

Rydzyny, 12.07.2022

Dr hab. n. med. Dariusz Borowski. Prof UMK
Katedra Perinatologii, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Szanowny Pan
Dr n. med. Tomasz Maciejewski
Rada Naukowa
Instytutu Matki i Dziecka
w Warszawie

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Boyany Mikulskiej
pt.
„Określenie indeksu szerokości komór bocznych mózgu w prenatalnych badaniach
USG i MR w przypadku łagodnej wentrikulomegalii u płodu”.**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Boyany Mikulskiej jest bardzo szerokim opracowaniem interesującego zagadnienia, jakim jest ocena poszerzenia komór bocznych mózgu u płodu. Wentrikulomegalia to jedna z najczęściej występujących nieprawidłowości anatomicznych, opisywanych w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym. Częstość występowania tej patologii, w zależności od źródła, określana jest na 0,3 - 2% ciąży. Istnieje kilka rodzajów podziału poszerzenia komór bocznych mózgu. Jednym z najbardziej istotnych klinicznie jest ten, który uwzględnia stopień poszerzenia rogów tylnych komór bocznych mózgu płodu.

W zależności od uzyskanego w USG pomiaru, najczęściej opisywane są trzy stopnie nieprawidłowości: łagodna (10,1 - 12 mm), umiarkowana (12,1 - 14,9 mm) oraz ciężka wentrikulomegalia (> 15 mm). Ten podział jest dodatkowo uzasadniony klinicznie z uwagi na istotne różnice rozwoju psychoruchowego u pacjentów w zależności od stopnia poszerzenia komór. Bezdyskusyjnym jest fakt, że badanie ultrasonograficzne pozostaje w dalszym ciągu dobrą metodą przesiewu. Jako podłoże

wentrikulomegalii należy wymienić wady ośrodkowego układu nerwowego oraz nieprawidłowości pozostałych narządów, aberracje chromosomalne, a także infekcje wewnątrzmaciczne. W większości przypadków łagodna wentrikulomegalia jest jednak nieprawidłowością idiopatyczną.

W przypadku gdy podczas przesiewowego badania ultrasonograficznego rozpoznajemy już poszerzenie komór bocznych mózgu, kolejnym etapem diagnostyki jest badanie płodu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (iuMR). Badanie to ma na celu przede wszystkim wykrycie bądź wykluczenie wad towarzyszących.

Po przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego kwestii związanych z poszerzeniem komór bocznych mózgu u płodu Autorka przyjęła trzy hipotezy badawcze.

1. Prenatalne badanie MR zawyża szerokość komór bocznych mózgu płodu w porównaniu z badaniem USG.
2. Rozbieżność pomiarów szerokości komór bocznych mózgu w większości przypadków zmienia klasyfikację stopnia ciężkości wentrikulomegalii na wyższy, co ma istotne znaczenie w poradnictwie prenatalnym i sposobie postępowania klinicznego.
3. Badanie MR płodu umożliwia wykrycie innych współtowarzyszących nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego płodu, niewykrytych lub niemożliwych do stwierdzenia w prenatalnym badaniu USG.

Oceniana praca obejmuje 92 strony, składa się z klasycznych dla prac naukowych części: wstępu, celów i hipotez badawczych, materiału, metodyki, wyników, dyskusji i wniosków. Uzupełnieniem pracy jest 17 tabel i 29 rycin.

We wstępie Autorka w bardzo szeroki sposób omówiła tematy związane z występowaniem wentrikulomegalii u płodu. Znalazły się tutaj definicja, typy, etiologia poszerzeń komór bocznych mózgu.

W drugiej części wstępu Doktorantka dokonuje zwięzłego przeglądu metod diagnostycznych stosowanych w rozpoznawaniu wentrikulomegalii. W tym fragmencie wstępu Autorka wskazuje na zalety i ograniczenia badań ultrasonograficznych oraz diagnostyki przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego. W ostatniej części wstępu Doktoranta podjęła się przedstawienia trudnego i słabo jeszcze zbadanego problemu rokowania w przypadkach izolowanej i nieizolowanej wentrikulomegalii. Poszerzenie komór bocznych w okresie prenatalnym związane jest z zaburzeniami funkcji poznawczych i motorycznych. Istnieją ograniczone dane

naukowe dotyczące obserwacji rozwoju neurologicznego w okresie postnatalnym. Przyczynia się do tego mała liczebność badanych grup, włączenie do badań dzieci z różnorodnymi wadami współistniejącymi z łagodną wentrikulomegalią, różnice w ocenie technicznej badań obrazowych oraz krótkie okresy obserwacji dzieci. W tej części wstępu znalazły się także informacje na temat trudnego procesu poradnictwa prenatalnego

Za cele badawcze pracy Autorka przyjęła:

1. Weryfikację rezonansową postawionego prenatalnie ultrasonograficznego rozpoznania łagodnej wentrikulomegalii.
2. Określenie występowania ewentualnych innych nieprawidłowości płodu.
3. Określenie indeksu szerokości komór bocznych mózgu w prenatalnych badaniach USG i iuMR w przypadku łagodnej wentrikulomegalii u płodu.

Badanie miało charakter retrospektywnej analizy badań pacjentek, u których w prenatalnym badaniu USG postawiono wstępne rozpoznanie izolowanej łagodnej (jednostronnej bądź obustronnej) wentrikulomegalii u płodu i następnie wykonano prenatalne badanie MR. Liczebność grupy badanej wyniosła 75 pacjentek.

Grupę kontrolną stanowią pacjentki, u których w prenatalnym badaniu USG komory boczne mózgu płodu były nieposzerzone, a badanie iuMR wykonano z innych wskazań, tj. rozpoznania izolowanej wady układu moczowego. Liczebność grupy kontrolnej wyniosła 45 pacjentek.

Wszystkie pacjentki, zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej, wyraziły świadomą pisemną zgodę na przeprowadzenie badań obrazowych. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Matki i Dziecka na przeprowadzenie retrospektywnej analizy tych badań.

Prenatalne badanie USG zostało przeprowadzone pomiędzy 23. a 38. tygodniem ciąży. Wiek ciążowy został wyliczony na podstawie daty ostatniej miesiączki lub zweryfikowany w oparciu o skorygowany termin porodu w referencyjnym badaniu USG I trymestru. Średni odstęp pomiędzy prenatalnym badaniem USG a iuMR wynosił 12 dni (0 - 47 dni).

Badania zostały wykonane w Poradni Wad Płodu oraz w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Zakładu Diagnostyki Obrazowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie w latach 2011 -2 021. W kolejnej części rozdziału materiał i metody,

Autorka dokładnie opisała kryteria włączenia do badania, omówiła zastosowany sprzęt i oprogramowanie oraz zaprezentowała protokoły badania ultrasonograficznego i rezonansu magnetycznego.

Doktorantka zastosowała najnowocześniejsze narzędzia statystyczne. Zastosowane w pracy metody obliczeń statystycznych uważam za właściwie dobrane i prawidłowo przeprowadzone. Wyniki przedstawiono w formie opisowej, tabelarycznej i graficznej.

Rozdział wyniki przynosi bardzo dokładną analizę poszczególnych elementów prowadzonych badań. Autorka w pierwszej części wyników prezentuje charakterystykę grupy badanej oraz kontrolnej, następnie porównuje pomiary komór bocznych mózgu w zależności od użytej metody w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Kolejna część wyników to analiza zgodności analizowanych metod diagnostycznych, czyli porównanie wyników szerokości komór bocznych mózgu w badaniu ultrasonograficznym i prenatalnym badaniu rezonansem magnetycznym.

Moim zdaniem kolejne badania, w których Doktorantka dokonała analizy regresji w celu znalezienia formuły pozwalającej przeliczyć wymiar uzyskany w jednej metodzie na wymiar z drugiej metody oraz analiza zgodności rozpoznań są najbardziej nowatorską częścią tej rozprawy.

W ostatniej części wyników Doktorantka analizuje wykryte dodatkowo w badaniu prenatalnego rezonansu magnetycznego wady, które nie zostały opisane w poprzedzającym badaniu ultrasonograficznym. Sytuacja taka wystąpiła w 14,7% przypadków.

W rozdziale pt. Dyskusja, Autorka odnosi uzyskane przez siebie wyniki do danych, dostępnych w światowym piśmiennictwie. Większość prac analizowanych przez Autorkę wskazuje, że optymalnym czasem diagnostyki poszerzenia komór bocznych mózgu u płodu przy zastosowaniu zarówno metod ultrasonograficznych jak i rezonansu magnetycznego jest II i III trymestr ciąży.

Najszerzą tego typu analizą są wyniki wielośrodowego prospektywnego badania kohortowego MERIDIAN które dowodzą, że optymalny do wykonania iuMR okres ciąży to jej druga połowa. Związane to jest głównie z faktem, iż na wcześniejszym etapie ciąży występują znacznie częstsze ruchy płodu, które przyczyniają się do licznych artefaktów, uniemożliwiających właściwą interpretację uzyskanego w iuMR

obrazu OUN. Jest to powodem niskiej swoistości iuMR w ocenie struktur mózgu płodu poniżej 20. tygodnia ciąży. W kolejnej pracy, autorstwa Perlman i wsp., przeprowadzono analizę zgodności pomiarów komór bocznych mózgu pomiędzy badaniem USG i iuMR w przypadku wentrikulomegalii. Opisano ponad 160 przypadków, a średni wiek ciążowy, w którym przeprowadzono diagnostykę obrazową wynosił 32 tygodnie. Biorąc pod uwagę te dane możemy zatem przyjąć, że w recenzowanej pracy pacjentki z grupy badanej i kontrolnej zostały zakwalifikowane do badania w optymalnym wieku ciążowym. Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej odstęp pomiędzy badaniem ultrasonograficznym a rezonansem magnetycznym wynosił średnio 12 dni. Jest to bardzo istotne, ponieważ z uwagi na intensywny rozwój struktur mózgowia płodu, długie okresy pomiędzy badaniami diagnostycznymi mogą być powodem znacznych rozbieżności w ocenie tych samych struktur. W przytoczonym powyżej wieloośrodkowym badaniu MERIDIAN uznano, że długi odstęp czasowy między badaniem ultrasonograficznym a płodowym MR jest ważnym czynnikiem mogącym zaburzyć prawidłową interpretację wyników badań i może być powodem zmniejszenia dokładności diagnostycznej tych metod.

Dane z literatury dotyczącej wentrikulomegalii płodowej sugerują, że ze względu na rozbieżności w pomiarach tych samych struktur anatomicznych pomiędzy badaniami obrazowymi, istnieje ryzyko nieodpowiedniego postępowania w okresie prenatalnym oraz niewłaściwego poradnictwa prenatalnego. Na potrzeby właściwej interpretacji różniących się od siebie pomiarów komór bocznych, uzyskanych w obu metodach obrazowych, podjęto próbę opracowania przelicznika szerokości rogów tylnych pomiędzy badaniem iuMR a USG. W tym celu zastosowano modelowanie liniowe i dla każdego z analizowanych przekrojów rezonansowych ustalono osobny indeks. Opracowane indeksy pozwalają na przeliczenie pomiarów komór bocznych, podanych w iuMR, do wartości ultrasonograficznych. Dzięki temu uzyskano możliwość odpowiedniego porównania wyników w różnych badaniach obrazowych, co wiąże się z optymalizacją poradnictwa i postępowania prenatalnego.

Ponieważ izolowana wentrikulomegalia jest rozpoznaniem polegającym na wykluczeniu innych współistniejących nieprawidłowości, to uzasadnione jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki w każdym przypadku podejrzenia takiej anomalii. W piśmiennictwie najczęściej wymienia się konieczność wykonania

rezonansu magnetycznego, określenia kariotypu płodu oraz wykonania badań serologicznych w kierunku infekcji z grupy TORCH. W licznych publikacjach podkreśla się, iż w przypadku stwierdzenia poszerzenia komór w prenatalnym USG, niezbędne jest przede wszystkim poszukiwanie dodatkowych nieprawidłowości zarówno w OUN płodu, jak i w innych układach. Istotny jest fakt, że rozszerzenie diagnostyki powinno mieć miejsce niezależnie od stopnia poszerzenia komór bocznych mózgu. Kluczową rolę jako badania obrazowego drugiego rzutu odgrywa iuMR.

Dokładna analiza piśmiennictwa dostępnego w Medline, dotycząca omawianego tematu wskazuje, że Doktorantka doskonale radzi sobie z analizą piśmiennictwa konfrontując je ze swoimi wynikami.

Autorka, na podstawie przeprowadzonych przez siebie badań przedstawiła 7 wniosków, które podsumowują uzyskane wyniki. Wnioski te są odpowiedzią na postawione cele rozprawy. Z klinicznego punktu widzenia wydaje się, że najważniejszą treść niosą następujące wnioski:

1. Zgodność pomiędzy pomiarami komór bocznych w obu metodach obrazowych niezależnie od zastosowanego przekroju iuMR występuje w 66%.
2. W przypadku niezgodności pomiarów pomiędzy metodami obrazowymi u płodów z łagodną wentrikulomegalią, wyniki rezonansu magnetycznego zmieniają stopień poszerzenia komór bocznych na wyższy w ponad 1/3 przypadków niezależnie od zastosowanego przekroju, a u płodów z nieposzerzonymi komorami w USG, pozwalają rozpoznać łagodną lub umiarkowaną wentrikulomegalię w 12% przypadków (przekrój czołowy) i w 10% przypadków (przekrój osiowy).
3. W przypadku łagodnej wentrikulomegalii, płodowy rezonans magnetyczny w prawie 15% przypadków wykrywa dodatkowe anomalie OUN lub innych narządów, niewykryte lub niemożliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym.
4. Opracowane indeksy szerokości komór bocznych są uniwersalne, ponieważ pozwalają na przeliczenie wyników w obu metodach obrazowych, biorąc pod uwagę każdy z przekrojów rezonansowych, zarówno u płodów z

łagodną wentrikulomegalią, jak i u tych, u których szerokość komór bocznych jest w granicach normy.

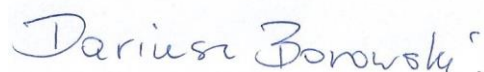
Piśmiennictwo rozprawy doktorskiej lekarza Boyany Mikulskiej obejmuje 109 pozycji z literatury światowej, dotyczących omawianych zagadnień. Warto podkreślić, iż zdecydowana większość cytowanych publikacji to pozycje najnowsze, powstałe w ostatnich 10 latach.

Na koniec swojej recenzji pragnę stwierdzić, że Doktorantka wykazała się samodzielną zdolnością planowania i realizacji badań naukowych, prowadzenia obserwacji klinicznych i analiz statystycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789)

Wobec powyższego, pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy oraz dopuszczenie Lekarz Boyany Mikulskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w efekcie nadanie Jej stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Dr hab. n. med. Prof. UMK



Dariusz Borowski