



UNIwersytet WROcławski
Wydział Nauk Biologicznych
KATEDRA BIOLOGII CZŁOWIEKA
50-138 Wrocław, ul. Kuźnica 35
tel. 71 375-26-97

dr hab. n. o zdr. Wioleta Umławska

Wrocław, 18.09.2017

Katedra Biologii Człowieka

Uniwersytet Wrocławski

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Tytuł rozprawy: Antropologiczne uwarunkowania mózgowego porażenia dziecięcego

Autor rozprawy: mgr Marta Sternal

Promotor: dr hab., prof. nadzw. Barbara Kwiatkowska

Mózgowe porażenie dziecięce (mpd) jest niepostępującym zespołem objawów chorobowych dotyczącym ośrodkowego układu nerwowego. Mózgowe porażenie dziecięce, chociaż nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej, jest jedną z najpowszechniejszych neurologicznych przyczyn niepełnosprawności wśród dzieci. Do tej pory nie opracowano idealnej, wyjaśniającej w pełni złożoności tego zespołu, definicji mózgowego porażenia dziecięcego. Przyjmuje się, że zespół ten spowodowany jest współlistnieniem różnorodnych czynników etiologicznych, które na skutek uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w trakcie jego intensywnego rozwoju, zwyczajowo dzieli się na czynniki płodowe, okołoporodowe i noworodkowe. Lista potwierdzonych badaniami, jak również słabiej jeszcze poznanych czynników powiązanych przyczynowo z mózgowym porażeniem dziecięcym jest bardzo długa i nadal otwarta. Należą do nich m.in. poród przedwczesny, niska urodzeniowa masa ciała, infekcje wewnątrzmaciczne, niedotlenienie okołoporodowe, długi i skomplikowany poród, ciąża mnoga, infekcje w okresie noworodkowym. W etiologii tego

zespołu postuluje się również niekorzystny wpływ różnych czynników działających na rodziców jeszcze przed poczęciem dziecka oraz pewne uwarunkowania genetyczne.

Badacze są jednak zgodni co do tego, że wczesne prognozowanie mózgowego porażenia dziecięcego przy pomocy analizy czynników ryzyka, jak również odpowiednio wczesna i skuteczna diagnostyka, umożliwiając zastosowanie efektywnej terapii usprawniającej. Szybkie wdrożenie procesu rehabilitacyjnego pozwala bowiem na poprawę jakości życia dziecka, zarówno na danym etapie rozwoju osobniczego, jak i w przyszłości.

Podjęcie badań z zakresu analizy uwarunkowań mózgowego porażenia dziecięcego przez Panią mgr Martę Sternal uważam zatem za bardzo interesujące i niezwykle potrzebne nie tylko z punktu widzenia antropologii klinicznej, nauk medycznych czy nauk o zdrowiu, ale również nauk społecznych.

W niniejszej rozprawie Doktorantka postawiła sobie za główny cel określenie za pomocą modeli regresji logistycznej, związku oraz jego siły, między wybranymi czynnikami demograficznymi, przedporodowymi, okołoporodowymi i noworodkowymi, a ryzykiem wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego. Na tej podstawie Pani mgr Marta Sternal opracowała najbardziej odpowiedni i wiarygodny model regresji logistycznej, wyłaniający czynniki wysokiego ryzyka związane z wystąpieniem tego zespołu objawów chorobowych.

Cele dysertacji Doktorantka sformułowała jasno i w sposób nie budzący wątpliwości.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 197 stron, z czego na zasadniczy tekst pracy przypada 100 stron. Opracowanie składa się z 7 rozdziałów ułożonych w tradycyjny sposób. Wyodrębnione rozdziały to **Wstęp**, **Cel pracy**, **Materiał i metody**, **Analiza**, **Dyskusja** oraz **Wyniki i wnioski**. Ponadto praca została uzupełniona o **Streszczenie w języku polskim i angielskim**, wykaz cytowanego **Piśmiennictwa** oraz **Aneks**. W skład rozbudowanego, bo stanowiącego ponad 40% objętości opracowania Aneksu, wchodzi 8 załączników, zawierających wzór autorskiej ankiety, liczne ryciny i tablice z charakterystykami opisowymi materiału badawczego, tablice z wynikami analiz statystycznych oraz szczegółowy wykaz ośrodków zajmujących się dziećmi z mózgowym porażeniem dziecięcym, w których zebrano informacje stanowiące podstawę rozprawy.

We **Wstępie** pracy Autorka dokonała wnikliwego przeglądu piśmiennictwa na temat epidemiologii oraz różnorodnych czynników przyczyniających się do wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego. Ustalenie częstości występowania tego zespołu

chorobowego jest obarczone ryzykiem błędu ze względu na brak precyzyjnego określenia wieku dziecka, w którym można ustalić rozpoznanie. Z tego względu, dane epidemiologiczne publikowane w literaturze wykazują stosunkowo duże zróżnicowanie. Informacje te Autorka podała w zestawieniach tabelarycznych, co znacznie ułatwiło śledzenie trendów w wartościach współczynników chorobowości oraz średniego wieku rozpoznania mózgowego porażenia dziecięcego w ciągu ostatnich 30-stu lat. Druga, znacznie obszerniejsza część Wstępu została poświęcona przedstawieniu wyników badań dotyczących podłoża mózgowego porażenia dziecięcego. Z uwagi na obserwowaną zależność pomiędzy stopniem nasilenia uszkodzeń mózgowia, a czasem trwania ciąży, Doktorantka szczegółowo omówiła udowodnione oraz sugerowane czynniki ryzyka tego zespołu u noworodków urodzonych przedwcześnie oraz urodzonych o czasie. Innymi kwestiami przedstawionymi w tej części rozprawy były m.in. charakterystyka zespołów niedokrwienno-niedotlenieniowych, udział czynników genetycznych oraz znaczenie czynników socjoekonomicznych w etiologii tego zespołu.

Pogłębiona analiza piśmiennictwa dotycząca zarówno epidemiologii, jak i uwarunkowań mózgowego porażenia dziecięcego zaprezentowana we Wstępie pracy, wskazuje na bardzo staranne przygotowanie teoretyczne Doktorantki do realizacji złożenia dysertacji. Ponadto, z uwagi na zakres i wnikliwość omawianych zagadnień, materiał zgromadzony w tej części opracowania może stanowić pomoc dla innych badaczy zajmujących się podobną tematyką. W mojej opinii, warto go zatem przedłożyć do odrębnej publikacji o charakterze przeglądowym.

Niewątpliwym atutem pracy jest liczny **Materiał** badawczy, który zebrano na podstawie autorskiej ankiety zawierającej informacje medyczne, antropologiczne, demograficzne i socjoekonomiczne, uzyskane dla 278 osób z mózgowym porażeniem dziecięcym urodzonych w latach 1976-2010. Podczas, gdy w literaturze przeważają opracowania bazujące na obserwacji chorych z pojedynczych ośrodków medycznych, bądź też opracowania regionalne, Doktorantka dotarła do 40 ośrodków zajmujących się opieką lub/i usprawnianiem osób z mózgowym porażeniem dziecięcym w 14 województwach Polski. Tak szeroko zakrojone działania wymagały z pewnością dużego nakładu pracy oraz dobrej organizacji przeprowadzonych badań.

Autorska ankieta, którą wypełniały matki lub opiekunowie chorych osób, była bardzo szczegółowa i składała się z 64 pytań. Schemat pytań zawartych w ankiecie wynikał z próby

powiązania przez Autorkę określonych czynników mających związek z etiologią mózgowego porażenia dziecięcego z czasem trwania ciąży, porodem oraz okresem okołoporodowym. Pierwsza część ankiety dotyczyła informacji o matce i ojcu dziecka, i stanowiła m.in. analizę wywiadu chorobowego, położniczego i rodzinnego matki. Druga część ankiety obejmowała pytania dotyczące informacji medycznych, antropologicznych, występowania zaburzeń towarzyszących oraz chorób dziecka. Trzecia, ostatnia część ankiety to tzw. diagnoza środowiskowa, będąca sumą informacji na temat struktury rodziny dziecka, miejsca zamieszkania oraz sytuacji materialnej rodzin badanych dzieci.

Wartość poznawczą informacji zebranych na podstawie kwestionariusza ankietowego, niezbędnych do realizacji celów opracowania, oceniam wysoko. Pewnym mankamentem ankiety, co zresztą podkreśliła sama jej Autorka, były powtarzające się braki w podawaniu przez matki danych dotyczących dokładnego wieku ciążowego. Niedostatki informacji z tego zakresu skłoniły Panią mgr Sternal do klasyfikacji tej zmiennej na „noworodki donoszone” i „noworodki niedonoszone”, co w mojej opinii było rozwiązaniem poprawnym i jedynym możliwym w sytuacji braku kompletności danych.

Do przeprowadzonych badań włączono również grupę kontrolną, którą stanowiły noworodki urodzone w latach 1990-2010 w Powiatowym Szpitalu im. Miłosierdzia Bożego w Limanowej (n=435). Informacje dotyczące przebiegu ciąży, porodu, stanu zdrowia matek i ich dzieci, Doktorantka uzyskała na podstawie udostępnionej dokumentacji medycznej.

Rozdział **Analiza wyników** ma logiczny i klarowny układ. W kolejnych 6. podrozdziałach Doktorantka przedstawiła szczegółowo wyniki przeprowadzonych analiz, w pełni realizując postawione cele dysertacji. W oparciu o doniesienia z literatury Doktorantka założyła, że czynniki ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego różnią się w grupie noworodków donoszonych i niedonoszonych, jak również w grupie noworodków z ciąż pojedynczych i bliźniaczych. Zastosowany podział oraz bogaty zasób informacji uzyskany na podstawie kwestionariusza ankietowego, stworzyły możliwość ciekawych oraz wszechstronnych analiz. Bardzo duże wrażenie robi zakres wykonanych przez Doktorantkę analiz statystycznych. Zastosowanie różnorodnych modeli regresji logistycznej oraz uproszczenie struktury rozpatrywanych informacji ankietowych za pomocą analizy składowych głównych, wskazuje na biegłość Kandydatki w statystycznym opracowywaniu danych.

W swojej pracy doktorskiej Pani mgr Marta Sternal wykazała, że różne są uwarunkowania mózgowego porażenia dziecięcego w przypadku ciąż donoszonych i niedonoszonych. Najsilniejszymi predyktorami w grupie dzieci z ciąż donoszonych okazały się krwawienia w czasie ciąży, niska kondycja biologiczna dziecka oceniana za pomocą skali Apgar, infekcje w okresie noworodkowym oraz niski status materialny ojca. W przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie najważniejszymi czynnikami ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego były: niski status materialny matki, niedotlenienie płodu oraz podwyższony poziom bilirubiny. Z kolei w grupie ciąż pojedynczych najsilniejszymi predyktorami wystąpienia omawianego zespołu chorobowego były krwawienia w czasie ciąży, poród nagły, infekcje w okresie noworodkowym, niska punktacja w skali Apgar oraz niska urodzeniowa masa ciała. Otrzymane wyniki sugerują infekcyjne podłoże mózgowego podłoża dziecięcego w przypadku ciąż donoszonych oraz niedotlenieniową przyczynę tego zespołu w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie. Doktorantka wskazała i uszeregowała również najważniejsze czynniki ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego, niezależnie od przynależności do rozpatrywanych grup badawczych. Ciekawym rezultatem przeprowadzonych analiz jest również wykazanie istotnego wpływu wieku ojca jako ważnego predyktora mózgowego porażenia dziecięcego.

Uważam, że dokonana analiza materiału stanowi cenny i oryginalny wkład Doktorantki w problematykę uwarunkowań mózgowego porażenia dziecięcego.

Rozdział **Dyskusja** zawiera pogłębioną interpretację uzyskanych wyników oraz ich konfrontację z rezultatami badań innych autorów, zajmujących się podobną tematyką. Dyskusja została przeprowadzona bardzo sprawnie i wszechstronnie. W rozdziale tym dużo miejsca Doktorantka poświęciła m.in. uwarunkowaniom stanu zdrowia matki i dziecka z wykorzystaniem mierników statusu społeczno-ekonomicznego jako zmiennych modyfikujących pozycję społeczną. Niski status materialny matki i ojca okazał się w recenzowanej pracy silnym predyktorem mózgowego porażenia dziecięcego.

Rozdział **Wyniki i Wnioski** podsumowuje najważniejsze osiągnięcia Doktorantki. Rezultaty analiz statystycznych zostały przedstawione zwięźle i przejrzysto, a wyciągnięte przez Autorkę wnioski uważam za trafne i właściwe.

Rozdział **Piśmiennictwo** zawiera 219 pozycji, z czego ponad 80% stanowią publikacje anglojęzyczne. Są to prace opublikowane głównie w czasopismach medycznych, właściwie i

starannie dobrane do tematu rozprawy, oraz aktualne w sensie lat publikacji. W referencjach znajduje się jedna opublikowana praca Doktorantki (poz. 181).

Z formalnego punktu widzenia nie mam w zasadzie zastrzeżeń do recenzowanej pracy. Jedyna moja uwaga dotyczy przedstawionej przez Doktorantkę charakterystyki opisowej parametrów urodzeniowych badanych dzieci. W tablicach I i II zamieszczonych w aneksie, średnie wartości urodzeniowej masy i długości ciała zostały podane łącznie dla obu płci. Z uwagi na zjawisko dymorfizmu płciowego, charakterystyki te powinny zostać przedstawione odrębnie dla noworodków płci męskiej i żeńskiej.

Dysertacja została poprawnie zredagowana, napisana ładnym językiem. Zamieszczone w pracy tablice i ryciny są czytelne, estetyczne i opatrzone wyczerpującymi podpisami. Z obowiązku recenzenta przytoczę uchwycone błędy:

- str. 20 jest „zwał łożyska”, powinno być „zawał łożyska”
- str. 36 jest „stany zapalne w macicy mniejszej”, powinno być „stany zapalne w miednicy mniejszej”
- str. 58 jest „porównano pod względem...”, powinno być „porównano pod względem...”

Przedstawione uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny recenzowanej dysertacji. Uważam, że rozprawa doktorska Pani mgr Marty Sternal prezentuje wysoki poziom merytoryczny. Na podkreślenie zasługuje zarówno liczny Materiał badawczy, jak i wysoki poziom wykonanych Analiz statystycznych, oraz doskonale napisane rozdziały Wstęp i Dyskusja. Otrzymane wyniki mają wymiar nie tylko poznawczy, ale również praktyczny. Należy żywić nadzieję, że rezultaty badań Pani mgr Marty Sternal przyczynią się do optymalizacji działań z zakresu interdyscyplinarnej opieki nad kobietą ciężarną oraz noworodkiem/niemowlęciem, prowadząc do zmniejszenia częstości występowania mózgowego porażenia dziecięcego w populacji dzieci i młodzieży. Omawiane kwestie wymagają z pewnością dalszych badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Marty Sternal jest samodzielnym rozwiązaniem problemu badawczego i stanowi istotny wkład w postępowanie wiedzy. 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 (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką wartość naukową pracy doktorskiej mgr Marty Sternal, wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego o wyróżnienie tej rozprawy.

Wioleta Almirowska