

Łódź, 22.10.2022 r.

## OCENA

### Rozprawy doktorskiej lekarz Katarzyny Barwińskiej

pt. „Wpływ ostrego niedotlenienia wysokościowego na morfologię zapisu EKG i aktywność autonomicznego układu nerwowego u klinicznie zdrowych osób”

Ostre niedotlenienie organizmu pilota samolotu w trakcie lotu bojowego na wysokości powyżej 6000 m n.p.m jest bezpośrednim zagrożeniem dla wykonywanej misji i dla życia pilota. Przyczyną ostrego niedotlenienia jest zazwyczaj utrata hermetyczności kabiny i awaria lub uszkodzenie systemów podtrzymywania życia pilota. Przy takim zdarzeniu, losy załogi i samolotu zależne są od długości „czasu rezerwowego”, czyli czasu w jakim pojawiają się u pilota zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego wywołane nagłym niedotlenieniem. Długość tego czasu jest cechą indywidualną każdego lotnika, zależną od wielu właściwości fizjologicznych jego ustroju oraz zdolności adaptacyjnych do stanu niedotlenienia. U wszystkich pilotów czas rezerwowy oceniany jest podczas badań w komorze niskich ciśnień. W trakcie tych badań możliwa jest ocena wielu funkcji życiowych w tym czynność serca i układu wegetatywnego.

Lekarz Katarzyna Barwińska wykorzystała ten standard badania kandydatów na lotników Sił Zbrojnych RP do oceny wpływu ostrego niedotlenienia wysokościowego na zapis EKG oraz zmienność rytmu serca wyrażającą aktywność układu wegetatywnego.

### Wstęp

We wstępie Autorka dokładnie omówiła skład środowiska atmosferycznego w obszarze biosfery oraz konsekwencje dla organizmu ludzkiego wynikające z obniżania się ciśnienia atmosferycznego podczas wypraw wysokogórskich oraz historię badań nad poznawaniem patofizjologii choroby wysokościowej w okresie rozwoju techniki lotów balonowych i lotniczych. Podstawowym czynnikiem patogenetycznym choroby wysokościowej jest spadek utlenowania tkanek w wyniku zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu w atmosferze, proporcjonalnie do wzrostu wysokości. Spadek utlenowania tkanek zaburza ich metabolizm, upośledzając w pierwszym rzędzie funkcje układu nerwowego.

Wrażliwość osobnicza na chorobę wysokościową jest w medycynie lotniczej kluczowym elementem oceny przydatności kandydatów do wykonywania zawodu pilota i dlatego Autorka obszernie opisuje znaczenie i metody badania czasu zachowania świadomości pilota podczas ostrego niedotlenienia wysokościowego w komorze niskich ciśnień. Opisuje również mechanizmy adaptacji ustroju do niedotlenienia wysokościowego i różne postaci choroby wysokościowej będące efektem załamania kompensacji hipoksemii.

Autorka omawia anatomię i fizjologię autonomicznego układu nerwowego skupiając się głównie na jego wpływie na układ krążenia oraz na zmienności rytmu serca stanowiącego metodę oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego.

Celem pracy była ocena aktywności układu autonomicznego, wyrażonej wybranymi parametrami zmienności rytmu serca, w kolejnych etapach badania oporności na niedotlenienie wysokościowe oraz ocena wpływu hipoksji hipoksyjnej na morfologię zapisu EKG w poszczególnych etapach badania w komorze niskich ciśnień.

### **Metody**

Grupę badaną stanowiło sześćdziesięciu ośmiu kandydatów do Lotniczej Akademii Wojskowej, w tym 60 mężczyzn i 8 kobiet, w wieku 17-34 lat. Przed przystąpieniem do eksperymentu u wszystkich badanych osób oznaczono stężenie hemoglobiny, sodu, potasu i poziom TSH. Wykonano także elektrokardiogram spoczynkowy oraz echokardiogram w którym nie stwierdzono zaburzeń czynnościowych czy zmian morfologicznych serca. Badanie prowadzono w komorze niskich ciśnień, w ciśnieniu barometrycznym obniżonym do 405 mmHg, odpowiadającym ciśnieniu na wysokości 5 tys. m n.p.m. Badani przebywali w tych warunkach przez 30 minut, w pozycji siedzącej, bez dodatkowego źródła tlenu. Zmiany szybkości symulowanego narastania wysokości, odpowiadają zmniejszaniu ciśnienia o ok. 0,5 mmHg/sek., na poszczególnych wysokościach. W trakcie eksperymentu u uczestników badań monitorowane były w trybie ciągłym: EKG, zmienność rytmu serca i ciśnienie parcjalne tlenu.

Zapis z badania EKG metodą Holtera poddano analizie częstotliwościowej uzyskując parametry zmienności rytmu serca: TP (ang. Total power) - moc całkowita widma [ $\text{ms}^2$ ], HF (ang. High frequency) - moc widma w zakresie częstotliwości wysokich, LF (ang. Low frequency) - moc widma w zakresie częstotliwości niskich i LF/HF wartość stosunku mocy LF/HF. Sam opis analizy zmienności rytmu zatokowego uzasadniający jej zastosowanie w

ocenie autonomicznego układu nerwowego w większości znalazł się w części wstępnej dysertacji. Przeprowadzono także ocenę morfologiczną poszczególnych składowych zapisu EKG.

Pomiary i analizę uzyskanych pomiarów prowadzono w 4 etapach: w etapie 1 – wyjściowym, etapie 2 – wznoszenia na wysokość 5 000 n.p.m. trwającym 7 minut, etapie 3 – na wysokości 5000 metrów n. p. m. trwającym 30 minut, w 4 etapie opadania do wartości ciśnienia wyjściowego wynoszącego 760 mmHg trwającym 7 minut. Dodatkowo, etap 3 podzielono na 6 pięciominutowych faz. Faza 1 trwająca od 0 do 5 minutą, faza 2 pomiędzy 5 a 10 minutą, faza 3 obejmująca czas pomiędzy 10 a 15 minutą, faza 4 trwająca od 15 do 20 minut, faza 5 pomiędzy 20 a 25 minutą i faza 6 trwająca od 25 do 30 minuty pobytu w warunkach ciśnienia odpowiadającego wysokości 5 000 metrów n. p. m.

W pracy poprawnie dobrano metody analizy statystycznej wyników.

## **Wyniki**

Uzyskane wyniki przedstawiono w 23 tabelach i na 9 rycinach zgodnie z przyjętym przez autorkę rozprawy schematem.

Wykazano stopniowe przyspieszenie częstości rytmu serca wraz ze zmniejszającym się ciśnieniem w komorze. Wykazano także istotnie ujemne zależności między wartością  $SpO_2$  a częstością rytmu serca w każdym z etapów badania. Wartości mocy widma niskich częstotliwości (**LF**) w 2 etapie badania uległy zmniejszeniu w odniesieniu do etapu wyjściowego. W etapie 3 moc LF wzrosła w porównaniu z etapem 2, natomiast w etapie 4 zmniejszyła się w stosunku do etapu 3. Różnice w mocy LF były istotne między wszystkimi etapami badania. Stwierdzono ujemną korelację między wartością  $SpO_2$  i mocą LF w 3 i 4 etapie. Wartości mocy częstotliwości wysokich (**HF**) widma HRV uległy istotnemu zmniejszeniu podczas etapu 2 w odniesieniu do etapu 1. Podczas etapu 3 moc HF zwiększyła się istotnie w porównaniu z etapem 2, natomiast w etapie 4 była istotnie niższa w porównaniu z etapem 3. Analiza korelacji pomiędzy  $SpO_2$  a HF wykazała istotną dodatnią zależność w etapach 1-3 i ujemną w etapie 4. W pracy wykazano istotne obniżenie wartości współczynnika LF/HF w etapie 2, w odniesieniu do etapu 1 wzrostowi w etapie 3 w porównaniu z etapem 2. Współczynnik LF/HF ujemnie korelował z  $SpO_2$  w etapach 2 i 3. Wartości całkowitej mocy widma uległy redukcji podczas 2 etapu badania w KNC

w porównaniu do etapu wyjściowego. Obserwowano wzrost mocy całkowitej widma (TP) w kolejnych etapach badania a obserwowane różnice między nimi były statystycznie istotne.

Oceny morfologicznej poszczególnych składowych zapisu EKG dokonano w kanałach odpowiadających odprowadzeniom V1, V5 i V6 spoczynkowego EKG. Czas trwania odstępu PQ, zespołu QRS i odstępu QT zarejestrowany podczas całego badania w KNC pozostawały w zakresie normy mimo, że w poszczególnych, 5-minutowych fazach badania ulegały stopniowemu skracaniu. Stwierdzono istotne różnice w czasie trwania depolaryzacji komór zależne od czasu oddziaływania niedotlenienia wysokościowego, jednak nie były one zależne od wysyceniem hemoglobiny tlenem. Również nie wykazano istotnych zależności między odstępami PQ i QT a wysyceniem hemoglobiny tlenem w żadnym z etapów badania w komorze niskich ciśnień.

Autorka z wykonanych badań wyciągnęła następujące wnioski

Hipoksja hipobaryczna wywołuje zmiany w równowadze autonomicznego układu nerwowego.

Nagła ekspozycja na bodziec hipoksyjny ( etap 2 badania w KNC ) prowadzi do przemijającego stłumienia aktywności autonomicznego układu nerwowego..

Wraz z czasem trwania niedotlenienia (etap 3 badania w KNC) dochodzi do zwiększenia aktywności współczulnej AUN, manifestującej się zwiększeniem mocy widma niskich częstotliwości i współczynnika LF/HF.

Zmiany napięcia AUN podczas ostrego niedotlenienia wysokościowego są wypadkową zintegrowanych reakcji współczulno-przywspółczulnych oraz dynamicznych zmian w sprzężeniu zwrotnym między układem sercowo-naczyniowym i oddechowym.

Ostra hipoksja hipoksyjna nie wywiera istotnego wpływu na morfologię zapisu EKG.

## **Dyskusja**

Środowisko pracy pilota wojskowego charakteryzuje się występowaniem wielu niekorzystnych czynników, takich jak: przyspieszenia, wibracje, nagłe zmiany ciśnienia atmosferycznego i temperatury, stres informacyjny oraz niedotlenienie wysokościowe. Do oceny tolerancji niedotlenienia wysokościowego, u kandydatów do szkolenia lotniczego wykorzystuje się badanie w komorze niskich ciśnień KNC (hipoksja hipobaryczna).

Głównym regulatorem odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na niekorzystne czynniki oddziałujące na pilota w trakcie lotu jest autonomiczny układ nerwowy. Odruchowe reakcje AUN wpływają na układ krążenia, umożliwiając skompensowanie ( w pewnym zakresie) skutków niedotlenienia wysokościowego.

W dyskusji Kandydatka analizowała znaczenie i przypuszczalne fizjologiczne mechanizmy odpowiedzialne za obserwowane zmiany ocenianych parametrów zmienności rytmu serca w poszczególnych etapach przebywania w komorze niskich ciśnień. Kandydatka odniosła się do własnych wyników badań analizując je w świetle aktualnego stanu wiedzy. Wykazała się zdolnością krytycznej oceny uzyskanych wyników i umiejętnością ich interpretacji. Rozprawa lekarz Katarzyny Barwińskiej stanowi cenny wkład w zrozumienie mechanizmów uruchamianych w odpowiedzi na hipoksję i hipobarię, ale nadal pozostaje otwarta kwestia czy obserwowane zmiany w zmienności rytmu serca są przejawem reakcji kompensacyjnych czy też, w niektórych przypadkach, mogą być uznane za czynnik predykcyjny schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

### **Uwagi do Pracy**

Według autorki recenzji wyniki przedstawione w tabelach 8-13 byłyby bardziej przejrzyste gdyby zostały zaprezentowane w formie rycin.

Uwagą redakcyjną jest zalecenie Autorce baczniejszej uwagi na staranną edycję cytowanego piśmiennictwa, szczególnie jeśli planuje publikację wyników swej pracy doktorskiej.

### **Podsumowanie**

Dysertacja stanowi zamkniętą całość o typowym dla prac doktorskich układzie. Zawiera 49 pozycji literaturowych, w większości anglojęzycznych.

Praca jest napisana starannie, poprawną polszczyzną. Badania zostały wykonane przy zastosowaniu zaawansowanej metodyki na dużej grupie zdrowych ochotników. Uzyskane wyniki umożliwiły uzyskanie odpowiedzi na zaplanowane zadania badawcze i uzasadnienie pięciu wniosków. Praca wnosi istotny wkład w zrozumienie mechanizmów regulujących zmienność rytmu serca w reakcji na działanie hipoksji i hipobarii.

Praca odpowiada wszystkim warunkom wymaganym przy ubieganiu się o stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej wniosek o dopuszczenie lekarz Katarzyny Barwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Ewa Majewska

