pracą dydaktyczną: prowadziła zajęcia z neurologii dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz wydziału anglojęzycznego.

Dorobek naukowy

Dr n. med. Magdalena Nowaczewska jest autorką 36 publikacji naukowych w recenzowanych czasopismach; z czego 14 prac to prace oryginalne (w tym 5 prac stanowiących podstawę cyklu habilitacyjnego), 14 - prace poglądowe, 1 opis przypadku, a 7 to fragmenty monografii. W 20 pracach jest pierwszą autorką, w 4 pracach jest drugą autorką, a w 5 pracach ostatnią autorką. Sumaryczna punktacja za jej prace oryginalne, publikacje poglądowe, opisy przypadków oraz rozdziały w podręczniku wynosi IF = 94.972, MNiSW= 2 637 pkt. Aktualna liczba cytowań wynosi 138 wg Scopus, 116 wg Web of Science, a indeks Hirscha 8 (wg Scopus) i 7 (Web of Science Core Collection).

Dr Nowaczewska posiada bogaty i spójny dorobek naukowy przede wszystkim z zakresu bólów głowy, szczególnie migreny oraz zagadnień z obszaru chorób naczyniowych mózgu. Opublikowane prace z zakresu bólów to razem 12 prac o łącznej punktacji IF = 35,864, MNiSW 1110 pkt.

W postępowaniu przedstawiono do recenzji Osiągnięcie pt." „Badanie mechanizmów powstawania bólu oraz rokowanie co do skuteczności leczenia na podstawie zmian mózgowego przepływu krwi w wybranych pierwotnych i wtórnych bólach głowy”.

Na Osiągnięcie naukowe składa się 4 prac oryginalnych i 1 poglądowej opublikowanych w recenzowanych czasopismach. Kandydatka jest pierwszą autorką we wszystkich pracach.

łączny IF publikacji wchodzących w skład Osiągnięcia wynosi 20,264, natomiast punktacja MNiSW=510.

1. Nowaczewska Magdalena, Książkiewicz Barbara: Cerebral blood flow characteristics in patients with post-lumbar puncture headache, *Journal of Neurology*, 2012, vol. 259, nr 4, s.665-669. IF: 3,578, MNiSW: 30.00
2. Nowaczewska Magdalena, Kukulska-Pawluczuk Beata, Kaźmierczak Henryk, Pawlak-Osińska Katarzyna: Post-lumbar puncture headache - does hydration before puncture prevent headache and affect cerebral blood flow? *Journal of Clinical Medicine*, 2019, vol. 8, nr 10, s.1-8. IF: 4.242, MNiSW: 140.00
3. Nowaczewska Magdalena, Kaźmierczak Henryk: Cerebral blood flow in low intracranial pressure headaches: what is known?, *Brain Sciences*, 2020, vol. 10, nr 1, s.2, 1-9. IF: 3.394, MNiSW: 100.00
4. Nowaczewska Magdalena, Straburzyński Marcin, Meder Grzegorz, Kaźmierczak Wojciech: Changes in cerebral blood flow after erenumab treatment in good and non-responders : a pilot study of migraine patients. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, nr 11, s.1-10;. IF: 4.964, MNiSW: 140.00
5. Nowaczewska Magdalena, Straburzyński Marcin, Waliszewska-Prosół Marta, Meder Grzegorz, Janiak-Kiszka Joanna, Kaźmierczak Wojciech : Cerebral blood flow and other predictors of responsiveness to erenumab and fremanezumab in migraine - a real life study. *Front. Neurol.* 2022 : Vol. 13, s. 1-7. IF 4,086, MNiSW: 100.00

Kandydatka sformułowała następująco cel swoich badań: wykorzystanie parametrów mózgowego przepływu krwi ocenianego przy użyciu TCD do przewidywania występowania popunkcyjnego bólu głowy lub do rokowania odnośnie skuteczności leczenia migreny przeciwciałami monoklonalnymi hamującymi efekt białka CGRP wydzielanego w przebiegu ataków bólu migrenowego.

Publikacja nr 1:

“Cerebral blood flow characteristics in patients with post-lumbar puncture headache“

W pracy oceniono przepływ mózgowy krwi (CBF) za pomocą TCD przed i po wykonaniu diagnostycznej punkcji lędźwiowej. Grupę badaną stanowiło 66 pacjentów, u których wykonywano badanie TCD 24 godziny przed i 24 godziny po punkcji, oceniając prędkość średnią (Vmean), prędkość skurczową (Vmax), oraz wskaźnik Goslinga (PI) obustronnie w tętnicach środkowych mózgu (MCA). U pacjentów, u których wystąpił popunkcyjny ból głowy (32% - 21 pacjentów) wyjściowe wartości Vmean i Vmax w MCA były istotnie wyższe, a PI istotnie niższe w porównaniu do pacjentów bez bólu głowy. Różnica w wartościach PI utrzymywała się w badaniu kontrolnym 24h po punkcji.

U pacjentów bez bólu głowy nie obserwowano istotnych zmian parametrów TCD po punkcji. Wyniki badania wskazują, iż przyczyną popunkcyjnego bólu głowy jest wyciek płynu mózgowo rdzeniowego przez otwór popunkcyjny co pogłębia dotychczasową wiedzę o mechanizmie powstawania popunkcyjnego bólu głowy.

Publikacja nr 2:

“Post-lumbar puncture headache - does hydration before puncture prevent headache and affect cerebral blood flow?“

W pracy dokonano oceny wpływu nawodnienia pacjenta przed punkcją na wzrost przepływu mózgowego w tętnicy środkowej skutkujący podwyższeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego i zmniejszeniem ryzyka popunkcyjnego bólu głowy.

Ogromną zaletą badania był jego prospektywny charakter włączono 99 pacjentów, u których planowano wykonanie punkcji diagnostycznej. Dokonano losowej kwalifikacji do do grupy z nawodnieniem (1000 ml 0.9% NaCl dożylnie + minimum 1500 ml nawodnienie doustne w ciągu 24 h przez punkcją) lub bez nawodnienia. Badanie TCD wykonywano bezpośrednio przed i 24h po punkcji. Okazało się, iż odsetek pacjentów z popunkcyjnym bólem głowy był istotnie niższy w grupie z nawodnieniem (28,2% vs 37,3%, $p < 0.023$). Na podstawie wykorzystanego w obliczeniach modelu regresji logistycznej wykazano ponadto, że do wystąpienia PBG predysponuje młodszy wiek ($p < 0.014$), brak

nawodnienia przed punkcją ($p < 0.007$) i bóle głowy w wywiadzie ($p < 0.036$).

Warto zwrócić uwagę, iż uzyskane wyniki wskazują na prosty sposób ograniczenia powstawania propunkcyjnego bólu głowy, poza zmniejszeniem ryzyka dyskomfortu dla pacjenta pozwolić może na skrócenie czasu trwania hospitalizacji pacjenta.

Publikacja nr 3:

“Cerebral Blood Flow in Low Intracranial Pressure Headaches—What Is Known?”

Jest to praca poglądowa której celem był przegląd aktualnego piśmiennictwa z zakresu zaburzeń przepływu mózgowego w bólach głowy związanych z niedociśnieniem wewnątrzczaszkowym. W opracowaniu uwzględnione zostały również wyniki poprzednich publikacji - praca hab. 1 i 2. Opisane zostały dokładnie mechanizmy autoregulacji mózgowej oraz możliwy wpływ reguły Monroe-Kellego na zachowania przepływu mózgowego podczas spadku ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz dotychczasowe publikacje oceniające przepływ mózgowy podczas niedociśnienia wewnątrzczaszkowego. W pracy tej bardzo dobrze przedstawiony został aktualny stan wiedzy z obszaru opisywanego zagadnienia.

Publikacja nr 4:

“Changes in cerebral blood flow after erenumab treatment in good and non-responders: a pilot study of migraine patients”

W publikacji dokonano oceny wpływu leczenia przeciwciałem monoklonalnym (erenumab) na przepływ mózgowy oceniany w badaniu przezczaszkowym USG (TCD). Celem badania było porównanie zmian przepływu mózgowego w grupie pacjentów, u których leczenie erenumabem było skuteczne z grupą, która nie odpowiedziała na leczenie, tak aby zidentyfikować parametry, które mogłyby być pomocne w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie. Do badania włączono 30 kobiet z migreną, leczonych erenumabem w dawce 70 mg w iniekcji podskórnej raz w miesiącu, wszystkim wykonano badanie TCD oraz ocenę kliniczną przed leczeniem i w 6 lub 7 tygodniu po rozpoczęciu leczenia. Stwierdzono, iż wyjściowe wartości (przed leczeniem) MCA R, VA R

and BA były istotnie niższe w grupie dobrze odpowiadającej na leczenie, w porównaniu z grupą nie odpowiadającą na leczenie. Po leczeniu, wartości Vm w MCA, VA I BA istotnie wzrastały w porównaniu do wartości wyjściowych, ale tylko w grupie dobrze odpowiadającej na leczenie. PI nie zmieniło się podczas leczenia. Stwierdzono istotną negatywną korelację pomiędzy wyjściowymi wartościami Vm w prawych MCA I VA oraz skutecznością leczenia: wraz ze wzrostem Vm szansa na >50% odpowiedź na leczenia malała ($-0.47, p < 0.009$; $-0.37, p < 0.046$). Kandydatka wykazała, iż pacjenci dobrze odpowiadający na leczenie mieli wyjściowo inne parametry TCD w porównaniu z grupą nie odpowiadającą na leczenie, a wartości prędkości korelowały z efektywnością leczenia.

Publikacja nr 5:

“Cerebral blood flow and other predictors of responsiveness to erenumab and fremanezumab in migraine - a real life study”

W kolejnej pracy podjęto próbę oceny przydatności badania TCD do określenia odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi hamującymi aktywność białka CGRP, stosowanymi w terapii migreny. W badaniu włączono pacjentów z migreną, którzy byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi (erenumabem lub fremanezumabem), u których wyjściowo, przed leczeniem wykonano badanie TCD. Należy podkreślić dużą grupę pacjentów włączonych do badania (123 pacjentów). Stworzony model regresji logistycznej oceniający czynniki związane z obecnością $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie wykazał, że dobra odpowiedź na leczenie przeciwciałami była pozytywnie związana z jednostronna lokalizacją bólu (OR: 6.53, 95% CI: 2.01–23.93; $p = 0.003$) i nasileniem bólu w skali HIT-6 (OR: 1.14, 95% CI: 1.01–1.30; $p = 0.036$), natomiast negatywnie związana z prędkością średnią (Vm) w prawej MCA ocenioną w badaniu TCD (OR: 0.96, 95% CI: 0.92–0.99; $p = 0.012$), i brakiem migreny w wywiadzie rodzinnym (OR: 0.40, 95% CI: 0.16–0.95; $p = 0.040$).

Uzyskane wyniki wskazują, iż u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie przeciwciałami, wyjściowe prędkości przepływu w tętnicach mózgowych są niższe niż w

grupie nie odpowiadającej na leczenie co może być pomocne w przewidywaniu skuteczności leczenia.

Warto podkreślić, że publikacje dr Nowaczewskiej są pierwszymi publikacjami oceniającymi skuteczność przeciwciał w leczeniu migreny w polskiej populacji pacjentów, oraz pierwszymi oceniającymi parametry przepływu mózgowego podczas leczenia pacjentów przeciwciałami „real-life”. Elementem nowatorskim prac jest zastosowanie badania TCD w ocenie pacjentów z bólami głowy w sposób dynamiczny – oceniając zmiany parametrów przepływu w czasie, po zastosowaniu leczenia.

Inna aktywność naukowa i dydaktyczna

1. Dr Magdalena Nowaczewska została zaproszona w 2020 roku do współpracy z amerykańską organizacją *The Association of Migraine Disorders i the Migraine Science Collaborative* jako ekspert w zakresie badań nad migreną przedsionkową oraz uczestniczyła jako jedyny przedstawiciel z Polski w opracowaniu międzynarodowych rekomendacji postępowania w tym schorzeniu – zostały one opublikowane w 2021r „*Care Gaps and Recommendations in Vestibular Migraine: An Expert Panel Summit*” w czasopiśmie *Frontiers of Neurology* – większość autorów pochodzi z renomowanych uniwersytetów w USA.
- 2 . Aktualnie Kandydatka realizuje dwa międzynarodowe projekty dotyczące migreny:
 - 1) „Migraine and autoimmune thyroid disease - a multicenter European cross sectional study” - wieloośrodkowe, europejskie badanie obserwacyjne dotyczące współwystępowania migreny z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy. Projekt prowadzony jest w 9 ośrodkach Europejskich (Polska, Włochy, Estonia, Hiszpania) w ramach grupy badawczej *European Headache Federation* (EHF).
 - 2) "Migraine in Poland - a Web-based Cross-sectional Survey" zarejestrowane w bazie *ClinicalTrials.gov* pod numerem: NCT05087420 – wieloośrodkowe badanie populacyjne dotyczące oceny częstości występowania migreny w populacji polskiej oraz jej wpływu na jakość życia.

3. Wieloletnia działalność dydaktyczna - prowadzenie zajęć z przedmiotów klinicznych (neurologia oraz otolaryngologia) dla studentów IV i V roku Wydziału Lekarskiego oraz English Division (seminaria, wykłady) oraz zajęcia dla studentów Inżynierii Biomedycznej.

4. Dr Magdalena Nowaczewska jest autorem rozdziału Przechwytowa ultrasonografia dopplerowska w podręczniku: *Neurologia kliniczna dla lekarzy i studentów medycyny. Pod red. Romana Mazura. Gdańsk: Via Medica, 2005* oraz rozdziału *Przemijająca niepamięć catkowita* w podręczniku *Neurologia kliniczna w praktyce : homeostaza mózgu. R. Mazur, G. Osiński, M. Trzcńska, M. Klimarczyk. Inowrocław : "ASPEKTSPRESS", 2016 s.391-394.p-ISBN: 978-83-930890-2-4.*

5. Prowadzenie wykładów dla lekarzy rezydentów i neurologów o tematyce bólów głowy w ramach ogólnopolskich webinarów edukacyjnych „Akademia Migreny”, a podczas konferencji naukowej „II Interdyscyplinarne Sympozjum Bóle Głowy w Codziennej Praktyce” w Warszawie, 5.12.2019r. wygłosiła praktyczny wykład szkoleniowy pt. Migrena w gabinecie, a nie na uniwersytecie”, aktualnie dostępny dla lekarzy online na portalu Medycyny Praktycznej. W 2022r. przeprowadziła szkolenie dla Lekarzy Rodzinnych z województwa kujawsko-pomorskiego w zakresie rozpoznawania i leczenia migreny pt. „Praktyczne podejście do pacjenta z migreną - jak szybko zdiagnozować i skutecznie leczyć migrenowe bóle głowy.”. Poza tym kilkakrotnie prowadziła warsztaty w ramach Dnia Nauki MEDICALIA organizowanego przez CM UMK.

6. Kandydatka współtworzy i jest członkiem Rady Naukowej portalu internetowego dla pacjentów z migreną www.migrenowcy.pl., którego misją jest zwiększanie świadomości dotyczącej diagnostyki, profilaktyki i terapii bólów głowy, a zwłaszcza migreny. Ponadto Kandydatka brała udział w Kampanii edukacyjnej pt. „Zdrowie kobiety. Zabranie głosu eksperckiego.” - w 2020r w e-wydaniu dziennika Gazety Wyborczej oraz na portalu <https://www.kobieta-zdrowie.pl/> Gazecie Wyborczej ukazał się jej artykuł „Czym jest migrena?”. Kandydatka prowadzi edukacyjne warsztaty dla pacjentów z migreną na temat profilaktyki migreny, diety w migrenie, stylu życia w migrenie, nowoczesnych metod leczenia migreny.

7. Dr Magdalena Nowaczewska jest pierwszym autorem lub współautorem wielu wystąpień na konferencjach krajowych, jak i międzynarodowych: na zjazdach krajowych (łącznie 19) - 12 ustnych, 7 plakatów, na zjazdach międzynarodowych (łącznie 2)- 1 ustne, 1 plakat. Kandydatka współpracuje z redakcjami głównie zagranicznych czasopism medycznych, wykonała łącznie 19 recenzji artykułów oryginalnych i przeglądowych.

Członkostwo towarzystw naukowych:

1. Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN).
2. Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy - od 2022 roku pełni funkcję przewodniczącej komisji skrutacyjnej. Polskiego Towarzystwa Neurosonologicznego. International Headache Society.

Nagrody i wyróżnienia:

Dr Magdalena Nowaczewska otrzymała 6 Nagród Rektora CM UMK za wysokopunktowane publikacje naukowe oraz nagrodę zespołową Rektora CM UMK II st. za publikacje w roku 2021.

Wnioski końcowe

Osiągnięcie naukowe jak i pozostały dorobek naukowo-badawczy dr n. med. Magdaleny Nowaczewskiej, wraz z zaangażowaniem w działalność dydaktyczną i popularyzująca naukę spełniają kryteria osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a w konsekwencji spełnia wymogi stawiane kandydatom określone w art. 219, ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478). Wnoszę zatem o nadanie dr n. med. Magdalenie Nowaczewskiej stopnia doktora habilitowanego.



