Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kingi Nuckowskiej „Wpływ częstości oddychania na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u ludzi"

Badania prowadzone na przestrzeni ostatnich dekad udokumentowały nierozerwalny związek układu sercowo-naczyniowego z układem oddechowym. Z uwagi na tak ścisłe powiązanie, jak również stały wzrost częstości zapadalności na choroby sercowo naczyniowe i związane z układem oddechowym problematyka przedstawionej do oceny dysertacji jest bardzo istotna.

W organizmie człowieka istnieje szereg mechanizmów regulujących wartości ciśnienia tętniczego (BP). Podzielono je na szybkie i długo okresowe mechanizmy kontroli BP. Najlepiej poznane mechanizmy długo okresowej kontroli BP obejmują regulację hormonalną, układ renina-angiotensyna-aldosteron, produkcję endoteliny i tlenku azotu przez śródbłonek naczyń oraz wiele innych. Natomiast mniej poznane szybkie mechanizmy kontroli BP obejmują odruch z baroreceptorów, odruch z chemoreceptorów oraz szereg odruchów sercowo-płucnych. Głównym zadaniem odruchu z baroreceptorów jest buforowanie krótkotrwałych zmian BP poprzez naprzemienną aktywację współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego, co powoduje odruchowe zmiany pojemności minutowej serca i całkowitego oporu obwodowego (składowych odpowiedzialnych za regulację BP). Prawidłowe funkcjonowanie odruchu z baroreceptorów jest niezbędne dla efektywnej kontroli BP, a zaburzenia w funkcjonowaniu tego odruchu mogą być przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego. Celem odruchu z chemoreceptorów jest zapewnienie odpowiedniej wentylacji minutowej oraz wpływ na kontrolą BP. Odruchy sercowo-płucne stanowią liczną i zróżnicowaną grupę. Jednym z nich są receptory przedsionkowe które pełnią rolę kontroli objętościowej łożyska naczyniowego jednocześnie optymalizując pracę serca.

Obecnie coraz większe znacznie przypisuje się pulsacyjnemu krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) jako jednemu z elementów prowadzących do homeostazy śródczaszkowej. Zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej są tutaj nieinwazyjnym markerem zmian objętości płynu mózgowo-rdzeniowego. Już w 2008 roku dowiedziono, że pulsacyjny przepływ CSF odgrywa główną rolę w buforowaniu energii fali krwi napływającej do mózgu, a jego zaburzenie związane jest obecnością mikrouszkodzeń w obrębie istoty białej mózgu. Zależność ta została również potwierdzona u chorych na nadciśnienie tętnicze. Pulsacyjny

przepływ CSF zależny od cyklu serca oraz cyklu oddechowego. U podstawy pulsacyjnego przepływu CSF wywołanego cyklem oddechowym leżą zmiany ciśnienia w klatce piersiowej. Szybkość oddychania i jego faza wpływa zarówno na funkcję prawej i lewej komory serca czego konsekwencją jest wpływ na BP.

Prowadzone badania dotyczące oceny prawidłowego i upośledzonego krążenia CSF są badaniami eksperymentalnymi. Otrzymane wyniki potwierdzają związek zaburzonego krążenia CSF z występowaniem stwardnienia rozsianego. Ponadto dowiedziono związku z zaburzeniami krążenia CSF z występowaniem mikrourazów w obrębie istoty białej mózgu u chorych na Alzheimera-a, osób w podeszłym wieku i chorych na nadciśnienie tętnicze.

Należy jednak odnotować, że w dostępnej literaturze istnieje niewielka liczba doniesień oceniających wpływu różnych częstotliwości oddychania na oscylacje ciśnienia tętniczego (BP) i przestrzeń podpajęczynówkową (SAS) oraz wpływu oporu oddechowego w trakcie wolnego oddychania na sygnały BP i SAS dlatego zatem wobec tak ważnej problematyki, badania Pani mgr Magdaleny Nuckowskiej posiadają istotne znaczenie poznawcze.

Przedstawiona do recenzji praca napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane.

W części **Wstęp** Doktorantka w szerokim zakresie przedstawia stan wiedzy dotyczący wpływu na zmianę BP w zakresie szybkich mechanizmów. Bardzo skrupulatnie opisuje fizjologię i patofizjologię krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego i jego związku z występowaniem zmian w obrębię ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto, w rzetelny sposób przedstawia wpływ oddychania na układ sercowo-naczyniowy. W dalszej części Wstępu Doktorantka szczegółowo omawia metody matematyczne pozwalające na oceną procesów fizjologicznych, które generują oscylacje w układzie krwionośnym. Uwagi szczegółowe do tej części pracy dotyczą używania niezgodnego z wykazem skrótu rozwinięcia skrótu TPR oraz nielicznych uchybień literowych. Ponadto, należy ujednolicić nawiasy używane do prezentowania cytacji. Uzupełnienia wymaga również niewłaściwe, pewnie przypadkowe rozwinięcie skrótu LVEDV- nie jest to pojemność, a objętość późnorozkurczowa lewej komory. Powyższe uwagi nie podważają wysokiej oceny Wprowadzenia, stanowiącej naukową podstawę dysertacji.

Celem pracy była ocena wpływu różnych częstotliwości oddychania tj. 6, 12 i 18 oddechów na minutę na oscylacje ciśnienia tętniczego i przestrzeni podpajęczynówkowej oraz wpływu oporu oddechowego w trakcie wolnego oddychania (6 oddechów na minutę) na sygnały BP i SAS. Są to cele w pełni aktualne, ważne z punktu widzenia poznawczego.

Próbę badaną stanowiło 20 zdrowych ochotników (8 mężczyzn i 12 kobiet w wieku 25.3±7.9 lat; BMI = 22.1±3.2 kg/m2). Jasno sformułowano kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Należy w tym miejscu zaznaczyć stosunkowo małą liczebność grupy, co potencjalnie może wpływać na otrzymane wyniki. Jednak liczebność badanej grupy nie odbiega od grup w innych badaniach o podobnej tematyce i z wykorzystaniem podobnego warsztatu badawczego.

Protokół badania obejmował wykonanie u każdej z włączonych osób oceny szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej, ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca. Metodyka pracy opisana jest przejrzyście i w sposób kompletny. Trafnie dobrane ryciny stanowią właściwą ilustrację opisu stosowanych metod. Doceniam osobiste zaangażowanie Promotora pomocniczego w tworzeniu materiału pomocnego w opisie wykorzystanych metod. W tej części pracy korekty edytorskiej wymaga rozwinięcie skrótu SaO_2 - jest to wysycenie krwi tętniczej tlenem, a nie wysycenie hemoglobiny tlenem. Nadmieniam o tym jedynie z formalnego zobowiązania recenzenta, nie ma to bowiem wpływu na dalszy tok pracy. Dobór metod statystycznych jest właściwy, na uwagę zasługuje brak informacji na temat istotności statystycznej P użytej w czasie opracowywania wyników.

Wyniki pracy zaprezentowano bardzo przejrzyście. Są one przedstawione klarownym, adekwatnym do rozprawy naukowej językiem, a zrozumienie najważniejszych danych ułatwia ich zestawienie w czytelnie opracowanych tabelach i rycinach. Należy wprowadzić drobne poprawki w opisie obydwu tabel.

Dyskusja jest wyczerpująca, świadczy o dobrej znajomości mgr Magdaleny Nuckowskiej omawianej problematyki. Na odnotowanie zasługuje zwłaszcza część „Mocne i słabe strony pracy" świadcząca o krytycyzmie znamionującym dojrzałego naukowca.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. Oddychanie z częstotliwością 6 oddechów na minutę tłumi oscylacje ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej pochodzenia sercowego. Mechanizm tego zjawiska jest przede wszystkim zależny od zmniejszenia objętości wyrzutowej lewej komory. Dodatkowo zmniejszenie spójności amplitud i faz sygnałów ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej wskazuje na osłabienie oddziaływania fali skurczowej krwi na płyn mózgowo-rdzeniowy na częstotliwości serca.
2. Oscylacje ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej podczas wolnego oddychania oraz wolnego oddychania z oporem oddechowym są w głównej mierze modulowane wysiłkiem oddechowym, odwzorowaniem czego jest zwiększenie spójności sygnałów ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej na częstotliwości oddechowej. Zwiększona amplituda oscylacji oddechowych w trakcie wolnego oddychania może ponadto dodatkowo sprzyjać tłumieniu oscylacji sercowych warunkujących zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej.
3. Zastosowanie nieinwazyjnego pomiaru szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej oraz metod matematycznych opartych o analizę falkową pozwala na dynamiczną ocenę wpływu oddychania oraz oporu oddechowego na zmiany wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych.

Wnioski pracy są trafnie sformułowane i stanowią zwięzłe podsumowanie najistotniejszych wyników.

Piśmiennictwo jest adekwatne i pomocne dla Czytelnika zainteresowanego pogłębieniem tematu dysertacji.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską magister Magdaleny Kingi Nuckowskiej należy - niezależnie od bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować kilka faktów i szerzej je skomentować.

Uważam, że jednym z najważniejszych dokonań Doktorantki jest wykazanie zmniejszania się amplitudy oscylacji ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej pochodzenia sercowego w trakcie wolnego oddychania.

Przedstawiona praca niewątpliwie otwiera nowy kierunek badań w dziedzinie wpływu oddychania na ciśnienie tętnicze i przestrzeń podpajęczynówkową oraz stanowi zaczyn do dalszych badań w tym kierunku i dyskusji podsumowujących posiadany stan wiedzy. Myślę również, że otrzymane wyniki pozwolą na szersze ich wykorzystanie w praktyce klinicznej u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ośrodkowego układu nerwowego.

Zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia Zakładu Fizjologii Człowieka Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Dowodem tego są liczne publikacje naukowe dotyczące poruszanego tematu, których Autorami jest Promotor oraz Autorka recenzowanej przeze mnie pracy.

Uważam, że praca Pani Magdaleny Kingi Nuckowskiej stanowi bardzo interesujące studium oparte na rzetelnym 'warsztacie' naukowym i niewątpliwie pogłębia naszą wiedzę o omawianym zagadnieniu i będzie zaliczane do ważnych opracowań w tej dziedzinie.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie magister Magdaleny Kingi Nuckowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym podkreślić wysoką jakość naukową recenzowanej rozprawy doktorskiej, pionierski charakter przeprowadzonych badań naukowych, oraz nowatorstwo poczynionych przez Doktorantkę obserwacji.

03.04.2018

Piotr Dobrowolski

dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski
specjalista kardiolog
PWZ 2312184