



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej

UI Borowska 213, 50-556 Wrocław , sekretariat tel 71 736 4400

E- poczta: knp@usk.wroc.pl

Kierownik : Prof. dr hab. n. med Danuta Zwolińska

Wrocław 09.08.2021r

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Anety Kubisa

pt.: "Ocena rozwoju psychoruchowego u dzieci po zastosowaniu selektywnego chodzenia mózgu"

Rozwój psychoruchowy dziecka podlega ocenie podczas każdorazowego kontaktu małego pacjenta z personelem medycznym czy to w gabinecie zabiegowym czy konsultacyjnym. Okres pierwszych kilkunastu miesięcy życia dziecka cechuje wyjątkowa dynamika wzrostu ciała, która już nigdy później nie jest obserwowana w życiu człowieka. Rozwój ten przebiega według sekwencji zdarzeń występujących w określonej kolejności po sobie jako efekt „dojrzewania do dorosłości biologicznej„. W procesie tym występuje tzw kamienie milowe, czyli punkty neurorozwojowe, w których to kształcający się organizm powinien osiąść zdolności do wykonania bądź nabycia pewnych umiejętności. Kamieniem milowym jest więc np. uzyskanie przez dziecko umiejętności samodzielnego siedzenia, stania czy

chodzenia. Dla niektórych pediatrów praktycznie każdy miesiąc życia dziecka do 4 roku to kamień milowy w rozwoju psychoruchowym, kształceniu ruchów precyzyjnych czy zaradności.

Kamienie milowe stanowią, więc podstawę do prowadzenia obserwacji i monitorowania rozwoju malucha a także identyfikację dzieci zagrożonych opóźnieniem rozwoju. Istotnym wydarzeniem, rzutującym na całokształt rozwoju psychoruchowego dziecka jest sam poród wraz okresem okołoporodowy oraz wszystkimi ewentualnymi komplikacjami do jakich wówczas doszło. Wśród najistotniejszych powikłań tego okresu należy wymienić niedotlenienie płodu powstałe na skutek działania różnorodnych czynników. Konsekwencją niedotlenienia okołoporodowego jest encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, prowadząca do zaburzeń neurologicznych w rozwoju ruchowym, intelektualnym, a w efekcie powstania różnego stopnia upośledzenia umysłowego bądź nawet śmierci dziecka. Częstość występowania encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennnej szacuje się na 2-6/1000 urodzonych o czasie noworodków, z czego 15-25% z nich umiera, a u 25% obserwuje się trwale uszkodzenia neurologiczne. Niedotlenienia okołoporodowego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego noworodków odpowiada za wybiórczą martwicę m.in. obszarów kory mózgu dotyczącą zwojów podstawy, wzgórze, warstw głębokich kory i komórek Purkiniego a także jąder nerwów czaszkowych czy międzymózgowia.

Terapeutyczna hipotermia (cool cup lub chłodzenie całego ciała) jako metoda neuroprotekcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci jest standardem postępowania w przypadku niedotlenienia przed-, śród- i poporodowego u dzieci powyżej > 35tyg ciąży. Efektem neuroprotekcijnym hipotermii jest spowolnienie metabolizmu tkanki nerwowej mózgu, co prowadzi do obniżenia zapotrzebowania komórek na glukozę i tlen. Metabolizm tkanki nerwowej mózgu obniża się o 6–10% przy spadku temperatury ciała o 1°C. Dochodzi wówczas do zmniejszenia uwalniania pobudzających aminokwasów i wolnych rodników. Rezultat protekcyjny hipotermii jest prawdopodobnie związany z zahamowaniem aktywności proteaz i kalpain, a więc „zamrożenia„ procesów ewentualnej apoptozy komórek nerwowych. Niedotlenienia okołoporodowego stanowi więc istotny problem nie tylko medyczny, ale ma wpływ również na komfort życia i funkcjonowania dziecka i jego rodziny.

Z powyższych względów podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących oceny rozwoju psychomotorycznego dzieci i wykrycie zaburzeń oraz deficytów w zakresie

ruchu, percepcji, mowy, funkcji manualnych i kontaktów społecznych, leczonych metoda hipotermii selektywnej w oparciu o Monachijską Funkcjonalną Diagnostykę Rozwojową uważam za cenne, nie tylko z punktu widzenia poznawczego, ale także klinicznego. Ich wyniki mogą okazać się bardzo przydatne w opiece neonatologów, a później okresie życia i pediatrów.

Przedstawiony projekt zyskał uznanie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB -229/117)

Dysertację rozpoczyna ciekawe *Wprowadzenie*, w którym Doktorantka przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący przedmiotu badań. W *Teoretycznych podstawach pracy* w sposób zwięzły opisuje niedotlenienie okołoporodowe, jego przyczyny, skutki, epidemiologię wraz z przebiegiem procesu uszkodzenia OUN. Przedstawia ponadto mechanizm hipotermii leczniczej oraz kryteria kwalifikacji, p/wskazania do zastosowania tej metody terapeutycznej. Na szczególne wyróżnienie zasługuje fragment *Teoretycznych podstawach pracy* przedstawiający szczegółowo dwie techniki chłodzenia ciała tj hipotermie całego ciała i selektywna hipotermie głowy oraz bogatą dokumentację zdjęciową (aparatury do hipotermii wraz z ich oprzyrządowaniem). Kolejne podrozdziały, związane są ściśle z postępowaniem z noworodkiem po kwalifikacji do zastosowania metody hipotermii leczniczej wraz z monitorowaniem tego zabiegu. Mgr Aneta Kubisa nie zapomniała również o przedstawieniu potencjalnych skutków ubocznych hipotermii.

Niezmiernie istotne jest to, że w bazach internetowych literatury medycznej ograniczona jest liczba doniesień klinicznych dotyczących rozwoju psycho-ruchowego u dzieci po zastosowaniu selektywnego chłodzenia mózgu, co tym bardziej podnosi wartość podjętych badań przez mgr Anetę Kubisę.

Układ pracy jest typowy. Zawarta we *Wprowadzeniu* wiedza wprowadza czytelnika w zagadnienia stanowiące podstawę założeń rozprawy doktorskiej i dowodzi wysokiej kompetencji Doktorantki w przedmiocie badań. Celem pracy była nie tylko ocena rozwoju psychomotorycznego dzieci leczonych hipotermia selektywną i wykrycie ewentualnych zaburzeń na różnych płaszczyznach zdrowia, ale także odpowiedź na 3 szczegółowe pytania badawcze. Cel pracy i jej założenia zostały jasno sformułowane i z uznaniem trzeba podkreślić, że świadczą one o kompleksowym, szerokim ujęciu problemu przez Doktorantkę.

W pracy wykorzystano metodę analizy dokumentacji medycznej grupy pacjentów, u których zastosowana została metoda hipotermii leczniczej. Były to

noworodki leczone na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Noworodków i dzieci w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im J.Gromkowskiego przy ul Koszarowej 5 we Wrocławiu. Pacjenci hospitalizowani byli w okresie od 1.12.2001 do 31.01.2019 roku, a badania przeprowadzono w okresie od marca 2017 do stycznia 2019r w Centrum Terapii Espiro we Wrocławiu. Na podstawie analizy dokumentacji medycznej wyłoniono grupę 58 dzieci i na wszystkie późniejsze czynności uzyskano od opiekunów prawnych tych pacjentów wymagana zgodę.

W podrozdziale „*Warunki przeprowadzenia badan*” mgr Aneta Kubisa przedstawia Monachijską Funkcjonalną Diagnostykę Rozwojową, metodę wykorzystywaną w ocenie rozwoju psychoruchowego dzieci już od 1 miesiąca życia. W moim odczuciu informacja o tej metodzie jak i innych narzędziach oceny rozwoju psychomotorycznego dzieci w pierwszych kilku latach życia powinna być treścią rozdziału *Wprowadzenia*.

W *Materiał i Metody* rozprawy Doktorantka przedstawia szczegółowo arkusze badania dla oceny rozwoju dziecka w kolejnych latach życia tzn w 1 roku życia, 2-3 rok życia, 3-4-ty i powyżej 4 roku życia. Dodatkowo, dla grupy wiekowej 3-4 , 4-6 latków przeprowadzona jest rozmowa z rodzicami w formie ankiety. Do rejestracji oceny wyników badania służyły arkusze oceny rozwoju przedstawione przez mgr Anetę Kubice w formie załączników 9, 17, 18, 20. W *rozdziale tym* nie podano jasno kryteriów wykluczenia.

Poza tym w *Materiał i Metody*, niezrozumiale na stronie 27 dla Załączników 18 i 20 podana jest strona 4 ?, na której przecież znajdujemy Wykaz skrótów występujących w pracy ? Brakuje mi ponadto w tym rozdziale informacji, iż w analizie zostaną wykorzystane przez Doktorantkę również wybrane parametry z gazometrii krwi czy wyniki USG mózgu (przed opisem *Narzędzia i Metody Badawczych*).

Dobór grup i narzędzi badawczych, w tym statystycznych, uważam za trafny. Są one współczesne i wiarygodne.

W rozdziale *Wyniki badań i ich omówienie* zabrakło informacji, iż z pierwotnej puli dzieci zaproszonych tj 51 (str 21) ostatecznie udział w badaniu wzięło 27 pacjentów (str 29). Dzieci zostały podzielone na odpowiednie grupy wiekowe zgodnie z założeniami Monachijskiej Funkcjonalnej Diagnostyki Rozwojowej.

Wyniki przeprowadzonych analiz zostały przedstawione w 27 tabelach i 36 wykresach, bardzo starannie opracowanych. Przyniosły one wiele ważnych spostrzeżeń. Doktorantka wykazała, że największe deficyty rozwoju psychoruchowego dotyczyły dzieci w wieku 4-6 lat (tj w obszarze samodzielności, rozumienia liczb i logicznego myślenia). Badanie w grupie 2-3 latków wykazały natomiast opóźnienie rozwoju w zakresie percepcji, wieku społecznego i rozumienia mowy. W najmłodszej analizowanej populacji pediatrycznej jedynie o 1 miesiąc stwierdzono opóźnienie w obszarze mówienia i bez znaczących opóźnień w obszarze raczkowania, siadania chwytania czy percepcji i rozwoju społecznego wg Monachijskiej Funkcjonalnej Diagnostyki Rozwojowej. Świadczy to niezbicie o skutecznym leczeniu jakie zostało podjęte w właśnie postaci hipotermii terapeutycznej.

Doktorantka nie wykazała ponadto zależności statystycznej wpływu niskich wartości gazometrycznego pH i BE w pierwszej godzinie życia na zmiany patologiczne w tkance mózgowej. Również ocena powiązania wpływu czynności resuscytacyjno-reanimacyjnych na sali porodowej u dzieci z zastosowaną hipotermia lecznicza nie wykazała istotności statystycznej. Zaobserwowała również, że deficyty występujące w rozwoju psychoruchowym w przedziale wiekowym od 1 do 5 roku życia nie są wynikiem wpływu czynności resuscytacyjnych w pierwszej godzinie po porodzie. Ciekawe jest natomiast spostrzeżenie braku zależności pomiędzy oceną w skali Apgar a rozwojem dzieci. Powszechnie uważa się, że im wyższa punktacja stanu ogólnego dziecka w skali Apgar tym jest lepsze rokowanie co do rozwoju psychoruchowego. Zbliżone dane obserwacyjne publikują również inni autorzy np. zespół Laptok'a.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej poczyniono jeszcze wiele ciekawych obserwacji, nie sposób wszystkiego szczegółowo omówić. Ich całościowy wydźwięk wskazuje, że zastosowanie hipotermii leczniczej w dużym stopniu redukuje ryzyko wystąpienia poważnych uszkodzeń neurologicznych. Poza tym wczesna diagnostyka i rehabilitacja jest niezwykle istotna dla rozpoznania zaburzeń i deficytów psychomotorycznych u dzieci .

Przedstawiając *Wyniki* mgr Aneta Kubisa nie ustrzegła się jednak pewnych nieścisłości. Dotyczą one:

- ujednoczenia używanego skrótu dla rezonansu magnetycznego : MR ?, RM czy MRI ? (str 5, str 68, str 73)
- ujednoczenia umieszczania numeru cytowanej pozycji literaturowej np. na końcu zdania
- rozwinięcie angielskie skrótu HIE str 4
- wyjaśnienie co to wskaźniki/wynik IQ ? str 67
- umieszczenie w wykazie skrótów IQ
- brak literatury przy cytowaniu zespołu Thoresen i wsp str 66
- brak literatury przy cytowaniu zespołu Nor i wsp str 66
- brak literatury przy cytowaniu zespołu Shankaran i wsp str 67
- wyjaśnienia czym jest czerwona pozioma kreska/linia na wykresach 1-3 str 35-37
- czy jest skrótem myślowym zwrot „ dla głowy selektywnej „ str 13 ?
- brak wyjaśnienia używanego skrótu HBD skoro jest wyjaśnienie skrótu USG
- zastosowany skrót MDM to celowe i nietypowe określenie dla mózgowego porażenia dziecięcego ? str 4
- co oznacza użycie czerwonego koloru dla niektórych wartości liczbowych w tabelach np. 18, 21 czy 26 ?

W szerokiej, ładnie napisanej *Dyskusji*, która jest prowadzona w sposób systematyczny w odniesieniu do poszczególnych wyników badań, mgr Aneta Kubisa skonfrontowała wyniki własnych spostrzeżeń z danymi z piśmiennictwa wykazując się bogatą wiedzą i umiejętnością interpretacyjną.

Wyciągnięte 3 wnioski odpowiadają na cele pracy i są poprawnie sformułowane.

Piśmiennictwo, obejmuje 121 pozycji i jest prawidłowo cytowane w tekście. Powyższe uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny pracy.

Podsumowując: rozprawa doktorska jest ciekawa, wnosi nowe elementy poznawcze na temat oceny rozwoju psychoruchowego u dzieci po zastosowaniu

selektywnego chłodzenia mózgu w oparciu o Monachijską Funkcjonalną Diagnostykę Rozwojową. Ma ona także wymiar kliniczny i praktyczny, dając wgląd w intraindywidualną somatyczną i fizjologiczną diagnostykę rozwojową dziecka w 8-miu obszarach funkcjonalnych. Jej wyniki wskazują na konieczności długofalowej opieki rehabilitacyjnej w populacji pediatrycznej, u których doszło do afilacji okołoporodowej.

WNIOSEK KOŃCOWY

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy, ważny aspekt poznawczy i praktyczny oraz przeprowadzenie rzeczowej dyskusji oceniam rozprawę jako spełniającą wymagania stawiane rozprawom na **stopień doktora nauk o zdrowiu** określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.).

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie mgr Anety Kubisy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wagę problemu medycznego i wkład informacyjny dla lekarzy opiekujących się populacją pediatryczną oraz duży nakład pracy Doktorantki włożony w przygotowanie rozprawy doktorskiej, mam zaszczyt **wnioskować o przyznanie rozprawie doktorskiej wyróżnienia.**



dr hab. n. med. Dorota Polak-Jonkisz, prof. UM we Wrocławiu

