



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Dr hab. n. med. Renata Bokiniec
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Warszawa 10 lipca 2022r.

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

oraz Rada Naukowa
Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

Szanowny Panie Dyrektorze,
Szanowni Członkowie Rady Naukowej,

Przedstawiam pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pana dr Marcina Kalisiaka pt. „Zależność między badaniami obrazowymi mózgu a krótkofalową oceną rozwoju psychoruchowego i zaburzeń ze spektrum autyzmu u noworodków skrajnie niedojrzałych (=28 tc) - prospektywne badanie kohortowe”.

Recenzowana praca odznacza się dużymi walorami poznawczymi i walorami praktycznymi, jest przykładem znacznej dociekliwości badawczej Doktoranta i Jego dojrzałości jako lekarza.

Łączę wyrazy szacunku i poważania

Dr hab. n med. Renata Bokiniec

Warszawa, dnia 10 lipca 2022 r.

Dr hab. n. med. Renata Bokiniec
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

OCENA

**ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PANA DR MARCINA KALISIAKA
„Zależność między badaniami obrazowymi mózgu a krótkofalową oceną
rozwoju psychoruchowego i zaburzeń ze spektrum autyzmu u noworodków
skrajnie niedojrzałych (=28 tc) - prospektywne badanie kohortowe.”**

Temat badawczy, który podjął lekarz Marcin Kalisiak w swojej rozprawie doktorskiej pt. „Zależność między badaniami obrazowymi mózgu a krótkofalową oceną rozwoju psychoruchowego i zaburzeń ze spektrum autyzmu u noworodków skrajnie niedojrzałych (=28 tc) - prospektywne badanie kohortowe.” jest niezmiernie ważny, interesujący i wart uwagi a przede wszystkim kluczowy dla prognozowania rozwoju psychoruchowego noworodka urodzonego przedwcześnie. Przedstawione wyniki pracy doktorskiej chociaż pochodzące tylko z jednego Ośrodka o trzecim stopniu referencji i dotyczą tylko bardzo wyselekcjonowanej grupy noworodków nabierają w obecnym czasie wyjątkowego znaczenia wobec dużego problemu jakim jest brak Rejestru Neonatologicznego w Polsce. Dysponujemy głównie danymi z GUS, na podstawie których wiemy, że liczba urodzeń w Polsce w ostatnich 30 latach zmniejszyła się o prawie sto tysięcy rocznie. Wiemy też, że dzięki wprowadzeniu trójstopniowego systemu opieki perinatalnej oraz dużemu przyspieszeniu w rozwoju wiedzy neonatologicznej (wprowadzeniu do leczenia surfaktantu, sterydów prenatalnych, farmakologicznego leczenia przewodu tętniczego, rozwoju technik wentylacji) zmniejszyła się umieralność noworodków z 10% do 2,5 %.



Z kolei poprawa opieki położniczej przyczynia się do zmniejszającego się z roku na rok odsetka noworodków przedwcześnie urodzonych.

Natomiast poza krótkimi dwu-, trzyletnimi zrywami w postaci programu Prematuritas (nota bene, w którym Głównym Badaczem była Pani Profesor Magdalena Rutkowska - promotor przedstawianej pracy) czy danymi z Wielkopolski (tutaj Głównym badaczem była obecna Recenzent Pani Profesor Bogumiła Stoińska) w temacie dalszego rozwoju naszych noworodków polskich nie wiemy nic.

Dlatego też tym bardziej doceniam wysiłek Doktoranta i Promotora pracy, że podjęli wielopłaszczyznową analizę zależności między badaniami obrazowymi ośrodkowego układu nerwowego wcześniaków a ich rozwojem psychoruchowym w drugim roku życia. Na podkreślenie zasługuje próba oceny ryzyka występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) w grupie najbardziej niedojrzałych noworodków, co należałoby w warunkach polskich nazwać nowym ujęciem tematu. W tej grupie pacjentów - noworodków skrajnie niedojrzałych po raz pierwszy w Polsce zastosowano w tej pracy do oceny ryzyka ASD test przesiewowy STAT (Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children). Aż u 57,7% badanych noworodków stwierdzono ryzyko rozwoju ASD. W piśmiennictwie światowym przedstawiana jest już szeroko ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu w tej grupie noworodków o czym świadczą cytowane przez Doktoranta pozycje w liczbie 17.

Jest to badanie obserwacyjne - prospektywne (kohortowe), którego głównym celem była analiza zależności pomiędzy wynikami badań neuroobrazowych (pUSG i RM mózgu) a badaniem neurologicznym oraz psychologiczną i psychiatryczną oceną rozwoju w wieku 2 lat. Doktorant przeprowadził badanie w latach 2013-2015. Analiza objęła 52 noworodki urodzone <28 tygodnia ciąży oraz te same niemowlęta w 2 roku życia. Grupa badanych wcześniaków jest mocno wyselekcjonowana, ponieważ ponad 40% to noworodki wymagające operacji brzusznych spowodowanych różnymi patologiami przewodu pokarmowego. A wiadomo i co czytamy we wstępie, że każdy dodatkowy stan patologiczny podwaja wystąpienie niepełnosprawności u dziecka.

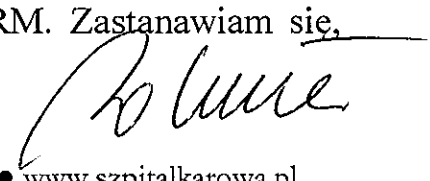
Czyli z analizy przeprowadzonej przez Doktoranta poznajemy wyniki dotyczące skrajnie niedojrzałych wcześniaków z bardzo ciężkimi patologiami związanymi z wcześniactwem. Dowodem na to, że jest to specyficzna grupa skrajnych wcześniaków wskazuje uzyskany w porównaniu z innymi także badaniami polskimi bardzo wysoki odsetek MPDz (27,6%). Dodatkowym wskaźnikiem, potwierdzającym wyselekcjonowaną grupę skrajnych wcześniaków jest wybitnie wysoki odsetek tj. 65,5% pacjentów, którzy wymagali leczenia retinopatii wcześniaczej dogałkową podażą Lucentisu lub wykonania fotokoagulacji laserowej - odsetek rzadko obecnie spotykany.

Doktorant skupił swoje zainteresowania w sposób kompleksowy wokół tych zagadnień, a czytelnika swojego opracowania wprowadza w bardzo złożone ale jakże interesujące meandry wiedzy w temacie ciężkich powikłań takich jak: mózgowe porażenie dziecięce, autyzm związanych z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

Dokonana analiza potwierdza, że stwierdzenie nieprawidłowego obrazu OUN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nieprawidłowego wyniku testu STAT. W przypadku braku zmian w obrazie RM nieprawidłowy wynik testu STAT obserwowany był w 28,6%, natomiast w przypadku obecności patologii OUN wzrastał aż do 68,4%. Bardzo ważnym, najsilniejszym czynnikiem jak podkreśla Doktorant, wpływającym na ocenę psychologiczną i ryzyko wystąpienia ASD jest krwawienie do mózdzku i jego następowa atrofia. W wyniku tego uszkodzenia dochodzi do przerwania dróg mózdkowo - mózgowych, w konsekwencji do zaburzonego rozwoju kory mózgowej. U noworodków urodzonych przed 28 tygodniem trwania ciąży stwierdza się ponad 10 razy częściej zaburzenia ASD (6-7%) niż w populacji noworodków urodzonych o czasie (0,6%).

Bardzo ciekawe są także wyniki rozbudowanej analizy porównawczej badań obrazowych OUN: czyli badania przezcięmiączkowego mózgu (pusg) i badania rezonansu magnetycznego (RM). Przytoczę jedynie te, które zwróciły moją uwagę.

1. Z analizy wynika wysoka nadrozpoznowalność krwawienia podwysciółkowego (30,8%) w badaniu pusg vs RM. Zastanawiam się, jaki czynnik mógł taką dużą różnicę spowodować?



Krwawienie podwyściółkowe noworodków przedwcześnie urodzonych jest jednym z łatwiejszych w obrazowaniu.

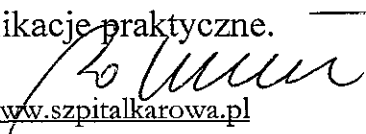
2. Wykazano słabą rozpoznawalność w puszg nieprawidłowości tylnego dołu czaszki, w tym krwawienia do mózdzku. Jest to faktycznie okolica mózgu trudna do obrazowania. Ale zdecydowanie ciekawszy i bardziej precyzyjny wynik porównawczy uzyskany byłby przy obrazowaniu tylnego dołu czaszki przez wyrostek sutkowaty. Recenzent domyśla się, że w latach prowadzonego badania, to okno akustyczne nie było wystarczająco rozpowszechnione, co także podkreśla Doktorant. Wyrostek sutkowaty jest obecnie standardowym oknem akustycznym.
3. Niektóre drobne zmiany leukomalacyjne (PVL II st) są niewidoczne w RM, ze względu na procesy naprawcze mózgu.
4. Jeśli nie widzimy zmian patologicznych OUN w puszg to prawidłowy obraz mózgu dobrze koreluje z prawidłowym wynikiem obrazu mózgu w RM.

Osiągnięciem będącym podstawą wnioskania o przeprowadzenie postępowania na stopień doktora nauk medycznych jest spójna tematycznie praca badawcza opublikowana w rozprawie liczącej 123 strony. Układ rozprawy jest typowy dla rozprawy doktorskiej, składa się z rozbudowanego, ciekawego wstępu, co jest dowodem bardzo dużej wnikliwości Doktoranta, celu pracy, rozdziału - materiał i metody, wyników, ośmiu wniosków, podsumowującej bardzo konstruktywnej dyskusji, oraz 222 pozycji piśmiennictwa. Praca opatrzona jest 16 rycinami, 40 tabelami, które przygotowane bardzo starannie i rzetelnie obrazują osiągnięte wyniki.

Doktorant wykazał się umiejętnością zastosowania testów statystycznych. Analiza zebranego materiału została przeprowadzona prawidłowymi metodami statystycznymi.

Uzyskane wyniki mają ważną implikację praktyczną. Doktorant wskazuje grupę noworodków u których konieczne jest wykonanie badania RM - wniosek 6, i u których należałoby odstąpić od jego wykonania w przypadku prawidłowego obraz mózgu w puszg - wniosek 8.

Na koniec Autor formułuje 8 ważnych wniosków, z których 6 wskazuje na wysokie walory poznawcze a 2 powyżej wymienione implikacje praktyczne.



Piśmiennictwo w przedstawionej do recenzji pracy zostało dobrze dobrane, większość z pozycji została opublikowana po 2010 roku.

Oto kilka drobnych uwag i pytań Recenzenta, niemających wpływu na merytoryczną zawartość ocenianej pracy a głównie dotyczą stosowanej nomenklatury.

1. Recenzent zwraca jednak uwagę, że według obowiązującej nomenklatury należałoby zastosować zamiast zwrotu IUGR, terminologię FGR (Fetal Growth Restriction). Recenzent domyśla się, że Doktorant pisząc rozprawę, mógł się opierać na najnowszych „Standardach opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce wydanie 4 (2021)”, w których ta terminologia nie została niestety uaktualniona. Nie mniej w literaturze światowej o tematyce położniczej już od dawna stosowany jest termin FGR.
2. Późne wcześniaki to noworodki urodzone z ciąży trwającej 34 tc/0 dni do 36 tygodnia ciąży i 6 dni a nie jak podaje Doktorant od 32 tc. Noworodki urodzone między 32 tc a 33+6 dni to noworodki urodzone umiarkowanie przedwcześnie. Podaję za Engle WA i wsp” Late preterm” infants: a population at risk. Pediatrics 2007; 120:1390-1401. Stanowią one około 70% wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie
3. Wydaje się też ważne rozróżnienie terminologii: hipoplazja i atrofia mózdzku. Hipoplazja wskazuje na wrodzony niedorozwój narządu, natomiast atrofia, której to nazwy użycie byłoby zręczniejsze w tym przypadku dotyczy zmian pouszkodzeniowych narządu.
4. W rozbudowanym wstępie Doktorant zastosował w tekście prawidłową nomenklaturę dotyczącą klasyfikacji krwawień do OUN, czyli używa zwrotów GMH i PHI na określenie dawniej stosowanego nazewnictwa IVH I i IV stopnia. Niestety w wynikach, w tym także w tabelach i dyskusji stosuje starą nomenklaturę.
5. Doktorant korzysta z dość starego źródła tj. z 2001 przedstawiającego klasyfikację leukomalacji okołokomorowych: w opinii recenzenta lekomalacja niejamista i PVL I stopnia to nie są równoważne pojęcia.



6. Uwaga edytorska dotycząca rozmieszczenia tabel. Zdecydowanie łatwiej byłoby korzystać z tabel jeśli zamieszczone zostałyby w tekście a nie na końcu rozdziału.
7. Nie zachowano kolejności cytowania tabeli 18.

Pragnę podkreślić, że Doktorant przygotował swoją pracę pod opieką wnikliwego Badacza jakim jest dr hab. n med. Pani Magdalena Rutkowska co jest dodatkowym gwarantem rzetelnie przeprowadzonego przedsięwzięcia. Wyłania się więc obraz bardzo pracowitego naukowca. Gratuluję Doktorantowi i jego promotorowi Pani dr hab. n med. Magdalenie Rutkowskiej przedstawionego osiągnięcia.

Jestem ogromnie rada i zaszczycona, że Rada Naukowa Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie powierzyła mi recenzję tej pracy, zwłaszcza, że pochodzi ona ze znakomitego ośrodka neonatologicznego w Polsce.

Reasumując uważam, że recenzowana praca jest w pełni dojrzałą i spełniającą wszelkie wymogi ustawowe rozprawą na stopień doktora nauk medycznych. Pragnę jeszcze raz podkreślić, że wykazuje ona dużą przydatność poznawczą i praktyczną.

Na szczególnie podkreślenie zasługuje także fakt, że praca została napisana piękną polszczyzną.

Połączenie ciekawości Autora z wysokim poziomem umiejętności lekarskich, z właściwie wybranym przedmiotem badania, poprawnym warsztatem badawczym, dało zamierzony rezultat.

Wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lekarza Marcina Kalisiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Renata Bokiniec