



Warszawa 16.05.2016

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr. Kryspina Andrzejewskiego
pt.: „Wpływ jednostronnego uszkodzenia kompleksu nigrostriatalnego
na nerwową i chemiczną regulację oddychania.”**

Uszkodzenie kompleksu nigrostriatalnego jest przyczyną choroby Parkinsona. Zatem tytuł przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej mógłby zostać alternatywnie sformułowany jako „Regulacja oddychania w doświadczalnym modelu choroby Parkinsona”. Doktorant jednak nie uległ pokusie uatrakcyjnienia tytułu swojej rozprawy, unikając tym samym zbyt daleko idących uproszczeń.

Przez wiele dziesięcioleci obowiązywał pogląd, że u podstaw wszystkich objawów choroby Parkinsona leży dysfunkcja mechanizmów odpowiedzialnych za koordynację funkcji ruchowych przez układ pozapiramidowy. Obecnie dysponujemy dużą ilością danych klinicznych wskazujących, że choroba Parkinsona obejmuje daleko szersze spektrum zaburzeń poczynając od dysfunkcji mechanizmów odpowiedzialnych za regulację układu krążenia, poprzez zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, na zaburzeniach węchu kończąc. W miarę napływu nowych danych klinicznych interpretacja istoty choroby Parkinsona staje się coraz trudniejsza. Brak dobrego modelu zwierzęcego zdecydowanie nie ułatwia patofizjologom rozszyfrowania mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój tej jednostki chorobowej. W świetle współczesnych danych zniszczenie neuronów dopaminergicznych w substancji czarnej nie może być bezkrytycznie uznane za idealny model zwierzęcy choroby Parkinsona.

Wstęp rozprawy składa się z trzech głównych części. W pierwszej z nich doktorant omawia fizjologiczne mechanizmy neurogennej i chemicznej regulacji oddychania. Druga część dotyczy roli serotoniny w regulacji ośrodkowego napędu oddechowego. W trzeciej zaś autor koncentruje się na omówieniu podstaw teoretycznych zastosowanego przez niego układu doświadczalnego w kontekście choroby Parkinsona.

Wstęp rozprawy doktorskiej stanowi logiczną całość. Ta część rozprawy dowodzi biegłości doktoranta w porządkowaniu danych z piśmiennictwa i umiejętności ich syntetycznej prezentacji.

Doktorant, niestety nie ustrzegł się przed używaniem zbyt kolokwialnych sformułowań dla przykładu: „rytm oddechowy powstaje samoistnie...” czy też „czucie CO₂”. Uwagi te odnoszą się do stylistyki a nie do aspektów merytorycznych, dlatego też recenzent będzie je pomijał w dalszej części oceny. Jako przejęzyczenie należy potraktować też niektóre sformułowania np. „hipoksja hipoksyczna”.

Celem pracy było zbadanie wpływu zniszczenia neuronów dopaminergicznych w kompleksie nigrostriatalnym na chemiczną i neurogeną regulację oddychania u szczura. Bez wątpienia cel pracy został zainspirowany doniesieniami o zaburzonej regulacji oddychania u pacjentów z chorobą Parkinsona. Szczegółowe cele zostały precyzyjnie opisane w rozdziale drugim rozprawy.

Opis zastosowanych metod i schematów przeprowadzonych badań nie budzi zastrzeżeń. Z dużym uznaniem należy odnotować fakt, że zmiany wentylacji zachodzące w warunkach doświadczalnie wywołanej hipoksemii lub hiperkapnii mierzono u zwierząt czuwających. Było to możliwe dzięki zastosowaniu nowoczesnego pletyzmografu przystosowanego dla czuwających zwierząt. Zasada działania zastosowanego pletyzmografu została dokładnie i niezwykle precyzyjnie opisana przez doktoranta w podrozdziale 3.3.

Uzyskane wyniki zostały przedstawione w sposób czytelny w formie wykresów i tabel. Ta część rozprawy uświadamia czytelnikowi ogrom pracy jaki został włożony w realizację postawionych celów. Pomiary parametrów oddechowych, badania elektrofizjologiczne aktywności nerwów przeponowych i podjęzykowych, oznaczenia biochemiczne zawartości amin katecholowych i serotoniny w prążkowie i pniu mózgu, analiza testów behawioralnych dobitnie dowodzą monumentalności zadania, które postawił przed sobą doktorant i co najważniejsze je zrealizował.

Najważniejsze wyniki opisane w rozprawie to:

- Silniejszy wzrost wentylacji minutowej w odpowiedzi na bodziec hipoksemiczny i hiperkapniczny u zwierząt po iniekcji 6-hydroksydopaminy do pęczyka przyśrodkowego przodomózgowia.

- W grupie doświadczalnej wzrost wentylacji w odpowiedzi na bodziec hipoksemiczny i hiperkapniczny był głównie wynikiem wzrostu objętości oddechowej a nie częstotliwości oddychania.
- Stwierdzenie, że zablokowanie obwodowych receptorów dopaminowych D2 powodowało wzrost zarówno spoczynkowej wentylacji jak i odpowiedzi na bodziec hipoksyczny.
- Opis wzorca aktywności nerwu przeponowego po uszkodzeniu neuronów dopaminergicznych w obszarze nigrostriatalnym.
- Wykazanie wpływu zniszczenia neuronów dopaminergicznych na aktywność przedwdechową nerwu podjęzykowego.
- Wykazanie, że jednostronne zniszczenie neuronów dopaminergicznych w OUN prowadzi do zwiększenia aktywności nerwu podjęzykowego.
- Stwierdzenie, że jednostronne zniszczenie neuronów dopaminergicznych zwiększa metabolizm serotoniny w prawej i lewej części pnia mózgu.

Interpretacja wyników, własnych wobec rozbieżnych danych w piśmiennictwie, była niełatwym wyzwaniem dla doktoranta. Mgr Kryspin Andrzejewski potrafił, nie wykraczając poza fakty, dokonać syntezy uzyskanych wyników i przedstawić logiczny wywód tłumaczący mechanizmy odpowiedzialne za zmiany funkcji układu oddechowego po jednostronnym zniszczeniu neuronów dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym u szczura. Dyskusja rozprawy jest niezwykle przejrzysta, a doktorant interpretując uzyskane wyniki pozostaje na gruncie udokumentowanych faktów pochodzących zarówno z jego badań, jak i danych z piśmiennictwa. Unika budowania nieuzasadnionych hipotez, w oparciu o spekulacje pozbawione wartości naukowej, co świadczy to o jego dużej dyscyplinie intelektualnej i wystawia jak najlepsze świadectwo doświadczonego badacza.

Odnosnie tej części rozprawy recenzentowi nasuwają się następujące uwagi i pytania:

- Dlaczego doktorant wykonywał tylko jednostronną injekcję 6-OHDA do pęczka przyśrodkowego przodomózgowia?
- Jak wytłumaczy brak wpływu blokady ośrodkowych receptorów D2 po podaniu 6-OHDA, skoro nie stwierdzono deplekcji dopaminy w pniu mózgu?

- Jak wytłumaczyć, że w warunkach hipoksemii i hiperkapnii, u zwierząt ze zniszczonym układem dopaminergicznym, w odróżnieniu od grupy kontrolnej, wzrost wentylacji jest wynikiem jedynie zwiększonej objętości oddechowej, a nie objętości oddechowej i częstotliwości?

Powyższe uwagi i pytania nie są krytyką a wyrazem partnerskiej dyskusji zainspirowanej ważkością podjętej przez doktoranta tematyki.

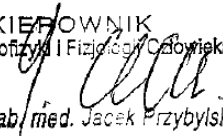
Nie ilość odpowiedzi a ilość pytań wynikających z lektury pracy jest najczulszym kryterium jej wartości naukowej. W przedłożonej do oceny rozprawie doktorskiej kryterium to jest spełnione w 100%. Praca ta, z pewnością, stanie się zaczynem wielu dalszych badań.

Pracę wieńczy pięć jasno sformułowanych wniosków. Cztery pierwsze dotyczą ściśle wyników pracy. Natomiast piąty, niezwykle cenny, jest przedstawianiem hipotezy, która wymaga dalszej weryfikacji.

Pragnę podkreślić że mgr Kryspin Andrzejewski nie tylko udowodnił, że jest dojrzałym badaczem nienagannie wykorzystującym złożone techniki badawcze, ale posiadał tak rzadko spotykaną umiejętność formułowania niezwykle ważnych hipotez naukowych.

W podsumowaniu, stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr. Kryspina Andrzejewskiego pt.: „Wpływ jednostronnego uszkodzenia kompleksu nigrostriatalnego na nerwową i chemiczną regulację oddychania.” spełnia ustawowe warunki stawiane rozprawom na stopień doktora.

Przedkładam przeto Wysokiej Radzie Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN wniosek o dopuszczenie mgr. Kryspina Andrzejewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Biologii i Fizjologii Człowieka

Prof. dr hab. med. Jacek Przybylski