

OCENA

pracy doktorskiej lek. Grzegorza Anczykowskiego

„Związek stężenia neurotensyny z przebiegiem i rodzajem znieczulenia zastosowanego u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”

Rozprawa doktorska podejmuje problematykę z obszaru neuronauk, które należą do wiodących dziedzin współczesnej nauki. Postęp technologiczny w zakresie biologii molekularnej i genetyki daje nadzieję na rozwój nowoczesnych metod leczenia i personalizację medycyny. Wiedza na temat neurotransmiterów i neuromodulatorów pozwala przybliżyć zagadnienie nadrzędnej roli mózgu w regulacji najważniejszych funkcji życiowych organizmu człowieka. Jedną z tych substancji jest peptyd neurotensyna, występujący w ośrodkowym układzie nerwowym, układzie krążenia, oddechowym oraz pokarmowym. W ramach plejotropowego efektu klinicznego, neurotensyna ma wpływ na rozwój chorób neurologicznych i psychicznych, bierze udział w ośrodkowym przewodzeniu bólu, regulacji ciśnienia tętniczego oraz temperatury. Poprzez oddziaływanie na stan fizjologiczny pacjenta podczas znieczulenia, może stanowić interesujący obiekt badań w dziedzinie neuroanestezjologii.

Tematem pracy jest analiza stężenia neurotensyny w grupie pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym: chirurgicznym, ortopedycznym i ginekologicznym z zastosowaniem różnych metod znieczulenia, a także wpływ tego stężenia na zachowanie parametrów homeostazy organizmu podczas okołoperacyjnego stresu związanego z zabiegiem i znieczuleniem. Dokonano również analizy stężenia substancji P uznanej za istotny wskaźnik aktywności nocycyptywnej.

Biorąc pod uwagę istotny wpływ neurotensyny na stan kliniczny znieczulanego pacjenta z jednej strony oraz z drugiej - znikomą liczbę pozycji piśmiennictwa na temat interakcji znieczulenia i produkcji neurotensyny, podjęta problematyka badawcza może stanowić podstawowy model dla przyszłych badań nad modyfikacją przedstawionych zależności. Badania w zakresie oddziaływania substancji P na organizm ludzki mogą wypełnić lukę powstałą w związku z dotychczasowym przeprowadzaniem odnośnych doświadczalnych badań głównie na zwierzętach.



Cele pracy obejmowały oznaczenie stężenia neurotensyny we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie pacjentów znieczulanych różnymi metodami do planowych zabiegów operacyjnych, analizę różnic stężenia neurotensyny w zależności od metody znieczulenia, ocenę korelacji stężenia neurotensyny z danymi klinicznymi podczas znieczulenia i w okresie okołoperacyjnym, ocenę stężenia substancji P oraz analizę zależności między stężeniami substancji P i neurotensyny.

Badanie miało charakter prospektywny i zostało przeprowadzone na grupie 56 chorych leczonych operacyjnie w Szpitalu Pomnik Chrztu Polski w Gnieźnie, w latach 2014-2016, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Pacjentów podzielono na trzy grupy (znieczulenie metodą całkowicie dożylną z wykorzystaniem ciągłego wlewu propofolu, znieczulenie metodą dożylną-wziwną z zastosowaniem sewofluranu oraz znieczulenie podpajęczynówkowe z zastosowaniem 0,5% bupiwakainy hiperbarycznej).

Próbki krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów znieczulanych metodą podpajęczynówkową, pobierano podczas różnych etapów znieczulenia. Oznaczenia stężenia neurotensyny i substancji P skorelowano z częstością pracy serca, ciśnieniem tętniczym krwi, średnim ciśnieniem tętniczym i temperaturą ciała – podczas znieczulenia oraz z danymi klinicznymi z okresu okołoperacyjnego, tj. oceną wieku, płci, BMI, ryzyka okołoperacyjnego w skali ASA, natężenia bólu w skali NRS, palenia tytoniu oraz współistniejących chorób.

Wyniki pracy przedstawiono w postaci rycin i tabel. W prezentowanych wynikach badań autor wykazał, że w grupie chorych znieczulanych podpajęczynówkowo stężenie neurotensyny we krwi po zabiegu było istotnie niższe od wartości przed znieczuleniem ($p < 0,01$). Ponadto zaobserwowano istotny wzrost stężenia substancji P we krwi u chorych znieczulanych metodą całkowicie dożylną ($p < 0,01$).

Stężenie we krwi neurotensyny i substancji P przed znieczuleniem istotnie korelowało ze stężeniem w płynie mózgowo-rdzeniowym ($p < 0,0001$). Autor potwierdził istotnie niższe wartości stężenia neurotensyny w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu ze stężeniem we krwi ($p < 0,0001$). Stężenie substancji P w płynie mózgowo-rdzeniowym było wyższe od stężenia we krwi. Potwierdzono korelację między stężeniem neurotensyny i substancji P we krwi przed znieczuleniem ($p < 0,0001$). W przypadku analizy podobnej korelacji po zabiegu wykazano jedynie tendencję do wykazania istotności statystycznej. Wyniki te są dowodem



istotnego wpływu stosowanych technik znieczulenia na wzajemny stosunek stężeń neurotensyny i substancji P.

Autor wykazał odwrotną korelację stężenia we krwi substancji P przed zabiegiem z punktacją w skali ASA ($p < 0,05$), a także tendencję do odwrotnej korelacji z wiekiem. Stężenie we krwi substancji P po zabiegu było istotnie wyższe u mężczyzn ($p < 0,05$). Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym substancji P u palaczy było istotnie niższe niż u osób niepalących ($p < 0,05$). Różnice w stężeniu neurotensyny w płynie mózgowo-rdzeniowym u palaczy i osób niepalących wykazywały jedynie tendencje do istotności statystycznej.

W grupie pacjentów ze spadkiem temperatury pod koniec zabiegu, stężenie neurotensyny w płynie mózgowo-rdzeniowym było istotnie niższe, niż u pacjentów bez spadku temperatury. Autor potwierdził, że mniejsza różnica w stężeniu neurotensyny, a także substancji P we krwi między początkiem i końcem zabiegu wykazuje korelację z mniejszym spadkiem średniego ciśnienia tętniczego krwi ($p < 0,05$). Wyższe wartości stężenia substancji P w płynie mózgowo-rdzeniowym przed znieczuleniem podpajęczynówkowym, korelowały z mniejszym spadkiem średniego ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia ($p < 0,01$).

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant wysunął następujące wnioski. Technika znieczulenia miała wpływ na wartość stężenia neurotensyny we krwi. Nie obserwowano tej zależności w zakresie rodzaju zabiegu operacyjnego. Stwierdzono korelację między stężeniem neurotensyny oraz zmianami ciśnienia tętniczego krwi i temperatury ciała podczas zabiegu. Autor potwierdził związek stężenia neurotensyny i uzależnienia od nikotyny. Ponadto wykazał zmienność aktywności substancji P w zależności od techniki znieczulenia, płci, wieku, punktacji w skali ASA oraz palenia tytoniu. Ustalił istotną statystycznie korelację między stężeniem neurotensyny i substancji P.

W omówieniu wyników Doktorant ustosunkował się do danych z piśmiennictwa krajowego i światowego, wykazując się dobrą znajomością prezentowanych zagadnień. Opisane w pracy zależności danych klinicznych ze stężeniami badanych parametrów biochemicznych, a także korelacje stężenia badanych substancji we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, świadczą o podobnej etiologii zmian stężenia neurotensyny w całym organizmie i skutkują wspólnym wpływem na zmiany parametrów fizjologicznych.

Ciekawe wyniki dotyczyły porównania stężenia substancji P w poszczególnych grupach. Substancja P jest ugruntowanym markerem stymulacji bólowej (ból ostry i przewlekły). Jej wzrost może być kojarzony z oddziaływaniem bodźców nocycyptywnych na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy. Pomiar stężenia substancji P był jedynym

parametrem diagnostycznym w zakresie stymulacji bólowej (zwłaszcza podczas zabiegu operacyjnego).

Wyniki badań związane z wpływem sewofluranu na obniżenie aktywności substancji P we krwi, uzupełniają wiedzę na temat kompleksowego oddziaływania sewofluranu na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza działania nasennego. Wydaje się możliwy wpływ zastosowania sewofluranu na zmniejszenie natężenia bodźców bólowych w wyższych piętrach ośrodkowego układu nerwowego.

Mając na uwadze potencjalne działanie przeciwbólwe neurotensyny, nie można wykluczyć możliwości zastosowania analogów neurotensyny, jako nowej generacji leków przeciwbólowych.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że wyjściowo wyższe stężenie neurotensyny może łagodzić tendencję do obniżania temperatury ciała. To z kolei może stanowić informację do wykorzystania w potencjalnych badaniach klinicznych analogów neurotensyny do celów farmakologicznie indukowanej hipotermii.

Ciekawym spostrzeżeniem był fakt znamienne niższego stężenia we krwi substancji P u kobiet, co wskazywało na zwiększoną wrażliwość na procesy bólowe u mężczyzn. Również wiek chorych ma wpływ na modulację odpowiedzi nocycetywnej.

Oдноśnie palenia tytoniu, prowadzi ono do obniżenia stężenia badanych substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym. Potwierdza to rolę substancji P i neurotensyny w uzależnieniu od nikotyny.

Doktorant umiejętnie korzystał ze źródeł, poprawnie dobrał pozycje literaturowe. Układ pracy i struktura podziału treści są prawidłowe. Założenia badawcze oraz cele sformułowano poprawnie.

Praca napisana poprawnie pod względem językowym i stylistycznym.

Z racji obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o kilku uchybieniach:

Str. 56, prawidłowy zapis: „zaistniałyby”.

Str. 56, zamiast: „liczebności osób”, powinno być: „liczebności grupy”.

Str. 57, powinno być: ‘w niedużym odstępie czasu’.

Przedstawione spostrzeżenia nie umniejszają wartości przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn.zm).

Powyższe uzasadnienie pozwala przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego I UMP wniosek o dopuszczenie lek. Grzegorza Anczykowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Dr hab. n. med. Adam Mikstacki

