

Poznań dnia 14. 06. 2022.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Marcina Kalisiaka
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
w Warszawie**

Zależność między badaniami obrazowymi mózgu a krótkofalową oceną rozwoju psychoruchowego i zaburzeń ze spektrum autyzmu u noworodków skrajnie niedojrzałych (≤ 28 tc) – prospektywne badanie kohortowe

Wcześnieactwo i jego następstwa były, są i będą podstawowym i najważniejszym problemem w neonatologii. W ostatnich latach stwierdza się w Polsce zwiększenie przeżywalności noworodków przedwcześnie urodzonych, w tym skrajnie niedojrzałych. Przyczynił się do tego postęp w perinatologii, oraz neonatologii, a szczególnie oddziałów intensywnej terapii noworodka.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska posiada klasyczny układ, zawarta jest w sumie na 123 stronach maszynopisu, zawiera 46 tabel oraz 16 rycin, które ułatwiają czytelnikowi zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Piśmiennictwo składa się z 222 pozycji polskojęzycznych i zagranicznych. Na początku doktorant umieścił spis używanych skrótów co ułatwia czytanie pracy, oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp zawarty jest na 30 stronach i obejmuje 6 podrozdziałów.

We wprowadzeniu Autor przedstawia klasyfikację wcześniactwa zarówno według kryterium wieku płodowego, jak i kryterium masy ciała. W ostatnich latach porody przedczesne w wielu krajach utrzymują się na względnie stałym poziomie, jednak w zależności od regionu świata występuje bardzo duże zróżnicowanie. Autor podkreśla bardzo ważny fakt, że niektóre dane światowe oparte są na kryterium dojrzałości, a inne na podstawie masy urodzeniowej ciała. Zgadzam się z całkowicie autorem, że opracowania powinny podawać oba kryteria.

Dalsze podrozdziały są właściwie według mojej oceny osobną publikacją pt „Problemy i powikłania wcześniactwa” dla studentów i lekarzy zainteresowanych tą problematyką. Autor interesująco i szczegółowo przedstawia opiekę nad noworodkiem od starożytności, do współczesnej Neonatologii. Bardzo trafny i dokładny przegląd, podobnie jak szczegółowo przedstawione powikłania wcześniactwa: krwawienia śródczaszkowe i pokrwotoczne poszerzenie komór, leukomalacje okołokomorowe, dysplazja oskrzelowo-płucna, retinopatia wcześniaków, oraz martwicze zapalenie jelit.

Kolejne podrozdziały omawiają krótko- i długo- falową ocenę rozwoju noworodków skrajnie niedojrzałych m.in. w znanych nam badaniach EPICURE-2, EPIPAGE-2, EXPRES. Odsetek Mózgowego Porażenia Dziecięcego (MPDz) występuje w tych badaniach częściej w grupie

dzieci urodzonych w 24-26. t.c. i jest on różny w poszczególnych krajach Europy, podobnie problemem jest diagnozowany coraz częściej autyzm u dzieci urodzonych przedwcześnie.

Cały 5-ty podrozdział przedstawia metody obrazowania mózgu u noworodków, gdzie autor szczegółowo omawia ultrasonografię przeziemiączkową (USG), oraz Rezonans magnetyczny (RM). Ważne dla przedstawianego badania naukowego, w którym doktorant analizuje zależność między badaniami obrazowymi mózgu, a krótkofalową oceną rozwoju psychoruchowego i zaburzeń ze spektrum autyzmu u noworodków skrajnie niedojrzałych.

Pod koniec autor zadaje pytanie: „jakie badanie najwcześniej pomoże ustalić wystąpienie ewentualnych problemów rozwojowych?” - obawiam się, że nie ma takiego badania, co niejednokrotnie potwierdza nasza obserwacja dzieci, gdy regularnie oceniamy ich rozwój psychoruchowy od 1-szych dni życia co najmniej do 7-mego roku życia - wiemy, że część z nich wymaga opieki i pomocy przez całe życie czego wcześniej nie przewidywaliśmy.

Podrozdział 6-ty ważny dla całej pracy przedstawia sytuację epidemiologiczną w Polsce według danych GUS, a także IMiDz gdzie przedstawia urodzenia z ekstremalnie małą masą ciała (500-900g) wg trzech stopni opieki perinatalnej od 1999 do 2016 roku. Wprowadzony w 1995 roku w Polsce system trójstopniowej opieki perinatalnej zdecydowanie wpłynął na zmniejszenie wskaźnika umieralności ze stabilizacją od 2014 roku. W 2020 roku wg GUS umieralność na 1000 żywych urodzeń wśród noworodków wynosiła 2,58 promila, a wśród niemowląt 3,6 promila – wskaźniki te są najlepsze w okresie ostatnich 30 lat. W umieralności noworodków i niemowląt mają wysoki udział (35,%) noworodki ze skrajną urodzeniową masą ciała. Podobne trendy obserwujemy na świecie.

Podsumowując ocenę Wstępu stwierdzam, że doktorant bardzo dobrze wprowadza czytelnika w przedstawiane w dalszej kolejności badanie kliniczne.

Cele sformułowane są w sposób ściśle nawiązujący do tematu pracy.

Cel główny przedstawiony w tytule pracy, natomiast cele szczegółowe to:

1. Ocena dokładności i porównanie wyników badań USG przeziemiączkowego z RM mózgu
2. Ocena czynników pre- i postnatalnych mogących mieć znaczący wpływ na wystąpienie nieprawidłowego rozwoju neurologicznego, psychologicznego i/lub ASD
3. Wyłonienie grupy noworodków, którym wykonanie RM mózgu około 40 tyg. wieku postkonceptyjnego jest wskazane i ułatwiłoby przewidywanie ich dalszego rozwoju.

W 2-gim celu szczegółowym trafniejsze byłoby użycie zwrotu: „nieprawidłowego rozwoju psychoruchowego oraz zaburzeń ze spektrum autyzmu”, tak jak autor podał w tytule pracy doktorskiej, zamiast nieprawidłowego rozwoju neurologicznego, psychologicznego i/lub ASD.

Hipoteza badawcza zakłada, że RM mózgu wykonany około 40 tyg. wieku postkonceptyjnego u noworodka urodzonego ≤ 28 tc. może mieć znaczący wpływ na przewidywanie zaburzonego rozwoju psychoruchowego oraz na wystąpienie zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Rozdział „Materiał i metody” obejmuje 4 strony.

Badaniami objęto 52 pacjentów, były to noworodki urodzone ≤ 28 tc. i hospitalizowane w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMiDz w Warszawie w okresie od 01.06.2013 do 31.12.2015.

Metody badawcze szczegółowo opisują protokół dwukrotnego badania USG: wcześniej między 3-14. dobą życia oraz późno około 38-40 tyg. wieku postkonceptyjnego.

Obrazowanie metodą RM wykonywane było między 38 a 42 tygodniem wieku postkonceptyjnego. Autor nie podał gdzie badanie wykonywano, jak noworodek był transportowany z Kliniki Neonatologii, o ile był.

Badanie pediatryczne, neurologiczne, rozwój psychoruchowy wg skali Denver w 3-6-9-12-18-24. miesiącu wieku korygowanego, w 3. i 6. m.ż. ocena motoryki spontanicznej wg Prechtl'a. W wieku korygowanym 2 lat ocena rozwoju psychoruchowego wg Dziecięcej skali rozwojowej, oraz test przesiewowy STAT do oceny stopnia ryzyka występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu. Podczas hospitalizacji prowadzono badanie okulistyczne wg aktualnie obowiązującego standardu.

Metody statystyczne użyte w pracy są adekwatne do analizowanego materiału.

Rozdział „Wyniki” obejmuje 30 stron w tym 34 tabele oraz 6 rycin.

W 7-miu podrozdziałach autor bardzo szczegółowo omawia wyniki przeprowadzonego badania klinicznego wśród 52 noworodków leczonych w Klinice Neonatologii IMiDz w Warszawie. Podkreślić należy, że w badanej grupie było wiele patologii wcześniactwa, także noworodków wymagających skomplikowanych zabiegów operacyjnych.

Tabela 14. dokładnie przedstawia charakterystykę badanej populacji noworodków.

Badanie neurologiczne przeprowadzono u 90,4% dzieci 2-letnich wg wieku korygowanego, podobnie badanie okulistyczne i badanie słuchu. Podkreślić należy bardzo wysoki odsetek dzieci ocenionych neurologicznie w wieku 2 lat. Rozpoznano MPD u 27,6% dzieci, rozwój prawidłowy u 65,9%; prawidłowe widzenie miało 73,3%, pozostali widzenie użyteczne, żadne dziecko nie było niewidome. Na badanie psychologiczne i psychiatryczne z dziećmi zgłosiła się tylko połowa rodziców zgadzam się z autorem, że wiele czynników miało wpływ na ich decyzję. Badanie psychologiczne przeprowadzono u 29 dzieci, ocenę psychiatryczną u 26, ryzyko wystąpienia autyzmu wystąpiło u 15/26 dzieci, podobnie jak w badaniu psychologicznym za pomocą Dziecięcej skali rozwojowej 15/29 dzieci miało wynik niski i bardzo niski. Trudno w tak małej populacji ocenić te wyniki, konieczna jest ponowna próba przeprowadzenia badania w kierunku autyzmu w tej grupie dzieci w wieku 5-7 lat.

W tekście str. 58 wystąpił błąd, że błąd drukarski Tabela 18. nie zawiera powyższych wyników, przedstawia je tabela 20. Kolejna tabela 21. Tytuł: Złożoność trajektorii rozwojowych noworodków ze skrajnym wcześniactwem. Zależności badania neurologicznego oraz ocen psychologicznej i psychiatrycznej (N 25) nie wnosi nic istotnego do badania przy tak małej grupie.

Jednym z celów szczegółowych tej pracy było porównanie wyników badań USG przeciemiążczkowego i RM mózgu, stwierdzono istotną statystycznie korelację tych badań ($p < 0.001$) Tabela 17. i 19. Autor kolejno ocenia zależność między badaniami obrazowymi a rozwojem neurologicznym, oceną wzroku i słuchu, oraz oceną psychologiczną i psychiatryczną w wieku 2 lat, przedstawiają to tabele 22a i 22b, 23a i b, 24a i b. W przypadku zawału krwotocznego (IVH IV) rozpoznanego w USG wszyscy pacjenci (5. Noworodków!) mieli MPDz, w badaniu MR dodatkowo wykryto zawał krwotoczny dodatkowo u 3 dzieci, jeden miał MPDz, dwoje dzieci miało złogi hemosyderyny w tkance nerwowej i rozwój prawidłowy. Leukomalacje okołokomorowe II i III stopnia w obu badaniach zgodność i MPDz. Nie wykazano istotności statystycznej dla obrazu uszkodzenia mózdzku w RM a oceną psychiatryczną, natomiast istotnie wpływało na ocenę psychologiczną dla 29 dzieci.

W ostatniej części pracy w badaniu RM porównano objętość mózdzku u 14 pacjentów bez patologii mózdzku z grupą 28 noworodków zdrowych donoszonych również bez wad (grupa

kontrolna), stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę $p < 0.001$ w objętości mózdzku przedwcześnie urodzonych (średnio $18,86\text{cm}^3$) do grupy urodzonej o czasie (średnio $24,43\text{cm}^3$). Nie wykazano związku pomiędzy obwodem głowy a objętością mózdzku w grupie badanej. Pamiętać należy, że grupa badana jest zbyt mała aby wyciągnąć wnioski, ale również wyjątkowo wykonujemy pojedyncze badania RM u noworodków, natomiast każdego dnia USG przeciemiążczkowe jest dostępne i pomocne w ocenie patologii mózgu noworodka.

Zdecydowanie korzystniej byłoby umieszczenie 34 tabel i 6-ciu rycin (zajmują 22 strony) odpowiednio w tekście każdego podrozdziału, a nie na końcu rozdziału, byłaby większa przejrzystość tekstu i łatwiejsza analiza przedstawianego badania. Zrezygnowałabym również z kilku tabel.

Rozdział 5 przedstawia omówienie wyników oraz dyskusję zawartą na 19 stronach.

Autor w 5-ciu podrozdziałach omawia i konfrontuje uzyskane wyniki z doniesieniami innych autorów. Dyskusja zasługuje na wysoką ocenę. Znajdujemy tutaj systematyczne omówienie i bardzo dobrą interpretację poszczególnych problemów związanych z noworodkami urodzonymi ≤ 28 tc. Przedstawienie wyników innych autorów przeprowadzone jest dojrzałe i kompetentnie, świadczy o tym, że autor zapoznał się bardzo dobrze z literaturą opracowanego zagadnienia i posiada dobrą znajomość analizowanej problematyki. W podsumowaniu dyskusji autor podkreśla złożoną zależność obrazowania mózgu u noworodków z badaniem neurologicznym i oceną rozwoju psychoruchowego. Podkreśla, że jest to pierwsze badanie w Polsce, które porównuje seryjne badania USG z okresu hospitalizacji i RM mózgu wykonanego około terminu porodu, oraz ich wpływ na ocenę neurologiczną, psychoruchową dzieci. Podobnie ocena mózdzku, jego pomiary objętości w RM. Pierwszy raz przeprowadzono także ocenę ryzyka rozwoju autyzmu u dzieci przy użyciu badania STAT

Autor przedstawił 8 wniosków podsumowujących prowadzone badanie:

- 1-sze 3 w całości odpowiadają na cele szczegółowe pracy, badanie wykazało zgodność badania USG przeciemiążczkowego i RM mózgu w przypadku IVH II, III i IV stopnia, poszerzenia komór i PVL jamistych.
- Badanie wykazało zależność nieprawidłowego obrazu mózgu z wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń w rozwoju psychoruchowym i zaburzeń ze spektrum autyzmu, w przypadku korelacji z wystąpieniem MPDz jest zawał krwotoczny, a nieprawidłowości w obrębie tylnego dołu czaszki najczęściej do obserwacji w kierunku zaburzeń ze spektrum autyzmu.
- w 4-tym wniosku doktorant podaje obserwację związaną z badaniem objętości mózdzku u zdrowych noworodków donoszonych i z grupy badanej bez patologii. Nie wykazano różnic. Badanie to jest bardzo ciekawe i unikalne, chociaż doktorant w celach, oraz hipotezie badawczej nie wspomniał o nim.

W przedostatnim i ostatnim wniosku autor rekomenduje wykonanie RM około 40 tygodnia wieku postkonceptyjnego przy nieprawidłowościach tylnego dołu czaszki celem lepszego przewidywania rozwoju psychoruchowego, natomiast przy braku zmian należy rozważyć rezygnację z tego badania. Liczebność grupy badanej jest niewielka i wniosek ten wymaga weryfikacji w oparciu o istotną statystycznie.

Podjęta przez autora tematyka jest trudnym i ważnym zagadnieniem klinicznym w neonatologii, szczególnie na oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka gdzie walczymy o przeżycie skrajnie niedojrzałych noworodków, ale również o ochronę niedojrzałego mózgu noworodka i komfort dalszego ich życia.

Streszczenie napisane jest syntetycznie, zawarte na 2,5 stronach w języku polskim i angielskim, umieszczone na samym początku rozprawy. Brakuje tytułu streszczenia zarówno w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo zawarte jest w 222 pozycjach dobranych prawidłowo.

Przedstawiana praca pod względem zastosowanej metodologii, analizy statystycznej, oraz cytowanego piśmiennictwa przedstawia bardzo wysoki poziom świadczący o dobrym przygotowaniu autora do planowania i prowadzenia badań.

Stwierdzam także, że praca stanowi oryginalny wkład w badania dotyczące prognozowania zaburzeń w rozwoju psychoruchowym u noworodków skrajnie niedojrzałych (≤ 28 tc) na podstawie badania USG przeziemiączkowego i RM mózgu. Szkoda, że w pracy ocenę rozwoju dokonano wg Dziecięcej skali rozwojowej (DSR) stosowanej w naszym kraju, a nie skali rozwoju psychoruchowego Baylej (BSID) którą używa cały świat i to daje możliwość dokładnego porównania naszych wyników z innymi na świecie, co podkreślał w dyskusji autor.

Uwagi krytyczne nie mają znaczenia wobec wysokiego poziomu merytorycznego pracy.

Formułując ostateczny wniosek oceny dysertacji 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”. spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie „nauki medyczne”

Mam zaszczyt w związku z tym, przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Marcina Kalisiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej obrony.

Dr hab. Bogumiła Janina Stoińska Prof. Akademii Kaliskiej