

Predmet: Ocjena doktorske disertacije Tonija Breškovića, dr. med.: „SENZITIVNOST PERIFERNIH KEMORECEPTORA, TE OBRAZAC AKTIVACIJE SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA TIJEKOM ZADRŽAVANJA DAHA PRI RAZLIČITIM VOLUMENIMA PLUĆA U RONILACA NA DAH“

Poslijediplomski studij: Medicina utemeljena na dokazima

FAKULTETSKOM VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta na svojoj 19. redovitoj sjednici dana 5. svibnja 2011. godine izabralo je Stručno povjerenstvo za ocjenu doktorske disertacije: Tonija Breškovića, dr. med.: „SENZITIVNOST PERIFERNIH KEMORECEPTORA, TE OBRAZAC AKTIVACIJE SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA TIJEKOM ZADRŽAVANJA DAHA PRI RAZLIČITIM VOLUMENIMA PLUĆA U RONILACA NA DAH“.

Podaci o pristupniku:

Toni Brešković, rođen je 16. rujna 1981. u Splitu. Diplomirao je 2006. g. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Pripravnički staž za doktora medicine u trajanju od godine dana odradio je pri KBC Split, te 2007. položio stručni ispit za doktora medicine. Od 2008. god. upisan je na poslijediplomski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima“ pri Medicinskom fakultetu u Splitu. U dva navrata dobitnik je rektorove nagrade najboljim studentima Sveučilišta u Splitu (za 2001. i 2002. god.). 2007. g. primio je nagradu Medicinskog fakulteta u Splitu za posebna dostignuća tijekom studija.

Od 2007. god. zaposlen je kao znanstveni novak pri Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta u Splitu pri projektu MZOŠ-a „Ronjenje s komprimiranim zrakom i kardiovaskularni sustav“ – mentor *prof. dr. sc. Željko Dujčić*.

U 3 navrata boravio je u inozemstvu radi stručnog usavršavanja. U razdoblju od svibnja do lipnja 2008. boravio je na Sveučilištu zapadnog Ontarija (*University of Western Ontario, London, ON, Kanada*) u laboratoriju *prof. dr. sc. Kevina Shoemakera (Neurovascular Research Laboratory)*. Tamo je usavršio izvođenje tehnike mikroneurografije te svladao tehniku analize dobivenih mikroneurografskih zapisa. U lipnju 2009. god. pohađao je ljetnu školu ultrazvuka krvožilnog sustava (*Cardiovascular Ultrasound Summer School*) pri John Moores sveučilištu u Liverpoolu u Ujedinjenom kraljevstvu (*Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University*). U razdoblju od studenog do prosinca 2009. god. ponovno je boravio u laboratoriju *prof. dr. sc. Kevina Shoemakera* na Sveučilištu zapadnog Ontarija. Za svog boravka u Kanadi usvojio je dodatne napredne tehnike analize neurograma postganglijskih simpatičkih neurona. Nadalje, sudjelovao je u razvoju i testiranju posebne računalne aplikacije za analizu značajki simpatičkih akcijskih potencijala.

Do današnjeg dana, autor je 25 znanstvenih radova objavljenih u stručnim časopisima indeksiranim u bazi *Current Contents*. Uz navedeno, autor je 8 kongresnih priopćenja s međunarodnih i domaćih znanstvenih skupova. U tri navrata imao je usmena izlaganja na znanstvenim skupovima (*2nd congress of the Alps-Adria working community on maritime, undersea, and hyperbaric medicine, Zadar, Hrvatska; 8th International Symposium „Diving AST 2010“, Zreče, Slovenija; Experimental Biology 2010, Anaheim, CA, SAD*).

Uz navedene znanstvene aktivnosti, aktivno sudjeluje u izvođenju nastave pri Katedri za fiziologiju za potrebe studija medicine, dentalne medicine, sestrinstva i fizioterapije.

IZVJEŠĆE

1. OCJENA POJEDINIH DIJELOVA RADA

Uvod

U uvodu je pristupnik iscrpno, kritički i nepristrano napravio pregled dosadašnjih istraživanja i spoznaja iz područja problematike objedinjenih radova. Naglašena je uloga perifernih kemoreceptora u regulaciji disanja nakon podražaja hipoksijom, te objašnjen međuodnos između aktivacije kemoreceptora i aktivacije simpatičkoga živčanog sustava. Nadalje, obrazložen je nastanak i posljedice poremećaja osjetljivosti perifernih kemoreceptora u bolesnika s opstrukcijskom apnejom u spavanju. Detaljno su opisana svojstva populacije ronilaca na dah te pojašnjene najosnovnije natjecateljske discipline. S pomoću rezultata recentnih znanstvenih istraživanja dokazana je pojava izrazite razine hipoksije kakvoj je redovito izložena ta skupina ljudi. Uz navedeno, pristupnik navodi najnovija saznanja koja istražuju amplitudu i obrazac aktivacije simpatičkog živčanog sustava tijekom zadržavanja daha. Dodatno su navedeni i pojašnjeni fiziološki podražaji koji uzrokuju povećanje simpatičke aktivnosti u apneji. Pristupnik detaljno opisuje samu tehniku mikroneurografije s pomoću koje su dobiveni zapisi aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava, te obrazlaže potrebitost korištenja takve vrste metodologije za potrebe istraživanja objedinjenih u disertaciji.

Procjena pristupnika o skupnom znanstvenom doprinosu objedinjenih radova jasno je obrazložena te se iz informacija dobivenih u uvodu može zaključiti da tri znanstvena rada koja sačinjavaju doktorsku disertaciju zaokružuju jednu tematsku cjelinu.

Problematika istraživanja i ciljevi

Problematika i ciljevi istraživanja jasno su navedeni i logički izvedeni iz prikaza pozadine istraživanja.

Uzevši u obzir promjene do kojih dolazi prilikom izlaganja učestaloj hipoksiji u bolesnika s opstrukcijskom apnejom u spavanju, postavlja se pitanje imaju li učestali kronični hipoksični podražaji uzrokovani voljnim apnejama utjecaja na ljudsko zdravlje. Nadalje do danas nije u potpunosti razjašnjen točan obrazac aktivacije postganglijskih simpatičkih neurona. Tehnika koja omogućuje dobivanje uvida u promjenu obrasca okidanja postganglijskih simpatičkih neurona je metoda mikroneurografije pojedinačnih simpatičkih vlakana. Međutim, najveći nedostatak navedene metode je što se istovremeno može snimati aktivnost samo jednog simpatičkog neurona. S pomoću te tehnike pretpostavljeno je nekoliko scenarija promjena u obrascu okidanja simpatičkih postganglijskih neurona koji se ne mogu detektirati s pomoću mikroneurografskog snimanja integriranog signala više živčanih jedinica.

Cilj predloženog istraživanja bio je utvrditi javljaju li se u mladih treniranih ronilaca, koji se nalaze u fazi višemjesečnih intenzivnih apnejaških treninga, promjene u osjetljivosti kemoreceptora slične onima kakve se javljaju u bolesnika s opstrukcijskom apnejom u spavanju. Takve promjene dovodile bi do povećanja bazalne mišićne simpatičke živčane aktivnosti koja bi uzrokovala povećanje vazomotornog tonusa i posljedično razvoj hipertenzije u tih ljudi. Nadalje, u slučaju pronalaska tih poremećaja u ronilaca na dah potrebno je utvrditi koliko dugo te promjene opstaju nakon završetka razdoblja intenzivnih treninga. Uz navedeno, cilj istraživanja bilo je identificiranje pojedinačnih akcijskih potencijala postganglijskih simpatičkih neurona iz neurografskog zapisa više vlakana

simpatičkih neurona, te utvrditi njihove značajke (amplitudu, latenciju, broj unutar jednog izbijanja) za vrijeme trajanja apneje, te na taj način svladati osnovno ograničenje tehnike snimanja pojedinačnih simpatičkih neurona.

Rezultati

Rezultati su jasno prikazani i dokumentirani tablicama i slikama te podijeljeni u tri dijela. U svakom dijelu detaljno su izloženi najvažniji rezultati iz svakog pojedinog znanstvenog rada objedinjenog u ovoj disertaciji. Znanstveni radovi 1 i 2, iako provedeni u treniranih ronilaca na dah u različitim fazama trenažnog procesa, dali su slične rezultate. Navedeni rezultati pokazali su normalnu bazalnu razinu aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava te normalnu vrijednost arterijskog tlaka koja se nije razlikovala od one zabilježene u kontrolnih ispitanika. Nakon izlaganja izokapničnoj hipoksiji u obje skupine došlo je do povećanja minutne ventilacije i razine simpatičke živčane aktivnosti. Međutim, to povećanje bilo je slično među skupinama što ukazuje na nepromijenjenu kemosenzitivnost u treniranih ronilaca na dah. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da trenirani roniodi na dah, iako su izloženi ponavljanim hipoksijskim epizodama ne razvijaju štetne patofiziološke promjene kakve su opisane u bolesnika s opstrukcijskom apnejom u spavanju. Treća studija dala je zanimljive rezultate o obrascu aktivacije simpatičkoga živčanog sustava u apneji. Obrazac povećanja aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava bio je sličan među skupinama. Roniodi na dah dosegli su višu vrijednost simpatičke aktivnosti uslijed duljeg trajanja zadržavanja daha. Nadalje, istraživanje je pokazalo da aktivacija barorefleksa i kemorefleksa rezultira znatnim povećanjem aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava, međutim obrazac kojim se postiže povećanje te aktivnosti je različit. Kemorefleks osim što povećava frekvenciju okidanja simpatičkih neurona bio je izrazit poticaj za pojavu novačenja dodatnih simpatičkih neurona. Nasuprot tome, barorefleks nije predstavljao poticaj za novačenje dodatnih simpatičkih neurona. Bazalni obrazac aktivnosti simpatičkih neurona bio je različit između skupina, iako je ukupna razina aktivnosti (ukupni broj akcijskih potencijala u minuti) bila slična. Navedeni rezultat sugerira postojanje eventualnog modulacijskog učinka apneje (moguće i drugih simpatoekscitacijskih podražaja) na bazalni obrazac simpatičke aktivnosti.

Rasprava

U raspravi pristupnik kritički tumači postignute vlastite rezultate u svjetlu do sada poznatih činjenica i logično izvodi zaključke. U prvom dijelu rasprave pristupnik obrađuje temu senzitivnosti perifernih kemoreceptora u treniranih ronilaca na dah, dok u drugoj polovici rasprave fokusira se na analizu obrasca aktivacije simpatičkoga živčanog sustava tijekom apneje u kontekstu dosadašnjih znanstvenih spoznaja.

Sažetak

Sažeci na hrvatskom i engleskom jeziku vjerno prikazuju rad. Naslov na engleskom jeziku ispravno je napisan.

Literatura

Literatura je recentna i ispravno navedena.

2. NEDOSTATCI RADA

Disertacija ne sadrži nedostatke koji bi utjecali na vrsnoću rada.

3. ZNANSTVENI DOPRINOS RADA

Istraživanje pristupnika Tonija Breškovića, dr. med. isključilo je postojanje akutnih i kroničnih učinaka učestalog, dugotrajnog zadržavanja daha na razvoj poremećaja u regulaciji autonomnog živčanog sustava u treniranih ronilaca na dah. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem imaju utjecaj na relativno veliku populaciju zdravih i relativno mladih ljudi koji svakodnevno prakticiraju sportove, koji ne moraju isključivo biti apnejaške discipline već i djelomično uključivati apneju, bilo profesionalno ili rekreativno. Nadalje, po prvi put se odredio način obrasca aktivacije postganglijskih simpatičkih neurona tijekom maksimalne apneje izravnim snimanjem aktivnosti više vlakana simpatičkih neurona. Na osnovi dobivenih podataka dobio se odgovor na nekoliko zanimljivih pitanja vezanih uz obrazac aktivacije simpatičkog sustava: 1) simpatički postganglijski neuroni novače se po načelu veličine slično kao motoneuroni, 2) tijekom apneje povećava se vjerojatnost ponavljanog okidanja istih simpatičkih postganglijskih neurona tijekom jednog simpatičkog izbijanja, te 3) vrsta provokacijskog čimbenika (barorefleks vs. kemorefleks) utječe na obrazac odgovora simpatičkoga živčanog sustava.

4. MIŠLJENJE I PRIJEDLOG

Doktorska disertacija Tonija Breškovića, dr. med.: „SENZITIVNOST PERIFERNIH KEMORECEPTORA, TE OBRAZAC AKTIVACIJE SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA TIJEKOM ZADRŽAVANJA DAHA PRI RAZLIČITIM VOLUMENIMA PLUĆA U RONILACA NA DAH“ predstavlja originalni znanstveni doprinos u istraživanju obrasca i regulacije aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava. Stoga predlažemo da se disertacija **prihvati**.

Stručno povjerenstvo:

Prof. dr. sc. Zoran Đogaš



Prof. dr. sc. Nadan Petri



Prof. dr. sc. Marijan Klarica

