

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Yurija Tkachenko pt.: "**Ocena wpływu tlenu, karbogenu i dwutlenku węgla na wybrane parametry hemodynamiki mózgu z zastosowaniem transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem.**"

Mechanizmy regulacyjne mózgowego przepływu krwi oraz wewnątrzczaszkowe relacje ciśnieniowo-objętościowe, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w przebiegu różnych procesów patologicznych, pozostają od wielu lat w centrum uwagi wielu badaczy. Wydawać by się mogło, że znaczna część tej problematyki została już poznana i wyjaśniona. Jednak wybór wspomnianej tematyki jako przedmiotu badań przez lekarza medycyny Yurija Tkachenko otwiera niejako nowe możliwości w tym obszarze naszej wiedzy. Przedłożona do recenzji praca liczy 123 strony i ma zasadniczo układ typowy dla rozpraw doktorskich. Składa się ze strony tytułowej, Spisu treści oraz kolejnych rozdziałów: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie (w języku polskim i angielskim) oraz Piśmiennictwo. Ponadto praca zawiera 60 rycin oraz 6 tabel. Rozprawa napisana została poprawnym językiem, w sposób przejrzysty i logiczny, co ułatwia zrozumienie złożonych zagadnień fizjologicznych i fizycznych związanych z przedmiotem badań.

**Tytuł** rozprawy doktorskiej: "Ocena wpływu tlenu, karbogenu i dwutlenku węgla na wybrane parametry hemodynamiki mózgu z zastosowaniem transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem" sugeruje połączenie interesującego modelu badawczego, wykorzystującego różne rodzaje mieszanin gazów oddechowych z nowoczesną i oryginalną metodą badawczą. Jednakże, po zapoznaniu się z treścią rozprawy uważam, iż bogactwo zastosowanych metod badawczych, zakres przeprowadzonych badań oraz ilość uzyskanych wyników uprawniałyby do rozszerzenia tytułu rozprawy o informację dotyczącą analizy parametrów oddechowych i wewnątrzczaszkowych relacji objętościowo-ciśnieniowych.

**Wstęp pracy** podzielony został na trzy podrozdziały zatytułowane: Fizjologia regulacji mózgowego przepływu krwi. Wpływ tlenu, dwutlenku węgla i karbogenu na hemodynamikę mózgu. Metoda transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

07 WRZ. 2018

Wpł. dnia.....

Nr-DNZ/.....

rozpraszaniem (Near InfraRed -Transillumination/Back Scattering Sounding, NIR-T/BSS). Każdy z podrozdziałów zawiera dalszy podział, pozwalający na bardziej szczegółowe omówienie prezentowanych zagadnień. Jak podkreśla Autor we Wstępie swej pracy, w ostatnich latach daje się zaobserwować dynamiczny rozwój badań dotyczących hemodynamiki oraz regulacji mózgowego przepływu krwi. Autor zaznacza, iż w doborze piśmiennictwa skoncentrował się na wynikach badań przeprowadzonych na ludziach, a w mniejszym stopniu na wynikach badań doświadczalnych na zwierzętach. W pierwszym podrozdziale przedstawiony został aktualny stan wiedzy dotyczący mechanizmów regulacji mózgowego przepływu krwi oraz podsumowanie współczesnych poglądów na temat wewnątrzczaszkowej równowagi objętościowo-ciśnieniowej. Omówione tu zostały główne mechanizmy regulacyjne mózgowego przepływu krwi, takie jak mechanizm miogenny, neurogenny i metaboliczny, z zaznaczeniem ich zróżnicowanego udziału w regulacji przepływu krwi w warunkach fizjologicznych i patologicznych. W kolejnym podrozdziale przedstawiono wpływ  $O_2$ ,  $CO_2$  oraz karbogenu na organizm człowieka, ze szczególnym podkreśleniem oddziaływania tych gazów na parametry hemodynamiczne, oddechowe a także na wewnątrzczaszkową równowagę objętościowo-ciśnieniową. Warto podkreślić umiejętne wykorzystanie przez Autora odpowiednio dobranego piśmiennictwa, dobrze ilustrującego omawiane zagadnienia. Ujawnia się gruntowna znajomość poruszanej tematyki i umiejętność przekazania Czytelnikowi posiadanej wiedzy. Szczególnie ciekawie przedstawione zostały fakty historyczne związane z rozwojem wiedzy na temat działania karbogenu, prób jego zastosowań terapeutycznych w różnych dziedzinach współczesnej medycyny, a także przyczyny odstąpienia od jego szerszego zastosowania we współczesnej terapii. W końcowej części Wstępu Autor opisuje założenia teoretyczne oraz praktyczne oryginalnej metody transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem wykorzystywanej w swojej pracy. Warto zaznaczyć, iż metoda opracowana przez naukowców z gdańskich Uczelni, pod kierunkiem Prof. Andrzeja Frydrychowskiego, stanowi oryginalne rozwiązanie badawcze, pozwalające na uzyskanie ważnych informacji dotyczących wewnątrzczaszkowych zależności objętościowo-ciśnieniowych przydatnych zarówno w badaniach doświadczalnych jak i klinicznych. W tym zakresie badania Doktoranta stanowią wartościowe i twórcze rozwinięcie problematyki naukowej realizowanej od lat w macierzystym ośrodku. Czytając rozprawę doktorską, nasuwa się pytanie dlaczego Autor zdecydował się na opis metody badawczej we Wstępie pracy, odchodząc w pewnym sensie od ogólnie przyjętego schematu rozprawy doktorskiej. Zdaniem recenzenta uzasadnienie przydatności oceny objętości przestrzeni podpajęczynówkowej mogłoby stanowić temat kolejnego podrozdziału Wstępu



rozprawy doktorskiej, a szczegółowe omówienie technicznych aspektów metody powinno być zamieszczone w rozdziale Materiał i Metody. Ponadto, w opisie wzmiankowanej metody na stronie 32 czytamy: „Odległość między PS i DS (tj. sensorem bliższym i dalszym; dopisek recenzenta) wynosi kilka centymetrów, a więc regulacja krwi w naczyniach skórnych głowy na tak małej odległości jest identyczna”. Jaka to odległość? Czy we wszystkich badaniach była ona identyczna?

**Cele pracy** sformułowane zostały w kolejnym rozdziale w postaci trzech punktów:

1. Ocena wpływu tlenu, karbogenu i powietrza + 5% CO<sub>2</sub> na parametry hemodynamiczne i parametry oddechowe, 2. Ocena wpływu tlenu, karbogenu i powietrza + 5% CO<sub>2</sub> na wewnątrzczaszkowe stosunki objętościowe z zastosowaniem metody transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (NIR-T/BSS), 3. Zastosowanie i przetestowanie metody transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (NIR-T/BSS) w warunkach rzeczywistych.

Zarówno we Wstępie pracy jak i w rozdziale pt. Cele pracy nie znalazłem szczegółowego uzasadnienia podjęcia badań. Wartościowe byłoby sprecyzowanie założeń wstępnych lub hipotez roboczych, których zasadność mogłyby zweryfikować zaplanowane przez Doktoranta badania.

W kolejnym rozdziale pt. **Materiał i metody** Autor scharakteryzował grupę badawczą, którą stanowiło 20 ochotników (12 mężczyzn i 8 kobiet). Średni wiek badanych wynosił 28,50 (±7,49) lat ze średnim BMI (ang. body mass index) 24 (±3,57). W badaniach udział wzięli zdrowi ochotnicy w wieku od 18 do 40 lat, po wyrażeniu pisemnej świadomej zgody. Badania przeprowadzono w Klinice Medycyny Hiperbarycznej i Ratownictwa Morskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (NKBBN/572/2014-2015). Nie znalazłem w tej części pracy informacji dotyczących charakterystyki grupy kontrolnej, a także liczebności grup badawczych poddanych poszczególnym procedurom, opisanym w trzech protokołach.

Do badań wykorzystywano trzy mieszaniny oddechowe wyprodukowane zgodnie z Dyrektywą 93/42/EEC i posiadające certyfikat jakości zgodnie z normą EN ISO 13485:2016: 1) 100% tlen medyczny; 2) 95% O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>; 3) syntetyczne powietrze + 5% CO<sub>2</sub>. Badania przeprowadzono wg trzech protokołów uwzględniających oddychanie przez 30 min. mieszaninami oddechowymi w określonej kolejności:

**procedura #1** powietrze-tlen-karbogen,

**procedura #2** powietrze-karbogen-tlen,

### **procedura #3** powietrze + 5% CO<sub>2</sub>.

W trakcie każdego badania monitorowano w sposób ciągły następujące parametry: akcję serca, ciśnienie tętnicze krwi, saturację krwi, końcowo wydechowy poziom O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub>, częstotliwość oddychania (mierzoną za pomocą impedancjometrii klatki piersiowej oraz za pomocą kapnografu), objętość oddechową wdechową i wydechową, wentylację minutową, szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej oraz komponentę sercową.

W tym miejscu nasuwa się pytanie jakie jest uzasadnienie zaplanowania trzech wyżej wymienionych procedur badawczych charakteryzujących się określoną sekwencją zmian składu mieszanin oddechowych? Dlaczego Autor nie zdecydował się przeprowadzić swych badań w trzech grupach doświadczalnych, z których każda poddana byłaby działaniu jednej mieszaniny oddechowej oraz grupy kontrolnej oddychającej powietrzem?

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej, szczegółowo opisanej przez Doktoranta. Graficzną prezentację wyników przedstawiono w formie wykresów pudełkowych, jednak nie znalazłem w ich opisie informacji jakie wartości wyrażają odchylenia przedstawione na poszczególnych wykresach.

W rozdziale pt. **Wyniki** Autor przedstawia szczegółowo rezultaty pomiarów wymienionych wyżej parametrów fizjologicznych ocenionych podczas oddychania każdym z gazów w trzech wspomnianych uprzednio procedurach badawczych. Podsumowując swe wyniki Doktorant stwierdził, że oddychanie 100% O<sub>2</sub> spowodowało wzrost ciśnienia tętniczego (BP) przy równoczesnym spadku akcji serca (HR). Dodatkowo, podczas oddychania 100% O<sub>2</sub> stwierdzono zmniejszenie wentylacji minutowej (MV) w rezultacie spadku częstotliwości oddychania (RR). Oddychanie 100% O<sub>2</sub> nie wywołało zmiany objętościowych stosunków wewnątrzczaszkowych po oddychaniu powietrzem. Zaobserwowano natomiast wzrost szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej (SAS) i spadek wartości jej komponenty sercowej po oddychaniu karbogenem. Doktorant wykazał wzrost ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, wentylacji minutowej, objętości oddechowej wraz ze spadkiem częstotliwości oddychania, podczas oddychania zarówno karbogenem, jak i powietrzem + 5% CO<sub>2</sub>. Oddychanie karbogenem i powietrzem + 5% CO<sub>2</sub> spowodowało obniżenie wartości szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej z równoczesnym wzrostem wartości jej komponenty sercowej. Poszczególne parametry ocenione dla trzech procedur zostały w pracy przedstawione w formie wykresów, a także w postaci tabelarycznej z uwzględnieniem wyników analizy statystycznej.

Na stronie 46 (wiersze 3-4) czytamy: „W trakcie oddychania karbogenem zaobserwowano statystycznie istotny wzrost RR ...” Natomiast na tej samej stronie poniżej w



wierszach 6-8 Autor pisze: „Natomiast w trakcie oddychania karbogenem po oddychaniu tlenem, używając kapnografu, zaobserwowano statystycznie nieistotny wzrost RR.” Biorąc pod uwagę wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez Autora, o różnicach pomiędzy wartościami określonych parametrów możemy mówić jedynie w przypadku gdy osiągnęły one poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ) zdefiniowany w rozdziale Materiał i metody (strona 41, wiersz 4). W innych przypadkach takich różnic nie ma. Uwaga ta odnosi się do interpretacji wyników zastosowanej przez Doktoranta w całym rozdziale, a także w kilku miejscach w Dyskusji (np. na stronie 55, wiersze 7 – 11, a także str. 61, wiersze 4 - 6 i inne).

**W Dyskusji** Autor przywołując wyniki własnych badań odnosi się do danych pochodzących z piśmiennictwa i podkreśla znaczne zróżnicowanie rezultatów uzyskanych przez innych autorów. Dodatkowo, na podstawie analizy bogatego piśmiennictwa przedstawia różne hipotezy interpretujące badane przez niego procesy.

W tekście Dyskusji pojawiają się pewne niejasności wymagające dodatkowego sprecyzowania. Na stronie 93 w podrozdziale 5.1.6, Autor pisze: „Podczas oddychania karbogenem zaobserwowałem prawie dwukrotny wzrost objętości oddechowej i wentylacji minutowej w porównaniu do oddychania powietrzem i prawie trzykrotny w porównaniu do oddychania O<sub>2</sub>.” Proszę sprecyzować, której z procedur doświadczalnych dotyczy powyższy komentarz. W dalszej części Dyskusji (strona 94) poświęconej ocenie wpływu O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> i karbogenu na wybrane parametry wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych Autor w sposób bardzo dojrzały i przejrzysty interpretuje własne wyniki w konfrontacji z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa. Podkreśla, iż w swojej pracy jako pierwszy ocenił wpływ karbogenu na szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej (SAS). Stwierdza, że zmniejszenie wielkości tej przestrzeni w trakcie oddychania karbogenem wskazuje na dominujące znaczenie CO<sub>2</sub> w tej mieszance oddechowej, jako czynnika sprawczego wewnątrzczaszkowych zmian o charakterze objętościowym, co stanowi oryginalny i nowatorski wynik Jego badań. Co wydaje się istotne, efekt działania karbogenu nie był obecny po uprzednim podaniu O<sub>2</sub>, a O<sub>2</sub> podany po karbogenie zmniejszył wzrost komponenty sercowej parametru SAS w stosunku do powietrza o połowę. Ta obserwacja może wskazywać na istotne zależności pomiędzy mechanizmami regulacyjnymi determinującymi mózgowy przepływ krwi, aktywowanymi pod wpływem różnych mieszanin oddechowych zastosowanych przez Autora w procedurach doświadczalnych. Zagadnienie to może stanowić interesujący przedmiot dalszych badań. W końcowej części Dyskusji Autor w sposób wyczerpujący omawia zagadnienie bezpieczeństwa w stosowaniu O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> w różnych

stężeniach w mieszaninach oddechowych, zarówno podczas badań doświadczalnych, jaki i w warunkach klinicznych. Podkreśla przy tym iż zastosowane przez Niego modele doświadczalne są w pełni bezpieczne, a podczas przeprowadzonych eksperymentów nie wystąpiły zjawiska niepożądane. W Dyskusji nie znalazłem fragmentu poświęconego analizie zmian takich parametrów jak saturacja krwi tętniczej (SaO<sub>2</sub>), końcowo wydechowy poziom dwutlenku węgla (EtCO<sub>2</sub>), końcowo wydechowy poziom tlenu (EtO<sub>2</sub>) badanych w niniejszej pracy.

Po zapoznaniu się z Wynikami oraz Dyskusją niniejszej pracy nasuwają mi się pytania, na które chciałbym uzyskać odpowiedź od Doktoranta. Po pierwsze, jakie są praktyczne korzyści wynikające z przeprowadzonych badań? W szczególności cenne wydawałoby się wyjaśnienie, modelowaniu jakich procesów patologicznych służą zaplanowane przez Doktoranta badania lub jakie potencjalne korzyści praktyczne (terapeutyczne) mogą wynikać z badań przeprowadzonych według zaplanowanych protokołów. Ponadto, czy charakter zaobserwowanych zmian wartości parametrów fizjologicznych pozwala Autorowi na wysunięcie hipotez tłumaczących mechanizmy regulacyjne uruchamiane przez sekwencyjne zmiany mieszanin oddechowych w trzech modelach doświadczalnych?

Z obowiązku recenzenta nadmienię, iż w tekście pracy znalazłem drobne błędy edytorskie i stylistyczne, które wymagają korekty podczas przygotowywania rozprawy do publikacji. W szczególności na stronie 13 (wiersz 1) pojawił się inny niż w pozostałej części pracy sposób cytowania pozycji piśmiennictwa, dotyczący pozycji 7, 35-7,45. Na stronie 28, wiersz 1, czytamy „... za pomocą przepływomierza laserowego dopplera...” nazwisko twórcy wymienionej metody (Christiana Andreasa Dopplera) powinno w języku polskim być napisane dużą literą. Na stronie 30, podtytuł „1.3 Metoda Transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym.” powinien zostać uzupełniony zgodnie z brzmieniem zawartym w Spisie treści, czyli: „1.3. Metoda Transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (Near InfraRed -Transillumination/Back Scattering Sounding, NIR-T/BSS).” Szkoda, iż Autor w swej pracy nie zastosował odwołań do poszczególnych rycin, tabel oraz wzorów matematycznych, co znacznie ułatwiłoby Czytelnikowi szybkie podążanie za tokiem rozumowania Autora.

**Wnioski** zawarte zostały w ośmiu punktach podsumowujących zasadnicze wyniki uzyskane przez Doktoranta. Dwa pierwsze wnioski dotyczą efektów jakie wywiera oddychanie tlenem na parametry hemodynamiczne i oddechowe. Kolejne dwa podsumowują efekty hemodynamiczne i oddechowe wywołane przez oddychanie mieszaninami



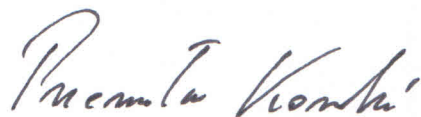
hiperkapnicznymi. We wniosku piątym Autor podsumowuje efekt działania mieszanin hiperkapnicznych na szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej badaną przy pomocy metody NIR-T/BSS. Wniosek szósty, będąc uzupełnieniem poprzedniego podsumowuje istotną rolę CO<sub>2</sub> w odniesieniu do zmian parametrów hemodynamicznych, oddechowych oraz wewnątrzczaszkowej równowagi ciśnieniowo-objętościowej. W kolejnych dwóch wnioskach Doktorant podkreśla aspekt bezpieczeństwa związany ze stosowaniem karbogenu zawierającego 5% stężenie CO<sub>2</sub> w zastosowanym modelu doświadczalnym, a także stwierdza, iż długi i ciągły pomiar szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej metodą NIR-T/BSS jest możliwy.

**Streszczenie** pracy zarówno w języku polskim jak i angielskim napisane zostało przejrzysto i zrozumiale, zawierając najistotniejsze dane omawianej rozprawy. Brakuje w nim jednak zdania podsumowującego wartość i znaczenie uzyskanych wyników.

**Piśmiennictwo** obejmuje 168 prawidłowo dobranych publikacji w większości angielskojęzycznych.

Reasumując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Yurija Tkachenki jest bardzo wartościowa, przynosi szereg interesujących obserwacji wynikających z różnorodności zastosowanych metod badawczych oraz szerokiego spektrum uzyskanych wyników. Doktorant demonstruje dobre przygotowanie do samodzielnej pracy naukowej, znajomość wielu metod badawczych, a także umiejętność analizy i przedstawienia uzyskanych przez siebie wyników w formie dysertacji naukowej.

Niniejszym, stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca lek. med. Yurija Tkachenki spełnia ustawowe warunki określone dla rozpraw doktorskich w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003.65.595) z dnia 14 marca 2003r., z późniejszymi uzupełnieniami i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. med. Przemysław Kowiański