

Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński
II Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Anny Steckiej pt.

"Analysis and interpretation of diverse cardiopulmonary responses to therapeutic thoracentesis"

Ocena formy i zakresu tematycznego pracy

Zwiększonej objętości płynu w jamie opłucnowej mogą towarzyszyć różne objawy ze strony układu oddechowego, jak poczucie duszności, kaszel czy ból w klatce piersiowej. Objawy te mogą być związane ze zwiększeniem ciśnienia w jamie opłucnowej (Ppl). W celu złagodzenia ww. objawów oraz pozyskania płynu do przeprowadzenia jego badań diagnostycznych wykonuje się torakocentezę terapeutyczną (TT). Zabieg ten niesie ze sobą ryzyko takich powikłań jak odma opłucnowa, duszność czy obrzęk płuc, które mogą być konsekwencją znacznego spadku Ppl. U pacjentów poddawanych TT zaobserwowano znaczną różnorodność zmian Ppl, jednak jej przyczyny nie są do końca wyjaśnione. Wiadomo, że wahania Ppl wpływają na pracę układu oddechowego i sercowo-naczyniowego ale ich skutki nie są w pełni poznane. Również mechanizmy odpowiadające za łagodzenie ww. objawów w następstwie TT są wieloczynnikowe i niewystarczająco opisane. Z tego punktu widzenia zakres tematyczny niniejszej rozprawy doktorskiej jest jak najbardziej uzasadniony.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie Doktorantka podjęła się przeprowadzenia analizy matematycznej i fizyko-fizjologicznej interpretacji obserwowanych zmian wybranych parametrów fizjologicznych w konsekwencji TT.

Rozprawa doktorska Anny Steckiej jest kompilacją pięciu powiązanych ze sobą tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w latach 2018 - 2022 wspólnie przez zespoły lekarzy i bioinżynierów, gdzie w jednym jest pierwszą a w dwóch innych równorzędną pierwszą autorką. Dodatkowym źródłem danych wykorzystanym w rozprawie były wyniki prezentowane przez Autorkę jedynie na konferencji naukowej. Wkład Doktorantki (od 11 do

69%) w powstanie wszystkich prac, zaangażowanie obu zespołów oraz tylko części inżynierskiej, a także informacje o wykorzystaniu materiału z danego artykułu w określonym rozdziale rozprawy został opisany szczegółowo w tabeli na str. 18.

Zsumowana wartość współczynnika oddziaływania (IF) dla wymienionych artykułów w latach ich publikacji wynosi 16,448.

Rozprawę rozpoczyna 16. stronicowy opis elementów fizjologii układu oddychania i krążenia, w tym mechaniki oddychania i wymiany gazowej. Następnie dostępne są informacje dotyczące gromadzenia się płynu w jamie opłucnowej i torakocentezy terapeutycznej oraz ich fizjologicznego znaczenia. W uzasadnieniu omawiającym powody podjęcia przedstawionych w pracy badań Autorka wykazała się bardzo dobrą znajomością zagadnienia. Opisała szereg zjawisk związanych z obecnością płynu w jamie opłucnowej oraz konsekwencjami torakocentezy, które nadal oczekiwały na wyjaśnienie. Pozwoliło jej to na przeprowadzenie interesującej dyskusji zakończonej sformułowaniem szeregu intrygujących naukowo pytań.

Podejmując próbę odpowiedzi na te pytania Autorka sformułowała trzy tezy:

- a. w rzeczywistości nie ma jednolitej fizjologicznej odpowiedzi krążeniowo-oddechowej na TT,
- b odpowiedź na TT zależy od indywidualnych cech pacjenta,
- c. szczegółowe analizy i interpretacje danych zebranych w trakcie i po TT, poparte wynikami eksperymentów na wirtualnym pacjencie, mogą wyjaśnić przyczyny tej różnorodności.

Następnie Doktorantka weryfikowała postawione tezy w rozprawie doktorskiej poprzez szeroko zakrojone badania nad wpływem torakocentezy leczniczej na reakcje krążeniowo-oddechowe pacjentów.

Szczególnie frapującą i zasługującą na uznanie w oczach recenzenta-klinicysty jest metodyka przeprowadzonych badań. Podstawowe dane zebrane podczas torakocentezy u 63 rzeczywistych pacjentów posłużyły do obserwacji zmian wybranych parametrów fizjologicznych. Jednak ze względu na techniczne i etyczne ograniczenia pomiarów *in vivo* pomiar i analiza uzyskanych tą drogą danych nie mogły w pełni określić czynników ewentualnie wpływających na obserwowane reakcje krążeniowo-oddechowe w czasie i po TT. Z tego powodu niektóre elementy eksperymentu przeprowadzono *in silico* symulując procedurę TT na wirtualnym pacjencie za pomocą systemu komputerowego zbudowanego w IBIB PAN, wykonując manometrię opłucnową z jednoczesną rejestracją i analizą szeregu dodatkowych parametrów krążeniowo-oddechowych. W

ten sposób Doktorantka miała sposobność przeanalizowania szeregu zjawisk będących konsekwencją TT.

Ocena merytoryczna treści rozprawy doktorskiej

Pierwszym zagadnieniem opisanym przez Autorkę była ocena wpływu podatności struktur układu oddechowego i działania przepony na zmiany ciśnienia przepłucnego (Ppl) w czasie TT. Wyniki uzyskane u pacjentów potwierdziły rozważania teoretyczne, które wskazywały, że ewakuacja płynu opłucnowego wiąże się z istotnymi zmianami nie tylko w Ppl, ale także jego amplitudy w czasie cyklu oddechowego (Ppl,ampl). Jednak w przeciwieństwie do spadku Ppl, Ppl,ampl w czasie zabiegu zwiększała się stopniowo u większości pacjentów. Symulacje wykazały, że podatność klatki piersiowej i śródpiersia oraz stopień nieliniowej zależności między ciśnieniem przepłucnym a objętością płuc są czynnikami najsilniej wpływającymi na zmiany Ppl w czasie TT.

Kolejnym etapem pracy było badanie wpływu kaszlu w czasie TT na zakres zmian Ppl. Wcześniejsze obserwacje sugerowały, że kaszel może zapobiegać nadmiernemu spadkowi Ppl. Na podstawie własnych badań u pacjentów, Doktorantka wykazała, że w okresach z kaszlem zmiany Ppl są nieco wyższe lub mniej ujemne niż w okresach bez kaszlu.

Następnym elementem badań była analiza zsynchronizowanych sygnałów spirometrycznych i manometrycznych, dzięki której Autorka zidentyfikowała odwrócenie przepony po stronie wysięku i towarzyszące mu tzw. zjawisko pendelluft u 3 pacjentów z masywnym wysiękiem. Przeprowadzone następnie symulacje komputerowe (zmiany parametrów wentylacji i Ppl) wykazały, że właściwości śródpiersia i przepony mają istotny wpływ na Ppl, przepływy gazu w oskrzelach a także na ciśnienia parcjale tlenu i dwutlenku węgla w pęcherzykach płucnych. Doktorantka wykazała, że odwrócenie przepony zależy nie tylko od objętości wysięku opłucnowego, ale przede wszystkim od właściwości mechanicznych śródpiersia i przepony. Odwrócenie przepony i jej paradoksalne ruchy oddechowe skutkujące pendelluft, wpływając negatywnie na ciśnienie parcjale tlenu w pęcherzykach płucnych, są najprawdopodobniej przyczyną silnej duszności obserwowanej u tych pacjentów.

W dalszej kolejności Doktorantka analizowała wpływ zmian Ppl w czasie TT na ciśnienie parcjale gazów oddechowych (PaO_2 i PaCO_2) we krwi tętniczej, wskaźniki wentylacyjne płuc i duszność. Prowadzone obserwacje wykazały znaczną poprawę PaO_2 we krwi tętniczej 1. godzinę po TT jedynie w grupie pacjentów z objętością ewakuowanego płynu w zakresie 1000-1999 ml. Dalej analizując te dane dla całej grupy Autorka nie znalazła jednak jednoznacznych trendów w zachowaniu się PaO_2 we krwi tętniczej, co

było zgodne z danymi innych autorów. Następnie na podstawie symulacji zmian przezskórnego ciśnienia tlenu i dwutlenku węgla wykazała, że wszystkie przebiegi prężności gazów oddechowych we krwi tętniczej towarzyszące TT opisywane w piśmiennictwie mogą być trafne. Wazokonstrykcja tętniczek płucnych spowodowana hipoksją pęcherzykową i tempo rekrutacji zapadniętych obszarów płuc okazały się czynnikami o największym wpływie na prężność gazów we krwi, ponieważ mają one największy wpływ na wielkość przecieku płucnego. Ten etap analizy danych doprowadził również Doktorantkę do wyjaśnienia obserwowanego u niektórych pacjentów paradoksalnego spadku PaO_2 we krwi tętniczej wraz ze zwiększeniem wentylacji minutowej.

Kolejnym elementem pracy była obserwacja parametrów wentylacyjnych płuc przed, w czasie i po wykonaniu TT. Autorka wykazała jedynie niewielką poprawę wskaźników wentylacyjnych płuc po TT, z maksymalnym efektem w 24 godziny po zabiegu. Poprawa analizowanych parametrów związana była z elastancją opłucnej i objętością ewakuowanego płynu i odpowiadała jedynie 1/5 do 1/3 ewakuowanej objętości. Doktorantka wykazała, że chociaż zwiększenie pojemności płuc koreluje z objętością ewakuowanego płynu z jamy opłucnowej, to nie zależy ono bezpośrednio od objętości pobranego płynu ale od zwiększenia liczby zrekrutowanych pęcherzyków płucnych w następstwie rozprężania się płuca.

Istotną również obserwacją kliniczną w przeprowadzonym przez Doktorantkę badaniu było stwierdzenie zwiększonej częstości oddechów pod koniec TT, która następnie stopniowo ulegała normalizacji w 24 godziny po zabiegu. Zdaniem Autorki zjawisko to może kompensować obserwowane zmniejszanie się podatności płuc pod koniec TT zgodnie z koncepcją energetycznie optymalnej dla układu oddechowego częstości oddychania. Co ciekawe, istotne zmniejszenie duszności po TT stwierdzono tylko u pacjentów z objętością ewakuowanego płynu powyżej 2000 ml. Zdaniem Doktorantki zmniejszenie odczuwanej duszności w takiej sytuacji nie jest związane wyłącznie z rozprężeniem płuca, ale zależy także od sprawniejszego działania przepony w wyniku mniejszego nacisku wywieranego przez płyn.

W podsumowaniu Doktorantka konkluduje, że nie ma jednorodnej fizjologicznej odpowiedzi krążeniowo-oddechowej na TT, ponieważ zależy ona od indywidualnych cech pacjenta. Większości z tych obserwacji nie udało się wyjaśnić bez symulacji komputerowych, ponieważ podstawowe parametry nie są mierzalne *in vivo* podczas TT.

Tym samym zdaniem recenzenta Doktorantka kompleksowo i trafnie udowodniła wszystkie trzy tezy sformułowane w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Uwagi recenzenta

Szkoda, że w tak wielowątkowej analizie zjawisk wywołanych gromadzeniem się płynu w jamie opłucnowej a potem jego ewakuacją zabrakło obliczenia pracy oddychania, którą wykonuje w danej sytuacji układ oddechowy. Byłoby to szczególnie interesujące u pacjentów o różnym typie ograniczenia rezerw wentylacyjnych płuc.

Podsumowanie recenzji

Recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Anny Steckiej w formie pięciu artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych stanowi wartościowy przegląd piśmiennictwa oraz analizę zachowania się wielu wybranych parametrów fizjologicznych u pacjentów z płynem w jamie opłucnowej przed, w czasie i po jego ewakuacji. Pozyskane dane poddano perfekcyjnej analizie statystycznej, zinterpretowano konsekwentnie do przeprowadzonych obliczeń, w formie i treści znacznie przewyższającej wymogi stawiane dysertacjom doktorskim.

Uważam zatem, że mgr inż. Anna Stecka w przedstawionej pracy doktorskiej wykazała ogólną wiedzę teoretyczną w dziedzinie nauk medycznych a szczególnie w zakresie fizjopatologii oddychania i umiejętnie wykorzystała ją do przeprowadzenia skomplikowanych pomiarów i analiz bioinżynierskich. Wykazała umiejętność współpracy w zespole badawczym o różnych specjalnościach oraz sprawnego posługiwania się skomplikowaną aparaturą doświadczalną i technikami analizy statystycznej. Zademonstrowała też zdolność do samodzielnego rozwiązywania wyłaniających się zagadnień i wyciągania wniosków w oparciu o własne obserwacje i przesłanki z właściwie wykorzystanego piśmiennictwa naukowego. Z załączonych publikacji wynika, że obiektywnie ocenia wiarygodność swoich spostrzeżeń naukowych, wykazuje ich zalety ale także jest świadoma ich ograniczeń. Przedstawiony cykl powiązanych tematycznie publikacji zbiorowych stanowi oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego.

Z satysfakcją i przekonaniem przedkładałam zatem Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej opinię, że rozprawa mgr inż. Anny Steckiej pt. "Analysis and interpretation of diverse cardiopulmonary responses to therapeutic thoracentesis" jest przeze mnie oceniona pozytywnie i wyróżniająco spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk inżyniersko-technicznych. Tym samym uważam, że mgr inż. Anna Stecka powinna zostać dopuszczona do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Przedkładałam również wniosek o wyróżnienie recenzowanej pracy.

Prof. dr hab. med. Paweł Śliwiński
lekarz chorób wewnętrznych
PNEUMONOLOGALERGOLOG
7732568



