

Ocena rozprawy

„Badania modelowe dynamiki przepływu mózgowego krwi”

przygotowanej na stopień doktora nauk technicznych przez mgr inż. Agnieszkę Urygę

Współczesną alternatywą dla metod neuroobrazowania wykorzystujących technikę tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz badań czynnościowych PET i SPECT, służących do oceny zaburzeń krążenia mózgowego, jest badanie TCD. W technice pomiaru TCD wykorzystuje się bezpieczne dla chorego fale ultradźwiękowe, które przez okna kostne przenoszone są do naczyń mózgowych. Metoda ta charakteryzuje się dużą dostępnością, możliwością wielokrotnego, bezpiecznego powtarzania badań, a także przeprowadzania pomiarów przyłózkowo u chorych hospitalizowanych i zdrowych ochotników w warunkach laboratoryjnych. Do innych zalet TCD należą: niski koszt badania, nieinwazyjność i ciągłość rejestracji prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV). Współcześnie CBFV stosowana jest jako wiarygodny sposób określenia CBF w badaniach hemodynamicznych. Metoda ta została zastosowana w pracach wchodzących w zakres dysertacji doktorskiej.

Rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o trzy spójne tematycznie artykuły, których Doktorantka jest pierwszym autorem, opublikowane w czasopiśmie z Master Journal List. Poniżej przedstawiono wykaz ww. prac:

1. Uryga A., Kasproicz M., Burzyńska M., Calviello L., Kaczmarska K., Czosnyka M. (2018). Cerebral arterial time constant calculated from the middle and posterior cerebral arteries in healthy subjects. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, s.1-9. DOI: 10.1007/s10877-018-0207-3
 2. Uryga A., Kasproicz M., Calviello L., Diehl RR., Kaczmarska K., Czosnyka M. (2018). Assessment of cerebral hemodynamic parameters using pulsatile versus non – pulsatile cerebral blood outflow models. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, s. 1-10. DOI: 10.1007/s10877-018-0136-1
 3. Uryga A., Placek MM., Wachel P., Szczepański T., Czosnyka M., Kasproicz M. (2017). Phase shift between respiratory oscillations in cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure. *Physiological Measurements*, 38(2), s. 310-324. DOI: 10.1088/1361-6579/38/2/310.
- Opis uzyskanych w ww. pracach wyników wraz z piśmiennictwem liczy 162 strony, 38 rycin, zawiera także 5 załączników i PDF 3 artykułów Doktorantki będących podstawą przygotowania pracy doktorskiej.

Przedmiotem badań była analiza modelowych zmian parametrów hemodynamicznych naczyń mózgowych, określanych z wykorzystaniem modeli CFF i PFF podczas kontrolowanych zmian stężenia CO₂ (hiperkapnii i hipokapnii) oraz w czasie swobodnego i kontrolowanego oddychania.

CBFV rejestrowano nieinwazyjnie w tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy tylnej mózgu z wykorzystaniem przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej. Koncowo-wydechową prężność CO₂ monitorowano przy użyciu kapnografu, natomiast ABP rejestrowano w sposób nieinwazyjny z zastosowaniem fotopletyzmo grafu.

Doktorantka sformułowała 3 tezy badawcze:

1. Rozszerzenie matematycznego modelu służącego do oszacowania tętniczopochodnych zmian objętości krwi tętniczej w mózgowiu o zmienny w czasie charakter przepływu krwi w kierunku kolejnych pięter układu naczyniowego mózgu (model PFF), co pozwoli wyznaczyć modelowe parametry hemodynamiki, lepiej opisujące fizjologiczne zmiany krążenia mózgowego, wywołane kontrolowaną zmianą prężności CO₂ w wydychanym powietrzu u osoby zdrowej.

2. Czasowo – częstotliwościowe przesunięcie fazy pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów ciśnienia tętniczego krwi oraz prędkości przepływu krwi mózgowej w tętnicy środkowej mózgu dla zakresu częstotliwości 0,10-0,25 Hz odzwierciedla mechano – elastyczne właściwości naczyń mózgowych.

3. Zastosowanie modelu PFF do określenia tętniczopochodnych zmian objętości krwi mózgowej umożliwia zobrazowanie różnic w modelowych parametrach hemodynamicznych, wyznaczonych dla głównych tętnic mózgowych.

Badane sygnały zarejestrowano w grupie 53 zdrowych ochotników (w przedziale wiekowym 18 - 33 lata). Ograniczona dostępność uczestników badania była związana z brakiem okna skroniowego pozwalającego na badanie, z niską jakością sygnałów związaną z artefaktami ruchowymi, a także z wcześniejszym zakończeniem badania przez ochotników.

W pierwszym z cyklu przedstawionych przez Doktorantkę artykułów badano wpływ hiperkapnii i hipokapnii na parametry krążenia mózgowego, określone przy użyciu modeli CFF i PFF. Stwierdzono, że zmiany stężenia CO₂ powodują istotne, zgodne z fizjologią krążenia mózgowego, zmiany w wartościach modelowych parametrów hemodynamicznych mózgu. Hipokapnia powodowała istotne wydłużenie t_{PFF} oraz zwiększenie $CrCP_{PFF}$, natomiast hiperkapnia spadek wartości $CrCP_{PFF}$ i skrócenie t_{PFF} . Wartości modelowych parametrów hemodynamiki mózgowej, uzyskane przy zastosowaniu modelu PFF, były istotnie niższe od wartości parametrów określanych z wykorzystaniem modelu CFF. Model PFF charakteryzuje część proksymalną tętniczego łożyska naczyniowego mózgu, natomiast model CFF część dystalną. Uzyskane w tej pracy wyniki potwierdzają pierwszą tezę pracy doktorskiej.

W drugim artykule Doktorantka przeanalizowała zmiany podczas oddychania z kontrolowaną częstotliwością przy następujących parametrach: czasowo – częstotliwościowych przesunięciach fazy (TFPS) pomiędzy oscylacjami oddechowymi (0,10 – 0,25 Hz) oraz oscylacjami wolnymi (0,02 – 0,07 Hz) sygnałów ABP i CBFV, w parametrze t_{PFF} opisującym mechano – elastyczne

właściwości naczyń mózgowych oraz w autoregulacyjnym indeksie korelacyjnym średniej prędkości przepływu krwi mózgowej (Mxa). Stwierdzono, że wzrost częstotliwości oddychania powoduje istotne skrócenie τ_{PFF} oraz zmniejszenie TFPS pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów ABP i CBFV oraz znaczący spadek wartości Mxa. TFPS pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów ABP i CBFV był umiarkowanie silnie skorelowany z τ_{PFF} . TFPS pomiędzy oscylacjami wolnymi sygnałów ABP i CBFV wykazywał istotny związek z Mxa. Wyniki uzyskane w tej pracy potwierdzają drugą tezę pracy doktorskiej.

W trzecim artykule z cyklu prac Doktorantka zbadała, czy występują różnice w parametrze τ , opisywanym z wykorzystaniem modeli CFF i PFF (τ_{CFF} i τ_{PFF}) dla głównych tętnic mózgu. Uzyskane wyniki wskazują na istotnie dłuższą τ_{PFF} wyznaczoną dla MCA niż τ_{PFF} dla PCA. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy τ_{CFF} , określaną dla MCA i wyznaczoną dla PCA. Wartości τ_{PFF} były znacząco mniejsze niż odpowiadające im wartości τ_{CFF} zarówno dla tętnicy MCA jak i dla tętnicy PCA. Różnice te wynikały z interpretacji τ_{PFF} , która opisuje czas potrzebny na wypełnienie się krwią proksymalnej części tętniczego łożyska naczyniowego mózgu oraz τ_{CFF} , która określa czas potrzebny na wypełnienie się krwią dystalnej części tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. Wyniki tego badania potwierdzają trzecią tezę pracy doktorskiej.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka potwierdziła wszystkie tezy rozprawy doktorskiej. Wykazała, że model PFF obrazuje fizjologiczne zmiany parametrów hemodynamiki mózgowej przy kontrolowanych zmianach stężenia CO₂. Stwierdziła także związek pomiędzy przesunięciem fazowym między oscylacjami oddechowymi sygnałów ABP i CBFV, a parametrami mechano – elastycznymi naczyń mózgowych. Wykazała także, że zastosowanie modelu PFF umożliwia wykrycie różnic w stałej czasowej tętniczego łożyska naczyniowego w głównych tętnicach mózgu.

Do pracy załączono bogate, współczesne piśmiennictwo. Dysertacja jest wyjątkowo starannie przygotowana pod względem edytorskim. W celu przejrzystego zobrazowania wyników Autorka posłużyła się aż 38 rycinami. Są one istotnym uzupełnieniem danych zawartych w tekście. Praca jest napisana dobrym językiem, zrozumiałym także dla osób zajmujących się na co dzień medycyną kliniczną. W kwestii językowej wydaje się wskazane wprowadzenie kilku korekt. Autorka używa „kalek językowych” – np. często powtarzanego w pracy słowa „estymacja”. Czy nie można byłoby go zastąpić słowem „szacowanie” lub „określanie”. Podobnie czy słowa „rezystywność” – nie można zastąpić słowami „oporność” lub „opór”. W pracy nie udało się także uniknąć pewnych zbyt daleko idących uogólnień np. sugerujących istotny związek etiologii choroby Alzheimera z patologią krążenia mózgowego (strona 21). Niezręczne wydaje się także określenie „diagnostyka pacjentów z patofizjologią wewnątrzczaszkową” użyte na stronie 22, może lepsze byłoby użycie sformułowania „z patologicznymi zmianami wewnątrzczaszkowymi”. Z innych aspektów pozamerytorycznych uważam, że wstęp do omówienia wyników pracy jest zbyt rozbudowany i dominuje nad innymi rozdziałami pracy.

Uważam, że podjęta przez Doktorantkę tematyka modelowych badań dynamiki przepływu mózgowego krwi, uwzględniając jej dotychczasowe doświadczenie oraz stworzony warsztat naukowy, powinna być kontynuowana w kolejnych pracach.

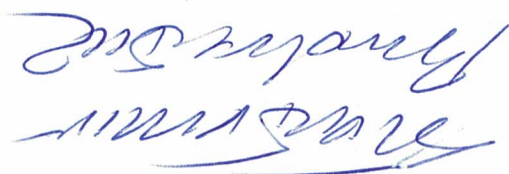
Podsumowując, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazała się ugruntowaną wiedzą dotyczącą tematu prowadzonych badań. Przedłożona praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk technicznych, a także warunki wynikające z obowiązującej ustawy z dnia 14 marca 2003 roku, w tym określone w art. 13 (Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki).

Wyniki przedstawionych badań stanowią istotny wkład w interdyscyplinarną dziedzinę nauki, jaką jest inżynieria biomedyczna. Zastosowanie obu modeli - CFF i PFF umożliwia lepszą charakterystykę tężniczego łożyska naczyńowego mózgu. Uważam, że ze względu na nowatorstwo podjętej tematyki oraz możliwość klinicznego zastosowania wyników badań, praca powinna być wyróżniona, o co wnioskuję.

Zwracam się do Rady Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie magister inżynier Agnieszki Urygi do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, prof. nadzw. UMW

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu



Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz
prof. nadzw.
specjalista neurolog
2474065