

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek. med. Grzegorza Anczykowskiego pt. „Związek stężenia neurotensyny z przebiegiem i rodzajem znieczulenia zastosowanego u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”

Wiadomym jest, że podstawą poprawności funkcjonowania ustroju człowieka jest zachowanie homeostazy, zatem zdolność organizmu do zachowania stałości parametrów fizjologicznych przy znacznej ilości czynników, wewnętrznych i zewnętrznych, oddziałujących na organizm człowieka. Głównymi składowymi regulującymi gospodarkę wewnętrzną organizmu są: układ nerwowy, układ hormonalny oraz układ immunologiczny. Elementami pośredniczącymi w regulacji wewnętrznej są liczne związki biologicznie aktywne określane mianem neurotransmiterów. Jednym neurotransmiterów jest neurotensyna (NT) będąca 13-aminokwasowym peptydem. NT jest wytwarzana przez neurony i przez komórki glejowe, a jej obecność stwierdza się w licznych narządach oraz we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. NT pełni rolę neuromodulującą w obrębie mózgu poprzez wpływ na liczne mechanizmy biochemiczne m.in. dopaminowe, serotoninowe, glutamatowe czy cholinergiczne. NT działa poprzez wzrost przewodności nieselektywnych kanałów jonowych co w efekcie powoduje depolaryzację komórek do bloku depolaryzacyjnego włącznie. Na drodze mechanizmu zmniejszenia przewodności kanałów potasowych NT prowadzi do powolnej depolaryzacji postsynaptycznej. NT ma także wpływ na aktywność błon synaptycznych. Poprzez swoje działania neurotransmisyjne i neuromodulacyjne neurotensyna wpływa na funkcję narządów w tym na perfuzję narządową, zatem wpływa pośrednio na termoregulację, oraz, co jest bardzo istotne, wpływa na przekazywanie bodźców bólowych.

Jest oczywistym, że każda interwencja medyczna jest nieodłącznie powiązana z negatywnymi bodźcami jakie oddziałują na organizm pacjenta, zarówno bodźcami psychicznymi jak i bodźcami somatycznymi (bodźcami bólowymi).

Proces terapii poprzez negatywne bodźce psychiczne i somatyczne wpływa w sposób istotny na homeostazę ustrojową. Wśród elementów wpływających na ograniczenie bodźców negatywnych należy wymienić działania anestetyczne w postaci znieczulenia ogólnego (dożylnego lub mieszanego dożylnego i wziewnego) o działaniu ogólnoustrojowym lub znieczulenia podpajęczynówkowego, co jednak *per se* wpływa na homeostazę, m.in. poprzez różne interakcje z neuromodulatorami i neurotransmiterami w tym z NT.

W swojej pracy Doktorant podjął się określenia stężenie NT u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu z zastosowaniem różnych metod anestezji jak i określenia zależności pomiędzy oznaczanymi stężeniami NT a parametrami klinicznymi oznaczanym podczas operacji i w okresie okołoperacyjnym. Równolegle Doktorant oznaczał stężenie substancji P, wskaźnika aktywności nocyceptywnej jak też określił zależność między stężeniami substancji P i neurotensyny w grupie pacjentów objętej badaniami.

Badania doktorant przeprowadził metodą prospektywną. Grupę badawczą stanowiło 56 pacjentów leczonych operacyjnie w latach 2014 - 2016 w Szpitalu Pomnika Chrztu Polski w Gnieźnie. Badanie zaprojektowane i przeprowadzone przez Doktoranta uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Uzyskane wyniki Autor poddał analizie statystycznej, stosując statystyki opisowe dla parametrów mierzalnych, lub określił liczebność i odsetek dla parametrów niemierzalnych. W analizie statystycznej Autor zastosował test t Studenta, test U Mann'a-Whitney'a, test Wilcoxon oraz test Spearman'a do oceny korelacji. Jako wartość istotną statystycznie przyjęto $P < 0.05$.

W zależności od metody znieczulenia ogólnego jaka była zastosowane podczas operacji, Doktorant wydzielił 3 podgrupy: pacjenci znieczulani metodą

dożylną-wziwną z użyciem sewofluranu, pacjenci znieczulani metodą całkowicie dożylną z użyciem Propofolu we wlewie ciągłym, oraz pacjenci znieczulani metodą podpajęczynówkową z użyciem bupiwakainy. U wszystkich pacjentów włączonych do badania określano stężenie neurotensyny i substancji P we krwi oraz dodatkowo w grupie znieczulanej podpajęczynówkowo oznaczano stężenie neurotensyny w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W skład całej analizowanej grupy Doktorant włączył 25 mężczyzn i 31 kobiet, łącznie 56 osób (odpowiednio 21 pacjentów znieczulanych całkowicie dożylnie, 18 pacjentów znieczulanych dożylną-wziwnie oraz 17 pacjentów znieczulanych podpajęczynówkowo). Średni wiek w grupie poddanej analizie wyniósł 55 lat, średnie BMI wyniosło 26 a średnia oceny ASA była równa 2.

Ogólna charakterystyka grupy badanej jest przedstawiona w Tabeli 3.

Stężenia substancji P oraz neurotensyny w poszczególnych grupach i na poszczególnych etapach znieczulenia autor zawarł w tabeli 4.

Badania Doktoranta wykazały, że rodzaj, czas trwania operacji, płynoterapia oraz prowadzona w trakcie operacji farmakoterapia nie mają związku ze stężeniem neurotensyny oraz substancji P. Analiza statystyczna wykazała, znamienne statystycznie różnicę w stężeniach NT we krwi po zabiegu w odniesieniu do wartości przedoperacyjnych w grupie pacjentów znieczulanych podpajęczynówkową ($p < 0,01$). Autor wykazał także znamienne wyższe stężenie substancji P określanej po operacji u mężczyzn (w odniesieniu do kobiet), co sugeruje wyższą wrażliwość mężczyzn na bodźce bólowe. Autor wykazał też odwrotną korelację pomiędzy stężeniem substancji P we krwi pod koniec operacji a wiekiem osoby operowanej, co może sugerować większą tolerancję bólu u osób w wieku zaawansowanym.

Analiza wykazała, że stężenie substancji P jest istotnie wyższe ($P < 0,01$) pod koniec operacji w grupie osób znieczulanych całkowicie dożylnie, przy tendencji odwrotnej w przypadku znieczulenia podtrzymywanego wziewnie, co wydaje się świadczyć o skuteczniejszym blokowaniu bólu w przypadku zastosowaniu Sewofluranu drogą wziewną. Zależności powyższe są przedstawione na rycinach 11 i 12.

Autor wykazał, że badanej grupie temperatura ciała była istotnie niższa pod koniec operacji aniżeli na jej początku ($p < 0,001$). U osób u których występowało obniżenie temperatury ciała stwierdzano także obniżenie stężenia NT w płynie mózgowo-rdzeniowym. Obserwacja powyższa sugeruje, że wysokie stężenia NT mogą łagodzić potencjalną hipotermię, jak i wdrożenia analogów neurotensyny do indukowania hipotensji w określonej grupie zabiegów operacyjnych, w których obniżenie temperatury ciała pacjenta jest wskazane.

Analiza badanej grupy wskazała, że „stabilne” średnie wartości ciśnienia tętniczego korelowały ze „stabilnością” średnich stężeń neurotensyny oraz substancji P.

W całej badanej grupie Doktorant obserwował podwyższenie glikemii po zakończonej operacji – stan taki może mieć związek z ogólnoustrojową odpowiedzią generowaną na bodźce negatywne (bodźce nocycetywne związane z zabiegiem operacyjnym).

W 18 stronicowym wstępie Autor omówił neuromodulację krążenia i układu oddechowego, modulację temperatury ciała, jak też wpływ neurotransmiterów na przewodzenie bodźców bólowych zatem elementów niezwykle istotnych w prowadzeniu znieczulenia podczas leczenia zabiegowego.

W 9 stronicowej dyskusji Doktorant odniósł się do uzyskanych wyników w świetle danych dostępnych w piśmiennictwie fachowym. W swoim manuskrypcie Doktorant „podparł się” danymi piśmienniczymi z 91 doniesień naukowych, zasadniczo zagranicznych.

Wnioski oparte o badania przeprowadzone przez Doktoranta zawarte są w 6 punktach.

Prezentację uzyskanych wyników autor wzbogacił o 35 rycin uzupełniających dane tekstowe, w tym 30 prezentujących charakterystykę grypy i wyniki uzyskane podczas przeprowadzonych badań. Autor przedstawił także dane tabelaryczne (7 pozycji).

Z obowiązku recenzenta stwierdzam, że doktorant nie „obronił się” przed lapsusami językowymi i stylistycznymi typu:

- „podstawową metodą jest ciągła obserwacja kliniczna prowadzona przez anestezjologa, który używając własnych zmysłów analizuje stan pacjenta.”
- Rozpoczynania zdania od „Ma”, zakończenia zdania skrótem „itd.”
- „Pozwala ona odpowiedzieć” - gdzie bardziej poprawne było by stwierdzenie „wyniki pracy pozwolą uzyskać odpowiedź”

Z tego samego obowiązku stwierdzam, że cele pracy zawarte w pkt 3 i 4 są analogiczne i można by je zawrzeć w celu pojedynczym.

Stwierdzam jednakże, że wspomniane uchybienia (niewielkie) nie umniejszają ogólnej wartości pracy przedstawionej do recenzji.

Przedstawiona do oceny praca doktorska ma układ typowy dla tego typu manuskryptów – zawiera 7 tabel, 35 rycin, 91 pozycji piśmiennictwa (w dużej części zagranicznego), które jest cytowane poprawnie, jak też 2 załączniki.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Autor wykazał się dobrą wiedzą teoretyczną w zakresie prezentowanego zagadnienia jak i wykazał umiejętność pracy samodzielnej i krytycznej analizy zarówno danych swoich i zawartych w piśmiennictwie fachowym.

Przedstawiona praca spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dziennik Ustaw nr 56, pozycja 595 – z późniejszym i zmianami).

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie lek. med Grzegorza Anczykowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, dn. 12.06.2019r.


Dr hab. med. Wojciech J. Łebkowski
spec. neurochirurg-neurotraumatolog
1391844