

Posudek oponenta disertační práce

Student: MUDr. Milan Hanzl

Název práce: Vztah vysokých hladin interleukinu-6 v pupečnickové krvi novorozenců pod 1500 gramů porodní hmotnosti k mortalitě, časné plicní a kraniální morbiditě a k riziku neurosenzorického postižení

Školitel: Prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc., Dr.h.c.

Oponent: Doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.

Vlastní hodnocení

Aktuálnost zvolené problematiky

Kategorie novorozenců s porodní hmotností nižší než 1500 g představuje skupinu novorozenců se středním až vysokým rizikem závažné časné plicní a kraniální morbidity a vyplývajícího dlouhodobého neurosenzorického postižení a také ovšem s rizikem mortality. Neonatologická pracoviště intenzivně hledají možnosti jak této morbiditě a mortalitě předcházet. Problematika předložené práce je proto vysoce aktuální.

Stanovené cíle doktorské disertační práce (splnění cílů)

Cílem předložené disertační práce je prokázat vztah hladin prozánětlivého cytokinu IL-6 v pupečnickové krvi k riziku mortality a závažné plicní a kraniální morbidity u novorozenců s PH pod 1500 g a dále posoudit význam včasné identifikace a ovlivnění zánětlivé reakce pro snižování incidence neurosenzorického postižení ve dvou letech. Statisticky významný vztah hladin IL-6 byl prokázán. Časná identifikace zánětlivého procesu a jeho ovlivnění je potenciálně mocný nástroj k předcházení neurosenzorickému postižení na základě poznatků předložené práce, jež jsou v souladu i s literárními údaji, avšak pro malou četnost souboru vyšetřených dvouletých dětí s postižením nebyla data statisticky zhodnocena. Generální cíl práce byl tedy splněn.

Souhrnný cíl je pak rozdělen do následujících dílčích cílů:

1. Zhodnotit výsledky vyšetření hladin IL-6 v pupečnickové krvi u 392 novorozenců s PH pod 1500 g, narozených a léčených v PC v Českých Budějovicích v letech 2004-2008. Splněno, vysoká hladina IL-6 nalezena u 21,7 % dětí souboru.
2. Statisticky zhodnotit význam vysokých hladin IL-6 v pupečnickové k výskytu celkové mortality a časné morbidity. Určit prediktivní význam. Splněno, mezi nepříznivými

perinatálními výsledky a vysokou hladinou IL-6 byl prokázán statisticky významný vztah. Senzitivita vyšetření je poměrně nízká, zato specificita vysoká.

3. Určit a statisticky zhodnotit významnost vztahu patologických hodnot IL-6 v pupečnickové krvi k incidenci závažné kraniální i pulmonální morbidity. Tento cíl byl také splněn. Bylo zjištěna rozdílná závislost podle druhu morbidity: u kraniální morbidity nebyla statisticky významná, u pulmonální ano.

4. U novorozenců souboru, u kterých byla prokázána časná kraniální nebo pulmonální morbidita stanovit frekvenci závažného neurosenzorického postižení ve dvou letech. Frekvence byla stanovena pro jednotlivé skupiny morbidity (kraniální morbidita – neurosenzorické postižení u 33 % vyšetřených, kombinovaná kraniální+pulmonální – 50 %, pulmonální – 15 %).

5. Stanovit incidenci závažného neurosenzorického postižení ve dvou letech v podsouborech novorozenců s vysokým IL-6 a s fyziologickým IL-6 v pupečnickové krvi. Incidence byla stanovena, ale vzhledem k malému počtu postižených pacientů nebylo provedeno statistické hodnocení významnosti.

6. Vyjádřit se na základě získaných výsledků k přínosu rutinního vyšetření IL-6 v pupečnickové krvi pro příznivé ovlivnění incidence neurosenzorických handicapů u novorozenců nejnižších porodních hmotností. Také tento dílčí cíl byl splněn. Na základě zjištěných fakt a zvážení vztahů mezi incidencí časně morbidita a neurosenzorického postižení a dále zvážení úlohy perinatálního zánětu v etiologii závažné morbidity, se jeví ovlivnění perinatálního zánětu jako klíč k redukci incidence neurosenzorického postižení novorozenců nejnižších porodních hmotností.

Nové poznatky, které byly dosaženy v doktorské disertační práci – detailně popsat

Předložená práce přináší řadu poznatků, počínaje tím základním:

- tj. vyšetřování hladin IL-6 v pupečnickové arteriální krvi novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností je možné i v rutinním provozu,
- umožňuje takto rychle s vysokou specificitou identifikovat a začít léčit pacienty s perinatálním zánětem, předchází tím nepříznivý perinatální výsledek (mortalita, morbidita).
- cenný je dále také prognostický význam patologické hodnoty IL-6 v pupečnickové krvi i z hlediska dlouhodobého vývoje, kdy časná predikce nepříznivého vývoje může vést k časně indikaci vhodné vývojové intervence, a tím zlepšit vývojový nálezn.

Dále práce prokazuje:

- přímý vztah patologické hladiny IL-6 k závažné novorozenecké morbiditě a mortalitě, vztah statisticky významný k pulmonální morbiditě, nesignifikantní k morbiditě kraniální.

Potvrzuje skutečnost, že:

- časná neonatální morbidita nese vysoké riziko (15 – 50 % podle druhu) dlouhodobého neurosenzorického postižení.

Práce ohlašuje perspektivu rozšíření terapeutických možností perinatálního zánětu v blízké budoucnosti.

Připomínky

Dokument obsahuje všechny náležitosti a součásti disertační práce. Po stránce formální lze vytknout chybné číslování stránek v obsahu, dále překlepy, vzniklé nejspíše při práci s textem na počítači.

První část práce, přiměřeně obsažná, popisuje současný stav poznatků o rozvoji perinatálního zánětu, jeho následcích a uvádí možnosti protizánětlivého léčebného ovlivnění, zejména ve vztahu k neuroprotekcí.

Ve vlastní práci bylo dosaženo stanovených cílů, dvě ze čtyř vytyčených hypotéz byly na základě statistického zpracování výsledků přijaty, jedna byla zamítnuta, jedna zůstala otevřená k dalšímu zkoumání. Právě zde se projevila nevýhoda nízkého počtu vyšetřených dvouletých dětí s neurosenzorickým postižením, neumožňující statistické hodnocení.

Otázka oponenta: Autor v kapitole 1.4.3. Možnosti neuroprotektce uvádí například erythropoetin jako antiapoptotický prostředek. Ovšem u erythropoetinu existuje riziko, alespoň teoretické, podpory vaskulární proliferace při retinopatii. Oponenta zajímá, zda autor plánuje na svém pracovišti použití erythropoetinu i s tímto rizikem nebo případně jiných v dané kapitole uvedených léků, jako melatonin či nesteroidní protizánětlivé léky, v další fázi své vědecké práce.

ZÁVĚR

Doporučuji k obhajobě a navrhuji udělení titulu Ph.D.

V Plzni dne 21.8.2009

Podpis:



Oponentský posudok doktorandskej dizertačnej práce MUDr. Milana Hanzla :
„ Vztah vysokých hladín interleukínu – 6 v pupečnikovej krvi novorodenca pod 1500 gramu porodní hmotnosti k mortalite, časné plicní a kraniálne morbidite a k riziku neurosenzorického postihnutí „

Predložená dizertačná práca je výsledkom 5 ročnej vedecko výskumnej práce autora, na jednom z najlepšie organizovaných novorodeneckých centier v ČR, ktorého výsledky starostlivosti o deti veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou pod 1500 g sú porovnateľné s výsledkami starostlivosti o tieto deti v Motole a UPMD. Autor sledoval vzťah vysokých hladín Interleukínu – 6 v pupečnikovej krvi k spektru patologických stavov spojených s mortalitou a morbiditou.

V teoretických kapitolách hodnotí súčasný stav so zameraním na zápalové reakcie plodu, podrobne analyzuje cytokíny a najmä Interleukín 6 , upozorňuje na hlavné príčiny morbidity u novorodencov veľmi a extrémne nízkej pôrodnej hmotnosti ako je kraniálna, pulmonálna a neurosenzorická postihnutie ako aj možnosti prevencie.

Vo výskumnej časti práce definuje ciele, predkladá hypotézy, popisuje výsledky. Osobitne cennou kapitolou je diskusia v ktorej interpretuje dosiahnuté výsledky a dostáva sa k záverom.

Predkladaná dizertačná práca je na vysokej úrovni a po stránke obsahovej i formálnej spĺňa požadované kritéria dizertačnej práce.

Povinnosťou oponenta je však oponovať a predkladať otázky ?

1. Téma súvisí s intraamniálnym zápalom a teda infekciou. Iste ste sledovali bakteriálne a pitevné nálezy exitovaných sledovaných novorodencov. Môžete stručne popísať získané nálezy ?
2. Súhlasíte s názormi citvaných autorov Roztočil a spol. s aktívnym ukončením gravidity v 32. týždni pri predčasnom odtoku plodovej vody
3. Súhlasíte s názorom, že čistá nezrelosť je pre neonatológa riešiteľným problémom, ale pridružené komplikácie, ktorým je možno v mnohých prípadoch predísť, nie len komplikujú liečbu nezrelého novorodenca, ale ovplyvňujú perinatálne výsledky ako mortalitu tak i morbiditu ?
4. na str. 17 vo vzťahu s hypoxickoischemickým infarktom citujem hovoríte o infuxe v buniek do buniek ? Môžete to bližšie vysvetliť.
5. Na str. 28 definujete DMO ako neprogredujúce, trvalé postihnutie mozgu, v čom vidíte význam slova neprogredujúce

Tieto pripomienky a otázky neznižujú hodnotu dizertačnej práce a sú skôr podnetom do diskusie.

Záverom oponent konštatuje, že ide o mimoriadne cennú dizertačnú prácu hodnotenia hladín Interleukínu 6 v pupečnikovej krvi u súboru 392 novorodencov s pôrodnou hmotnosťou pod 1500 vo vzťahu s mortalitou a morbiditou týchto novorodencov a preto odporúčam komisii, aby po úspešnej obhajobe bola MUDr. Milanovi Hanzlovi udelení vedeckú hodnosť Phd.

Bratislava 13.08-09

prof. MUDr. Ladislav Šoltés, DrSc.Dr.h.c.

