

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

Zastosowanie metody pomiaru transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem do badania zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej zachodzących wskutek oddychania gazami o różnym składzie chemicznym jest interesującym zagadnieniem do badań z punktu widzenia późniejszego wykorzystania w praktyce klinicznej. Wymieniona w tytule metoda badawcza jest prostą eksperymentalnie nieinwazyjną techniką pomiarową wykorzystującą zmienne właściwości optyczne przestrzeni podpajęczynówkowej dla propagacji w niej fali elektromagnetycznej w zakresie bliskiej podczerwieni (NIR). Metoda ta mimo, że została opracowana przez pracowników GUMed i Politechniki Gdańskiej kilkanaście lat temu, to nadal wydaje się być warta dalszych zastosowań.

Tytuł recenzowanej pracy zawiera jasno zdefiniowany główny cel badań Doktoranta.

Praca obejmuje 123 strony i jest podzielona na dziewięć rozdziałów, z których sześć pierwszych na 94 stronach zawiera treści merytoryczne opisujące wszystkie zagadnienia, zilustrowane dodatkowo 60. rysunkami i 6. tabelami. 20 stron zajmuje bogata lista wykorzystywanej literatury obejmująca 168 pozycji, a przed *Wstępem* zamieszczony jest na 3 stronach wykaz skrótów używanych w treści opracowania przez Autora. Z formalnego punktu widzenia układ pracy nie budzi zastrzeżeń, podział treści na rozdziały jest właściwy. Rozprawa napisana jest poprawnie językowo, użyte sformułowania umożliwiają łatwe zrozumienie skomplikowanych treści, a wnioski wyprowadzane są w logiczny sposób.

We *Wstępie* Autor przedstawił obecny stan wiedzy dotyczący fizjologii i patofizjologii regulacji mózgowego przepływu krwi podsumowując dotychczasowe poglądy na temat wpływu tlenu, dwutlenku węgla i karbogenu na parametry hemodynamiczne, oddechowe i wewnątrzczaszkową równowagę objętościowo-ciśnieniową. *Wstęp* jest podzielony na trzy podrozdziały, obejmujące kolejne swoje podrozdziały szczegółowo przedstawiające zagadnienia na podstawie dobrze dobranej literatury. W pierwszym podrozdziale zatytułowanym *Fizjologia regulacji mózgowego przepływu krwi* opisane są podstawowe informacje w zakresie parametrów hemodynamicznych i autoregulacji mózgowego przepływu krwi. Przedstawione zostały w nim szczegółowo zależności mózgowego przepływu krwi od mechanizmów miogenego, metabolicznego i neurogenego. Drugi podrozdział *Wpływ tlenu, dwutlenku węgla i karbogenu na hemodynamikę mózgu* dzieli się na 3 podrozdziały, kolejno opisujące zależność hemodynamiki mózgu od oddychania wymienionymi w tytule gazami. Wśród przedstawionych zwięzłe skutków terapeutycznych dla pacjentów poddanych ekspozycji działania ww. gazów wyróżnia się opis

historyczny wykorzystania karbogenu w medycynie klinicznej w ciągu ostatnich stu lat, a także bardziej szczegółowy opis zastosowania karbogenu w nowoczesnej medycynie, zwłaszcza wykorzystania w onkologii. Trzeci podrozdział *Wstępu* zawiera opis metody transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem. Ta metoda badawcza jest prostą w użyciu nieinwazyjną techniką pomiaru natężenia światła wykorzystującą zmienne właściwości optyczne przestrzeni podpajęczynówkowej dla propagacji w niej sygnału promieniowania elektromagnetycznego w zakresie bliskiej podczerwieni (NIR). Generowany przez prosty emiter LED impulsowy sygnał wprowadzany jest poprzez skórę głowy i kość czaszki do przestrzeni podpajęczynówkowej, której zmienny skutek pulsacji naczyń krwionośnych wymiar wpływa na wielkość natężenia światła przechodzącego i odbitego w tej przestrzeni i rejestrowanego przez dwa umieszczone na obwodzie głowy w różnej od emitera odległości fotodiody NIR. Zarejestrowane analogowo, odfiltrowane elektronicznie i zdigitalizowane na przetwornikach analogowo-cyfrowych sygnały poddawane są następnie obróbce matematycznej wg algorytmów pozwalających na określenie zmian przestrzeni podpajęczynówkowej zależnych od cyklicznej pracy serca, wolnych od składowych tętnienia naczyń skórnych. Metoda ta mimo, że została opracowana przez pracowników GUMed i Politechniki Gdańskiej kilkanaście lat temu wydaje się być warta dalszych zastosowań. Zwięzły opis zależności zmian uzyskiwanego sygnału wynikających z tętnienia dużych naczyń krwionośnych znajdujących się na podstawie czaszki pozwala jakościowo zrozumieć główną ideę metody. Zdaniem recenzenta brakuje jednak w opisie metody choćby zasygnalizowania formalnych związków wielkości uzyskiwanych sygnałów z parametrami optycznymi środowiska penetrowanego przez promieniowanie podczerwone. Równoważy ten drobny brak w oczywisty sposób właściwe podanie odnośników literaturowych, aczkolwiek opis byłby bardziej kompletny dla osób, które nie miały bezpośrednio do czynienia z opisywaną metodą pomiarową. Ponadto zdaniem recenzenta zamieszczenie opisu wykorzystywanej w pracy podstawowej metody badawczej we wstępnym rozdziale stanowi odstępstwo od powszechnie przyjętego kanonu konstrukcji formalnej prac doktorskich. Zwyczajowo takie opisy umieszcza się w rozdziałach opisujących techniki pomiarowe lub wyniki. Powyższa uwaga recenzenta wyraża jedynie wątpliwości odnośnie intencji Autora i wpływu na spójność ocenianego tekstu, a nie stanowi o negatywnej ocenie tegoż faktu.

W rozdziale drugim Autor wymienił w trzech punktach cele pracy. Dwa z nich oparte są na deklarowanym w tytule zastosowaniu metody transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (NIR-T/BSS), a jeden z nich wybiega poza tak deklarowany tytułem zakres badań, co należy podkreślić jako aspekt pozytywny brany przy dokonywaniu oceny jakości pracy doktorskiej. Szkoda, że Autor nie przedstawił choćby zdawkowego komentarza odnośnie intencji takiego właśnie wyboru celów badań, co pozwoliłoby na późniejszą samoocenę osiągniętych rezultatów i wniosków.

Rozdział trzeci zatytułowany *Material i metody* zawiera precyzyjną charakterystykę materiału badawczego (20 ochotników: 12 mężczyzn i 8 kobiet, średni wiek $28,50 \pm 7,49$, średnie BMI $24 \pm 3,75$), miejsce prowadzenia badań (Klinika Medycyny Hiperbarycznej i Ratownictwa Morskiego GUMed), a także formalne podstawy prowadzonych badań (zasady Deklaracji Helsińskiej i zgoda Komisji

Bioetycznej NKBBN/572/2014-205) oraz kryteria włączenia. W podrozdziale *Metody badań* Autor zdefiniował trzy stosowane mieszaniny oddechowe (100% tlen medyczny, 95% tlen + 5% dwutlenek węgla, syntetyczne powietrze + 5% dwutlenek węgla), warunki przeprowadzania badań i sposób przeprowadzania badań. Badania przeprowadzono wg trzech protokołów badawczych, z których każdy zakładał oddychanie przez ochotników w ciągu okresów 30-minutowych na przemian: powietrzem, tlenem i karbogenem (procedura 1), powietrzem, karbogenem i tlenem (procedura 2) i wreszcie powietrzem a następnie powietrzem z 5% dwutlenku węgla (procedura 3). Ocena parametrów hemodynamicznych, parametrów wentylacji oraz wybranych wewnętrznych parametrów objętościowych dokonywana była przez monitorowanie następujących parametrów: akcja serca, nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi, przezskórny pomiar saturacji krwi, pomiar końcowo wydechowego poziomu dwutlenku węgla, końcowo wydechowy poziom tlenu, częstotliwość oddychania (mierzona za pomocą impedancjometrii klatki piersiowej oraz za pomocą kapnografu), objętość oddechowa wdechowa, objętość oddechowa wydechowa, wentylacja minutowa, szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej oraz komponenta sercowa. Autor opisał też szczegółowo aparaturę za pomocą której mierzone były ww. parametry.

Statystyczne opracowanie wyników pomiarów dokonane zostało przez Autora za pomocą metod opisanych w podrozdziale *Metody statystyczne*. Wyniki analizy statystycznej przedstawione zostały w postaci tabel i wykresów w rozdziale *Wyniki*.

Rozdział zatytułowany *Wyniki* zawiera wyniki pomiarów dla wyżej wymienionych parametrów hemodynamicznych i oddechowych uzyskanych dla trzech zaplanowanych procedur. Dla oddychania tlenem i karbogenem, po oddychaniu powietrzem, Autor stwierdził statystycznie istotny wzrost wartości następujących parametrów ciśnienia tętniczego mierzonych podczas pomiaru nieinwazyjnego takich jak: ciśnienie skurczowe krwi, ciśnienie rozkurczowe krwi oraz średnie ciśnienie tętnicze przy jednoczesnym spadku akcji serca. Dla oddychania karbogenem po oddychaniu tlenem również nastąpił zdaniem Autora statystycznie istotny wzrost wartości ciśnień krwi z jednoczesnym wzrostem akcji serca. Ponadto, nastąpił wzrost saturacji tlenem oraz końcowo wydechowy poziom tlenu. Nastąpił też spadek częstotliwości oddychania skutkujący zmniejszeniem wentylacji minutowej dla oddychania tlenem i jej zwiększeniem dla oddychania karbogenem. Oddychanie tlenem wywołało zdaniem Doktoranta statystycznie nieistotny spadek wartości szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej w porównaniu do oddychania powietrzem, natomiast oddychanie karbogenem dało spadek wartości tego parametru istotnie statystyczny w porównaniu do oddychania powietrzem. Oddychanie karbogenem przyniosło też statystycznie nieistotny wzrost amplitudy tetnienia naczyń wewnętrznych po obu stronach. Wyniki zaprezentowane przez Autora wskazują na wzrost ciśnienia tętniczego, akcji serca, saturacji tlenem, objętości wdechowej i wydechowej oraz wentylacji minutowej przy oddychaniu mieszaniną powietrza i 5% dwutlenku węgla względem wartości tych parametrów uzyskanych po oddychaniu powietrzem. Jednocześnie następuje zmniejszenie wartości szerokości przestrzeni

podpajęczynówkowej przy wzroście amplitudy tętnienia naczyń wewnątrzczaszkowych. Parametry hemodynamiczne i oddechowe zestawiono na wykresach i w postaci tabel.

W rozdziale piątym zatytułowanym *Dyskusja* Autor dokonuje analizy uzyskanych przez siebie wyników w odniesieniu do rezultatów innych badaczy przytaczanych z cytowanej obszernie literatury. Wpływ poszczególnych gazów na parametry hemodynamiczne i oddechowe przedyskutowany został bardzo szczegółowo i szeroko z podaniem głównych idei i faktów funkcjonujących w przytoczonej literaturze. Szczególnie interesująca jest dyskusja poświęcona wpływowi tlenu, dwutlenku węgla i karbogenu na wybrane parametry wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych oparta na cytowanych obszernie pracach współczesnych z podkreśleniem własnego wkładu Doktoranta w rozwój tych badań. Wykorzystując zastosowaną metodę pomiarową (NIR-T/BSS) do oceny wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych jako marker pulsacyjnego przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego Doktorant interpretuje wywołane oddychaniem powietrzem z dodatkiem 5% dwutlenku węgla lub karbogenem zmniejszenie przestrzeni podpajęczynówkowej jako przemieszczenie się płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku rdzenia kręgowego. Podkreśla też dominujące w tym świetle znaczenie dwutlenku węgla dla zmian o charakterze objętościowym wewnątrz czaszki. Jako obserwację własną Autor podaje też dane wskazujące na zmiany komponenty sercowej oscylacji przestrzeni podpajęczynówkowej w zależności od składu mieszaniny gazów oddechowych użytych w przeprowadzonych badaniach oraz ich kolejności stosowania. Wskazana też jest przez Doktoranta perspektywa prowadzenia dalszych badań. Ostatnia część dyskusji poświęcona jest poziomowi bezpieczeństwa tlenu i dwutlenku węgla w mieszaninach oddechowych podczas prowadzenia badań. Wynika z niej wniosek, że zastosowane procedury zapewniały bezpieczeństwo.

Rozdział szósty (*Wnioski*) zawiera osiem wypunktowanych wniosków Doktoranta, z których pierwsze cztery stanowią podsumowanie wpływu oddychania tlenem i mieszaninami hiperkapnicznymi na parametry hemodynamiczne i oddechowe. Piąty wniosek dotyczy wpływu oddychania mieszaninami hiperkapnicznymi na wartości szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej, wskazując na dwutlenek węgla jako kluczowy składnik gazów oddechowych wpływający na wewnątrzczaszkowe zmiany objętościowe. Kolejny szósty wniosek uzupełniając poprzedni stwierdza główną rolę dwutlenku węgla w zmianach parametrów hemodynamicznych, oddechowych i NIR-T/BSS podczas oddychania karbogenem. Wreszcie Doktorant stwierdza, że oddychanie przez 30 minut karbogenem jest bezpieczne, a długi i ciągły pomiar szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej metodą NIR-T/BSS jest możliwy.

Polsko- i angielskojęzyczne *Streszczenie* rozprawy napisane zwięźle jest zrozumiałe, przejrzyste i zawiera podstawowe jej tezy.

Wykaz cytowanej literatury jest obszerny i obejmuje 168 pozycji głównie w języku angielskim (tylko 5 jest w języku polskim).

Znalezione podczas przygotowywania recenzji błędy edytorskie i stylistyczne nie mają w mojej opinii żadnego znaczenia dla wartości ocenianej pracy. Jedynie godne wymienienia jest pominięcie

słowa „rozpraszaniem” w tytule rozdziału 1.3. który powinien mieć brzmienie: „Metoda transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem”.

Podsumowując rozprawa doktorska lek. med. Yurija Tkachenki jest wartościową pozycją, zawiera zbiór ciekawych obserwacji uzyskanych przy zastosowaniu różnych technik badawczych, przedstawionych na tle współcześnie dostępnej literatury naukowej. Doktorant przy jej sporządzaniu wykazał się dobrym przygotowaniem warsztatu badawczego oraz sporymi umiejętnościami prowadzenia analizy i prezentowania swoich wyników.

Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pana Yurija Tkachenko spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z *Ustawą z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (Dz.U. RP nr 65 poz. 595 z 2003 r. wraz z późniejszymi zmianami), w tym *Ustawą z dnia 18 marca o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw z 2011 r.* (Dz.U. R.P.nr 84 poz. 455 z 2011 r.) oraz *Ustawą z dnia 28 kwietnia 2017 r. o zmianie ustawy o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (Dz.U. R.P. poz. 859 z 2017 r.). **Wnioskuje** niniejszym do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego **o dopuszczenie lek. Yurija Tkachenko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

