



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	10-01-2024
L. dz. RN-BW/	64

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Lekarski
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Katedra Psychiatrii
20-439 Lublin ul. Głuska 1
tel. 81 748 73 07; e-mail: 1.klinika.psychiatrii@umlub.pl

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Hanna Karakuła-Juchnowicz
Kierownik
I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin
Tel. 81-748 73 07
e-mail: hannakarakulajuchnowicz@umlub.pl

Lublin, 24.12.2023

Didi:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
Halwa
prof. dr hab. Agnieszka Halosińska

Recenzja
rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lek. Agaty Mikołajków

pt. "Wpływ czynników biologicznych: witaminy D, prolaktyny, oksytocyny oraz hormonów tarczycy na występowanie objawów lękowych w ciąży i kształtowanie się więzi z dzieckiem"

Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym
dr hab. n. med. Patryka Piotrowskiego
w Katedrze Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przedstawioną rozprawę oceniłam zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.), a także zgodnie z uchwałą nr 1064/X/2023 Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 31.10.2023 roku, powołującej mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lek. Agaty Mikołajków.

1. Ocena wyboru tematu

Zaburzenia lękowe doświadczane w czasie ciąży stanowią niezwykle istotny, choć niedoceniany problem kliniczny, skutkujący zwiększonym ryzykiem z powikłań porodowych, ryzykiem przedwczesnego porodu, niską masą urodzeniową noworodków, a w okresie późniejszym- pojawieniem się problemów rozwojowych, zaburzeń neuropsychiatrycznych. Koszty wynikające z konsekwencji nierozpoznanego i nieleczzonego lęku prenatalnego są wysokie, a wczesna diagnoza i leczenie są kluczowe dla zdrowia kobiety w ciąży i jej dziecka. Posiadanie wiedzy o lęku związanym z ciążą u lekarzy rodzinnych i ginekologów-położników, którzy odpowiedzialni się w przeważającej mierze za opiekę nad kobietami spodziewającymi się dziecka oraz narzędzi przesiewowych do jego diagnozowania, wydają się niezwykle istotnym elementem systemu ochrony zdrowia. Wybuch pandemii COVID-19

Halwa

był czynnikiem, który dodatkowo nasilił lub w niektórych przypadkach był czynnikiem wyzwalającym rozwój zaburzeń lękowych także u kobiet w ciąży.

Podjęty przez lek. Agatę Mikołajków temat wpisuje się w nurt badań nad zarysowaną powyżej problematyką. Doktorantka postanowiła w sposób rozległy zbadać i przeanalizować wiele zmiennych związanych z występowaniem objawów lękowych w ciąży, w tym wpływ wybranych czynników biologicznych (tj. witaminy D, prolaktyny, oksytocyny oraz hormonów tarczycy) na występowanie zaburzeń lękowych w ciąży i kształtowanie się więzi z dzieckiem.

Wybór tematu uznaję za interesujący, aktualny, trafny i klinicznie wysoce uzasadniony aktualnym stanem wiedzy i potrzebami praktyki.

2. Ocena formalno-redakcyjna

Dysertacja przedstawia wyniki badań ujęte w cyklu pięciu oryginalnych prac pełnotekstowych, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Liczy ona 37 stron i zawiera: wstęp (poprzedzony wykazem publikacji wchodzących w skład rozprawy oraz wykazem skrótów, a także streszczeniami w języku polskim i angielskim), część metodologiczną, wyniki i wnioski z badań oraz bibliografię. Do rozprawy dołączono również artykuły stanowiące jej podstawę oraz szereg załączników: zgodę Komisji Bioetycznej na realizację projektu, oświadczenia dr hab. n. med. Tomasza Fuchsa o jego udziale w artykułach, notę biograficzną Doktorantki oraz wykaz jej dotychczasowych osiągnięć naukowych.

Wstęp wprowadza w problematykę rozprawy. W oparciu o dostępną literaturę przedmiotu Autorka odnosi się do neurobiologicznych mechanizmów lęku, a następnie kolejno do oksytocyny, prolaktyny, witaminy D oraz hormonów tarczycy jako czynników biologicznych mogących przyczyniać się do zaburzeń lękowych w ciąży.

W rozdziałach metodologicznych – *Założenia i cel pracy* oraz *Material i metody pracy* zawarto cele rozprawy, etapy przeprowadzonych badań, opis uczestniczek, zastosowane narzędzia (w tym: metryczka socjodemograficzna, dwa kwestionariusze autorskie i narzędzia psychometryczne) oraz analizy statystyczne

Rozdział *Wyniki i wnioski* przedstawia i omawia najistotniejsze rezultaty badań z kolejnych prac będących podstawą dysertacji, a w części końcowej wskazuje ograniczenia metodologiczne, które potencjalnie mogły wpłynąć na uzyskane wyniki i ich ostateczną interpretację.

Literatura użyta do omówienia problematyki przedstawionej w rozprawie składa się łącznie z 58 pozycji, niemal w całości anglojęzycznych, 34 opublikowanych od 2012 roku. Piśmiennictwo zostało dobrane prawidłowo, ze znajomością prezentowanego zagadnienia, choć zostało umieszczone nie w końcowym rozdziale dysertacji, a rozdzielone i przyporządkowane poszczególnym podrozdziałom.

W skład pracy wchodzi 5 publikacji pod wspólnym tytułem: „*Wpływ czynników biologicznych: witaminy D, prolaktyny, oksytocyny oraz hormonów tarczycy na występowanie objawów lękowych w ciąży i kształtowanie się więzi z dzieckiem*”, stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej:

- 1) **Mikołajków A**, Małyszczak K. Biological factors and consequences of pregnancy-related anxiety – What do we know so far? *Psychiatr. Pol.* 2022; 56(6):1289-1314.
doi: <https://doi.org/10.12740/PP/144138>
(IF: 1.7, Punkty MNiSW/KBN: 100)

- 2) **Mikołajków A**, Małyszczak K. Stress level and general mental state in Polish pregnant women during COVID-19 pandemic. *J. Reprod. Infant Psychol.* 2023; 41(2):165-182.
doi: [10.1080/02646838.2021.1976402](https://doi.org/10.1080/02646838.2021.1976402)
(IF: 2.5, Punkty MNiSW/KBN: 70)
- 3) **Mikołajków A**, Fuchs T, Małyszczak K. Polish adaptation of Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire – Revised (PRAQ-R2). *Psychiatr. Pol.* 2023; 305(1-10).
doi: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/156324>
(IF: 1.7, Punkty MNiSW/KBN: 100)
- 4) **Mikołajków A**, Małyszczak K. Awareness of prenatal anxiety disorders among obstetricians and general practitioners in Poland – a cross-sectional study. *J. Pre. Clin. Clin. Res.* 2023, 17(2):62-69.
doi: <https://doi.org/10.26444/jpccr/166112>
(Punkty MNiSW/KBN: 70)
- 5) **Mikołajków A**, Fuchs T, Małyszczak K. The relationship between biological factors (vitamin D, prolactin, oxytocin, thyroid hormones), pregnancy-related anxiety and maternal-foetal attachment. *J. Pre. Clin. Clin. Res.* 2023, 17(3):121-126.
<https://doi.org/10.26444/jpccr/171530>
(Punkty MNiSW/KBN: 70)

Suma punktów **IF** wynosi: **5,9**, suma punktów MNiSW wynosi: **410**.

Należy podkreślić, iż nazwisko Doktorantki we wszystkich przypadkach pojawia się na pierwszym miejscu, jest ona również autorem korespondencyjnym. Na podstawie informacji zamieszczonych w załączonych artykułach i dołączonych do dysertacji oświadczeń można stwierdzić, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część przedkładanych prac wykazuje indywidualny wkład lek. Agaty Mikołajków przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników.

3. Ocena merytoryczna

Problematyka publikacji przedłożonych do oceny w ramach dysertacji doktorskiej układa się w pewną całość, oscylując wokół zaburzeń lękowych specyficznych dla ciąży (ZLSC) i ich potencjalnego wpływu na kształtowanie się więzi z dzieckiem. Autorka uwzględniła wiele aspektów zagadnienia będącego tematem rozprawy lub też pośrednio z nim związanych, co najlepiej oddają zaprezentowane cele rozprawy doktorskiej:

1. Podsumowanie aktualnej wiedzy na temat czynników biologicznych przyczyniających się do rozwoju zaburzeń lękowych w ciąży:
 - a. Przegląd literatury przedmiotu dotyczący czynników hormonalnych prowadzących do ZLSC
 - b. Podsumowanie doniesień na temat roli składników odżywczych i mikroflory jelitowej w rozwoju ZLSC
2. Zbadanie związku pomiędzy witaminą D, funkcją tarczycy, prolaktyną i oksytocyną a ZLSC.
3. Zbadanie związku pomiędzy ZLSC a tworzeniem więzi między matką a dzieckiem.
4. Stworzenie polskiej adaptacji kwestionariusza PRAQ-R2.
5. Ocena poziomu wiedzy na temat zaburzeń psychicznych w ciąży wśród lekarzy ginekologów-położników oraz lekarzy rodzinnych.
6. Ocena poziomu stresu u kobiet ciężarnych podczas pandemii COVID-19 oraz wpływu pandemii na zdrowie psychiczne kobiet ciężarnych, a także identyfikacji głównych

przyczyn podwyższonego poziomu stresu u kobiet ciężarnych podczas pandemii COVID-19.

7. Zasugerowanie odpowiedniego kierunku dalszych badań w tej dziedzinie, ze wskazaniem najważniejszych kwestii.

W artykule 1 podsumowano dotychczasowy stan wiedzy w zakresie wybranych czynników biologicznych przyczyniających się do rozwoju zaburzeń lękowych w okresie ciąży, z uwzględnieniem wpływu czynników psychologicznych i społeczno-kulturowych oraz oceny najczęstszych powikłań lękowych w ciąży dla matki i dziecka.

Celem artykułu 2 była ocena poziomu stresu u kobiet w ciąży w Polsce w czasie pandemii COVID-19 oraz jej wpływu na ogólny stan ich zdrowia psychicznego.

Artykuł 3 przedstawia wyniki pracy nad polską adaptacją Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire-Revised 2 (PRAQ-R2) jako narzędzia przesiewowego w celu identyfikacji kobiet z większym ryzykiem klinicznie istotnego lęku prenatalnego.

W artykule 4 oceniono stan wiedzy lekarzy rodzinnych oraz ginekologów-położników na temat zaburzeń zdrowia psychicznego w okresie ciąży i zasugerowanie możliwości poprawy w praktyce klinicznej.

Artykuł 5 prezentuje wyniki badania nad związkiem pomiędzy witaminą D, funkcją tarczycy, prolaktyną i oksytocyną a ZLSC oraz wpływem poziomu lęku u kobiet w ciąży na budowanie więzi pomiędzy matką a dzieckiem.

Jakkolwiek wnioski z badań nie zostały sformułowane w postaci punktów, można je jednak znaleźć w treści rozdziału 8, w którym omówiono kolejno wyniki i wnioski z poszczególnych prac:

1. [Artykuł 1:] Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że zaburzenia lękowe specyficzne dla ciąży (ZLSC) to częste schorzenie, które ma wiele powikłań dla matki i jej dziecka. ZLSC jest stanem wieloczynnikowym, na który składają się czynniki psychologiczne i biologiczne. Dostępna literatura sugeruje, że zaburzenia lękowe u kobiet w ciąży są związane z wyższym poziomem oksytocyny, niższym poziomem prolaktyny, niedoborem witaminy D i niskim poziomem tyreotropiny w surowicy. Wyniki dotyczą jednak zaburzeń lękowych jako grupy zaburzeń i nie są specyficzne dla ZLSC. Zaburzenia w tworzeniu relacji matka-dziecko wydają się korelować z zaburzeniami lękowymi w ciąży, jednak brakuje danych odnoszących się bezpośrednio do ZLSC.
2. [Artykuł 2:] Poziom stresu i występowanie zaburzeń psychicznych w okresie pandemii COVID-19 jest związany głównie ze strachem przed izolacją społeczną i zmianami w życiu codziennym spowodowanym przez pandemię. Rola strachu przed zakażeniem i powikłaniami jest znacznie mniejsza w patogenezie stresu i zaburzeń psychicznych u kobiet ciężarnych.
3. [Artykuł 3:] Wśród podawanych przez lekarzy rodzinnych i lekarzy ginekologów-położników objawów ZLSC, część była nieprawidłowa dla tego schorzenia. Zdecydowana większość podawała symptomy fizyczne, nie wymieniając objawów psychologicznych. Poziom wiedzy lekarzy ginekologów-położników i lekarzy rodzinnych na temat ZLSC jest niewystarczający. Młodszy lekarze rodzinni, którzy mają mniejsze doświadczenie zawodowe, mają większą świadomość częstości występowania zaburzeń psychicznych (w tym ZLSC) w czasie ciąży.
4. [Artykuł 4:] ZLSC są zaburzeniem odrębnym od innych zaburzeń lękowych lub depresyjnych w ciąży, przez co wymagają użycia innych narzędzi przesiewowych. Polska wersja kwestionariusza PRAQ-R2 wykazuje dobrą korelację test-retest. Jest to narzędzie

spójne wewnętrznie. Polska adaptacja testu ma dobrą wiarygodność i rzetelność. Test może znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

5. [Artykuł 5:] Poziom witaminy D, oksytocyny, prolaktyny i tyreotropiny nie jest związany z występowaniem ZLSC. Stanowi to o odrębności ZLSC w stosunku do innych zaburzeń lękowych, które mogą wystąpić w przebiegu ciąży. Składowa ZLSC – troska o własny wygląd – może mieć wpływ na zaburzenie przywiązania matki do dziecka. Istnieje potencjalny związek pomiędzy troską o własny wygląd a negatywnym odczuciem, że matka musi podporządkować się interesom dziecka w trakcie ciąży, a także że ogranicza ono jej wolność po porodzie.

Otrzymane wyniki są bardzo ciekawe, wartościowe i nowatorskie:

- zarówno w kontekście czysto teoretycznym – z jednej strony wskazującym na wagę i konsekwencje występowania zaburzeń lękowych w czasie ciąży, z drugiej zaś weryfikującym znaczenia wybranych czynników biologicznych dla występowania zaburzeń lękowych w czasie ciąży, szczególnie w odniesieniu do poziomu witaminy D, oksytocyny, prolaktyny i hormonów tarczycy. Tego typu spostrzeżenia rzucają światło na ich odrębność w stosunku do zaburzeń lękowych w innych okresach życia, co powinno zwracać uwagę na odmienne potrzeby terapeutyczne w tej grupie pacjentek.
- jak i w aspekcie praktycznym, uwzględniającym zaadaptowanie do warunków polskich kwestionariusza PRAQ-R2 do oceny lęku prenatalnego. Kwestionariusz może być z łatwością stosowany w codziennej praktyce klinicznej, mając znaczenie dla holistycznego modelu opieki, w którym ważne są i fizyczne i psychiczne aspekty zdrowia matki. Jest to tym bardziej istotne, że – jak wynika z innej pracy z cyklu – świadomość i wiedza lekarzy rodzinnych i ginekologów-położników na temat zaburzeń psychiatrycznych w okresie ciąży, a zwłaszcza lęku prenatalnego, pozostaje nieadekwatna w stosunku do ich rozpowszechnienia, konsekwencji i potrzeb ciężarnych kobiet,

Należy podkreślić, że pierwszy etap badania przeprowadzono w czasie pandemii COVID-19, co dało asumpt do przyjrzenia się także możliwości pogorszenia się stanu psychicznego i podwyższenia poziomu stresu u kobiet w ciąży. Co interesujące, ryzyko zakażenia i związane z tym powikłania nie miały tak istotnego wpływu na ogólny stan psychiczny badanych jak lęk przed izolacją, co – według wniosku z końcowej wersji Dyskusji – może w efekcie prowadzić do sytuacji, w której pacjentki mogły w mniejszym stopniu stosować się do zaleceń, a w konsekwencji, wzrostu liczby osób zakażonych i wskaźnika śmiertelności.

Mimo, iż jest to osiągnięcie zbiorowe, to jednak Doktorantka odegrała w nich dużą rolę. Należy podkreślić indywidualny wkład Doktorantki zarówno przy opracowaniu koncepcji badań, jak i w czasie ich realizacji oraz interpretacji wyników. Badania prowadzone z udziałem lek. Agaty Mikołajków, udokumentowane w artykułach i omówione w pracy doktorskiej, wnoszą wkład do postępu nauki. Wyniki prezentowane w omawianych artykułach będą z pewnością podstawą do dalszych badań i znajdą zainteresowanie u innych badaczy, co zaowocuje licznym ich cytowaniem w literaturze fachowej.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, tekst sformułowany jest jasno. Pojedyncze literówki i błędy stylistyczne nie pomniejszają jakości doktoratu i należy traktować je jako wskazówki do udoskonalenia przyszłych publikacji, a nie jako podważające wartość merytoryczną.

Biorąc pod uwagę konsekwencje medyczne, psychologiczne, społeczne i ekonomiczne, jakie niosą ze sobą zaburzenia lękowe praca ta stanowi istotny krok

w rozwoju wiedzy dotyczącej rozpowszechnienia, czynników mających wpływ na rozwój zaburzeń lękowych specyficznych dla ciąży, ale także przekłada się na możliwości jej praktycznego zastosowania.

Jak można wnioskować z załączonej do rozprawy noty biograficznej i wykazu publikacji Doktorantki, tematyka ciąży i okresu noworodkowego od początku znajdowała się w kręgu jej zainteresowań naukowych. Dlatego jestem przekonana, iż zaangażowanie i ciekawość badacza, które towarzyszyło wykonaniu tego zadania nie wygaśnie i stanie się inspiracją do dalszych eksploracji podjętej w Doktoracie problematyki.

4. Uwagi i sugestie

Ze swej strony mogłabym zasugerować:

1. rozważenie przeredagowania tytułu dysertacji, gdyż tak sformułowany oddaje tylko w części zakres eksplorowanej tematyki
2. w pracy zabrakło hipotez badawczych, choć trzeba zauważyć, iż istnieje coraz bardziej widoczna tendencja od odchodzenia od tego elementu w dysertacjach w naukach medycznych i biologicznych
3. nie znalazłam ani w spisie literatury w opublikowanym artykule (nr 4) ani w doktoracie referencji do polskiej adaptacji skali HADS, występującej pod nazwą HADS-M

Podsumowując stwierdzam, że moje nieliczne uwagi i sugestie dotyczące powyższej dysertacji nie wpływają na jej całościową, bardzo pozytywną ocenę.

W tym miejscu chciałabym pogratulować Doktorantce wyboru tematu pracy, a Promotorowi – p. **dr hab. n. med. Patrykowi Piotrowskiemu** znakomicie rokującej Badaczki.

5. Wnioski końcowe

W końcowej ocenie stwierdzam, iż rozprawa doktorska lek. Agaty Mikołajków *„Wpływ czynników biologicznych: witaminy D, prolaktyny, oksytocyny oraz hormonów tarczycy na występowanie objawów lękowych w ciąży i kształtowanie się więzi z dzieckiem”* w pełni spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.), to jest stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego oraz dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Autorki i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wnoszę zatem do **Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu** o dopuszczenie lek. Agaty Mikołajków do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Hanna Karakuła-Juchnowicz

Kierownik
I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii
i Wczesnej Interwencji
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. n. o zdr. Hanna Karakuła-Juchnowicz