

Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat

Dr inż. Agnieszka Uryga

Katedra Inżynierii Biomedycznej

Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Wybrzeże S. Wyspiańskiego 27

50-370 Wrocław

Spis treści

1. IMIĘ I NAZWISKO	5
2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....	5
3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH.....	6
4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ.U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.)	7
4.1. Tytuł osiągnięcia habilitacyjnego.....	7
4.2. Artykuły składające się na osiągnięcie habilitacyjne oraz jego charakterystyka	7
4.3. Wprowadzenie do tematyki cyklu habilitacyjnego	13
4.4. Część I cyklu habilitacyjnego: analizy oparte na uznanych metodach analitycznych, w tym metodach nieliniowych, w nowych kontekstach badawczych	15
4.4.1. Wprowadzenie i sformułowane hipotezy badawcze	15
4.4.2. Estymacja aktywności autonomicznego układu nerwowego za pomocą metod liniowych i nieliniowych w czasie kontrolowanego oddechu.....	18
4.4.3. Ocena wpływu autonomicznego układu nerwowego i sprzężenia sercowo- naczyniowego na autoregulację mózgową w czasie kontrolowanego oddechu.....	23
4.4.4 Wpływ długości analizowanego sygnału i stosowanego okna obliczeniowego na metryki autonomicznego układu nerwowego	29
4.5. Część II cyklu habilitacyjnego: rozwój i zastosowanie nowych metod analitycznych...	34
4.5.1. Wprowadzenie i sformułowane hipotezy badawcze	34
4.5.2. Ocena zmienności związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową i jej wpływ na modele predykcyjne ryzyka zespołu napadowej nadpobudliwości współczulnej u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym.....	36
4.5.3. Zastosowanie okienkowanej korelacji z opóźnieniem do opisu interakcji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową po urazie czaszkowo- mózgowym.....	41
4.5.4 Prognostyczne znaczenie indywidualnych wzorców w aktywności autonomicznego układu nerwowego, ciśnienia wewnątrzczaszkowego i autoregulacji mózgowej dla wyników leczenia po urazie czaszkowo-mózgowym	46
4.6. Część III cyklu habilitacyjnego: identyfikacja nowych mechanizmów i zależności [H4, H8, H9]	50
4.6.1. Wprowadzenie i sformułowane hipotezy badawcze	50

4.6.2. Ocena wpływu farmakoterapii (leków działających na baroreceptory) na wartość predykcijną parametrów autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka [H4].....	52
4.6.3. Zmiana aktywności autonomicznego układu nerwowego w czasie epizodów spadków utlenowania regionalnego mózgu u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka [H8].....	56
4.6.4 Zależność między występowaniem skurczu naczyń mózgowych a autoregulacją mózgową i aktywnością autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym [H9].....	61
4.7. Podsumowanie i znaczenie przedstawionych badań na rozwój Inżynierii Biomedycznej	66
5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.....	67
6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ	88
6.1. Aktywność w przygotowaniu nowych zajęć i materiałów dydaktycznych na kierunku Inżynieria Biomedyczna	88
6.2. Wkład w rozwój zaplecza laboratoryjnego, technicznego i pomiarowego.....	89
6.3. Prowadzone zajęcia dydaktyczne	89
6.4. Opieka naukowa nad studentami – wypromowane prace na stopień	91
6.4.1. Studia inżynierskie (I stopnia).....	91
6.4.2. Studia magisterskie (II stopnia)	92
6.5. Indywidualny mentoring wybitnie uzdolnionych studentów i licealistów oraz prace naukowe i konferencyjne ze studentami.....	93
6.6. Nagrody za pracę uzyskane przez studentów, pracujących pod moim kierunkiem.....	97
6.7. Działalność organizacyjna.....	98
6.8. Popularyzacja nauki	100
7. INNE WAŻNE INFORMACJE DOTYCZĄCE KARIERY ZAWODOWEJ	102
7.1. Uczestnictwo w organizacjach i towarzystwach	102
7.2. Stypendia, nagrody i wyróżnienia.....	104
7.3. Ukończone szkoły letnie, szkolenia i certyfikaty.....	107
7.3. Finansowanie badań naukowych.....	110
8. BIBLIOGRAFIA	113

1. IMIĘ I NAZWISKO

Agnieszka Małgorzata Uryga

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

2015-2019 **doktor nauk inżynieryjno-technicznych**

dyscyplina: **Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna**

Politechnika Wrocławska, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Promotor: dr hab. inż. Magdalena Kasprowicz, prof. Ucz (Politechnika Wrocławska)

Kopromotor: prof. Marek Czosnyka (University of Cambridge)

Tytuł rozprawy: "Badania modelowe dynamiki przepływu mózgowego krwi"

Recenzenci: prof. dr hab. inż. Adam Liebert (Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza Polskiej Akademii Nauk)

prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu)

2014-2015 **magister inżynier**

Inżynieria Biomedyczna spec. Elektronika medyczna

Politechnika Wrocławska, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Promotor: dr hab. inż. Magdalena Kasprowicz, prof. ucz (Politechnika Wrocławska)

Tytuł pracy dyplomowej magisterskiej: "Pomiar i analiza wpływu częstotliwości oddychania na dynamiczne zależności między ciśnieniem tętniczym krwi a prędkością przepływu krwi mózgowej"

2010-2014 **inżynier**

Inżynieria Biomedyczna spec. Elektronika medyczna

Politechnika Wrocławska, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Promotor: prof dr hab. inż. Marek Langner (Politechnika Wrocławska)

Tytuł pracy dyplomowej inżynierskiej: "Charakteryzacja złożonych materiałów zawierających polimer i detergent kationowy"

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

- 2023-10—obecnie** **Adiunkt naukowy**
Katedra Inżynierii Biomedycznej,
Wydział Podstawowych Problemów Techniki,
Politechnika Wrocławska
(stanowisko badawcze finansowane ze środków grantu Narodowego Centrum Nauki SONATA 18 UMO-2022/47/D/ST7/00229, którego jestem kierownikiem)
- 2021-03—2023-09** **Adiunkt naukowo-dydaktyczny**
Katedra Inżynierii Biomedycznej,
Wydział Podstawowych Problemów Techniki,
Politechnika Wrocławska
- 2020-02—2021-02** Urlop macierzyński
(przerwa w karierze naukowej)
- 2019-10—2021-03** **Asystent naukowo-dydaktyczny**
Katedra Inżynierii Biomedycznej,
Wydział Podstawowych Problemów Techniki,
Politechnika Wrocławska
- 2015-10—2018-01** **Stypendysta-doktorant w grantie NCN Opus**
(GR-802/NCN/2014)
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- 2014-09—2015-10** **Stypendysta – student w grantie NCN Sonata Bis**
(GR-2013/10/E/ST7/00117)
Katedra Inżynierii Biomedycznej,
Politechnika Wrocławska

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ.U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.)

W ramach niniejszego wniosku habilitacyjnego prezentowane jest osiągnięcie będące cyklem powiązanych publikacji naukowych. Niniejszy autoreferat zawiera merytoryczne ujęcie mojego osiągnięcia naukowego oraz określa jego wkład w powstanie cyklu dziewięciu prac naukowych, obejmujących wyszczególnione poniżej obszary badawcze.

4.1. Tytuł osiągnięcia habilitacyjnego

Analiza szeregów czasowych i rozwój metod obliczeniowych w badaniach nad interakcją autonomicznego układu nerwowego, hemodynamiki i autoregulacji mózgowej

4.2. Artykuły składające się na osiągnięcie habilitacyjne oraz jego charakterystyka

Cykl składa się z dziewięciu artykułów naukowych z listy Journal Citation Reports (JCR). W podanych poniżej artykułach naukowych wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego moja pozycja była następująca:

- autor korespondencyjny we wszystkich 9 artykułach,
- pierwszy autor w 8 artykułach,
- ostatni autor (tzw. 'senior autor') w 1 artykule.

Sumaryczna liczba punktów MNiSW cyklu publikacji: **840**

Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji: **24.0**

Cykl publikacji znajduje się w **Załączniku nr 5** do wniosku, a oświadczenia współautorów cyklu publikacji znajdują się w **Załączniku nr 6**.

Publikacje wchodzące w skład cyklu (autor korespondencyjny zaznaczony *):

[H1] **A. Uryga***, M. Najdek, P. Urbański, M. Kasproicz, T. Buchner. *Relationship between the autonomic nervous system and cerebral autoregulation during controlled breathing*. European Journal of Applied Physiology. 2025. s. 1-18
<https://doi.org/10.1007/s00421-025-05933-9>

IF₂₀₂₄: **2.7** MNiSW₂₀₂₄: **100**

[H2] **A. Uryga***, B. Olszewski, D. Pietroń, M. Kasproicz. *Impact of signal length and window size on heart rate variability and pulse rate variability metrics*. Physiological Measurement. 2025, vol. 46, nr 7, art. 075006, s. 1-18.
<https://doi.org/10.1088/1361-6579/adece2>

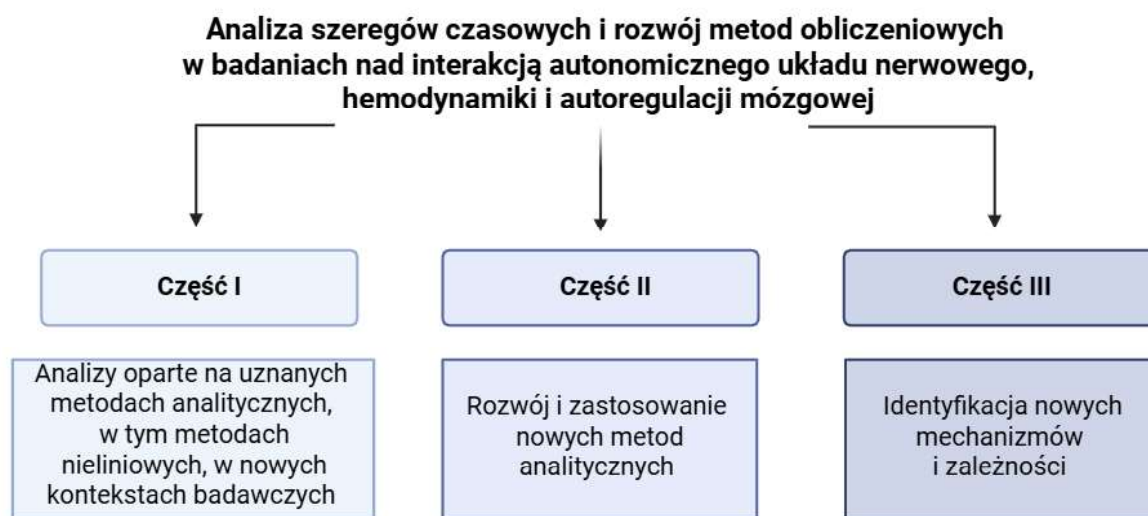
IF₂₀₂₄: **2.7** MNiSW₂₀₂₄: **100**

- [H3] M. Najda, C. Mataczyński, M. Burzyńska, M. Kasproicz, J. Kędziora, E. Hammarlund, E.P. Thelin, **A. Uryga***. *Paroxysmal sympathetic hyperactivity risk modeling based on transients in time series describing the autonomic nervous system and cerebral hemodynamics*. Acta Neurochirurgica. 2025, vol. 167, art. 158, s. 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00701-025-06566-9>
IF₂₀₂₄: **1.9** MNiSW₂₀₂₄: **100**
- [H4] **A. Uryga***, M. Czosnyka, M. Kasproicz, M. Burzyńska, B. Dragan, K.P. Budohoski, N. Nasr. *Can 'noisy data' perform as well as 'clean data' in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage?* Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2025, vol. 260, art. 103292, s. 1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103292>
IF₂₀₂₄: **3.3** MNiSW₂₀₂₄: **70**
- [H5] **A. Uryga***, C. Mataczyński, A. I. Pelah, M. Burzyńska, C. Robba, M. Czosnyka. *Exploration of simultaneous transients between cerebral hemodynamics and the autonomic nervous system using windowed time-lagged cross-correlation matrices: a CENTER-TBI study*. Acta Neurochirurgica. 2024, vol. 166, art. 504, s. 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00701-024-06375-6>
IF₂₀₂₃: **1.9** MNiSW₂₀₂₄: **100**
- [H6] **A. Uryga***, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański, M. Kasproicz, T. Buchner. *The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability*. Physiological Measurement. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ad7778>
IF₂₀₂₃: **2.7** MNiSW₂₀₂₄: **100**
- [H7] **A. Uryga***, M. Kasproicz, M. Burzyńska, A. Kazimierska, M. Czosnyka, N. Nasr. *Association between temporal patterns of baroreflex sensitivity after traumatic brain injury and prognosis: a preliminary study*. Neurological Sciences. 2023, vol. 44, s. 1653-1663.
<https://doi.org/10.1007/s10072-022-06579-7>
IF₂₀₂₃: **2.7** MNiSW₂₀₂₃: **100**
- [H8] **A. Uryga***, N. Nasr, M. Kasproicz, J. Woźniak, W. Goździk, M. Burzyńska. *Changes in autonomic nervous system during cerebral desaturation episodes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2022, vol. 239, art. 102968, s. 1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.102968>
IF₂₀₂₂: **2.7** MNiSW₂₀₁₉₋₂₀₂₂: **70**

- [H9] **A. Uryga***, N. Nasr, M. Kasprowicz, K.P. Budohoski, M. Sykora, P. Smielewski, M. Burzyńska, M. Czosnyka. *Relationship between baroreflex and cerebral autoregulation in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Frontiers in Neurology. 2022, vol. 12, art. 740338, s. 1-11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.740338>

IF₂₀₂₂: **3.4** MNiSW₂₀₁₉₋₂₀₂₂: **100**

Cykl habilitacyjny koncentruje się wokół **trzech głównych obszarów**, związanych z badaniami nad interakcją pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową i autoregulacją mózgową (Rys.1).

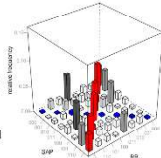
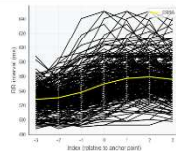
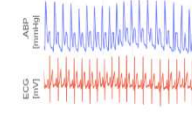


Rysunek 1 Przedstawienie obszaru badawczego, który zaprezentowano w cyklu habilitacyjnym.

W pierwszej części przedstawiono wyniki prac i analiz nad autonomicznym układem nerwowym z **zastosowaniem istniejących metod analitycznych** (w tym algorytmów nieliniowych), które stosowano **w nowym kontekście badawczym** związanym z kontrolowanym oddechem [H1] [H6] lub których użycie rozszerzono w stosunku do dotychczasowych obszarów badań, rozważając wpływ długości analizowanego sygnału i stosowanego okna obliczeniowego na metryki autonomicznego układu nerwowego [H2] (Rys. 2). Następnie przedstawiono zaproponowane **nowe metody i algorytmy obliczeniowe**, których zastosowanie do badania interakcji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym i hemodynamiką mózgową i/lub autoregulacją mózgową [H3] [H5] [H7] stanowi **oryginalny wkład metodologiczny w badania nad interakcjami osi serce–mózg** i dostarcza nowych informacji prognostycznych (Rys. 3). W ostatniej części zaprezentowano **nowe zjawiska i zależności pomiędzy parametrami** autonomicznego układu nerwowego i hemodynamiką mózgową i/lub autoregulacją mózgową, występujące u pacjentów z patologiami wewnątrzczaszkowymi [H4] [H8] [H9] (Rys. 4). Poniżej przedstawiono szczegółowe rozwinięcie opisanych powyżej trzech części badawczych cyklu habilitacyjnego.

Trzy główne obszary cyklu habilitacyjnego:

- **Analizy oparte na uznanych metodach analitycznych, w tym metodach nieliniowych, w nowych kontekstach badawczych** – wykorzystanie modeli z efektami mieszanymi (ang. *linear mixed effect model*, LMM) [H1], metody PRSA (ang. *phase-rectified signal averaging*) oraz entropii zmienności rytmu zatokowego [H6] oraz ocena wpływu długości sygnału i wielkości okna obliczeniowego na zgodność pomiędzy zmiennością rytmu zatokowego (ang. *heart rate variability*, HRV) a zmiennością rytmu tętna (ang. *pulse rate variability*, PRV) [H2] (Rys. 2).

Część I: Analizy oparte na uznanych metodach analitycznych, w tym metodach nieliniowych, w nowych kontekstach badawczych			
Artykuł	Analizowane zagadnienie	Użyte metody	Nowy kontekst badawczy
H1	związek pomiędzy AUN a autoregulacją mózgową	• metoda 'joint symbolic analysis' (JSA) • liniowe i nieliniowe metryki HRV • ocena funkcji przenoszenia (TFA) do estymacji autoregulacji mózgowej • metoda 'linear mixed effect model' (LMM) 	• Grupa młodych, zdrowych ochotników (<i>pomiary własne</i>) • Zastosowanie modulacji autoregulacji mózgowej poprzez zmiany aktywności odruchu z baroreceptorów i odruchu chemoreceptorów. • Aktywność AUN oceniano za pomocą nieliniowych parametrów opisujących dynamikę sprzężenia sercowo-naczyniowego. 
H6	modulacja aktywności AUN estymowana metodami nieliniowymi	• metoda 'phase rectified signal averaging' (PRSA) • liniowe metryki HRV • entropie HRV: fuzzy entropy (FuzzyEn), multiscale entropy (MSEn), approximate entropy (ApEn), sample entropy (SampEn) 	• Grupa młodych, zdrowych ochotników (<i>pomiary własne</i>) • Porównanie standardowych metod HRV z metodami nieliniowymi w warunkach kontrolowanego oddechu 
H2	wpływ długości analizowanego sygnału i stosowanego okna obliczeniowego na metryki AUN	• liniowe i nieliniowe metryki HRV • zmienne okno obliczeniowe: 3 min, 5 min • zmienna długość zapisu: 3 min, 5 min, 15 min • dwa analizowane sygnały: nABP, EKG • metoda Bland-Altmana 	• Grupa młodych, zdrowych ochotników (<i>pomiary własne</i>) • Analiza istotnego ograniczenia w rzeczywistych zastosowaniach HRV: czasu trwania rejestracji • Zastosowanie w zakresie przenośnych urządzeń medycznych do krótkotrwałego monitorowania fizjologicznego (np. smartwatch) 

Rysunek 2 Omówienie części I osiągnięcia habilitacyjnego, tj. analiz opartych na uznanych metodach analitycznych, w tym metodach nieliniowych, w nowych kontekstach badawczych. Użyte skróty: AUN, autonomiczny układ nerwowy; JSA, ang. *joint symbolic analysis*, analiza symboliczna; HRV, ang. *heart rate variability*, zmienność rytmu zatokowego; TFA, ang. *transfer function analysis*, funkcja przenoszenia; LMM, ang. *linear mixed-effect model*, liniowy model mieszany; PRSA, ang. *phase-rectified signal averaging*, metoda uśredniania fazowego; FuzzyEn, ang. *fuzzy entropy*, entropia rozmyta; MSEn, ang. *multiscale entropy*, entropia wieloskalowa; ApEn, ang. *approximate entropy*, entropia przybliżona; SampEn, ang. *sample entropy*, entropia próby; nABP, nieinwazyjny, ciągły pomiar ciśnienia tętniczego krwi; EKG, elektrokardiogram. Opracowano w programie BioRender.

- **Rozwój i zastosowanie nowych metod analitycznych** – implementacja i walidacja algorytmów do badania przejść (zmiany) znaku (ang. *zero-crossing rate*, ZCR) dla korelacji parametrów hemodynamiki mózgowej i autonomicznego układu nerwowego w ruchomym i zmiennym w zakresie długości oknie analitycznym [H3], wykorzystanie metody korelacji krzyżowej z opóźnieniem czasowym w ujęciu okienkowym (ang. *windowed time-lagged cross-correlation*, WTLCC) [H5] oraz analiza wzorców dla wybranych szeregów czasowych [H7], stosowane w badaniach przeprowadzonych u pacjentów z patologiami wewnątrzczaszkowymi (Rys. 3).

Część II: Rozwój i zastosowanie nowych metod analitycznych			
Artykuł	Analizowane zagadnienie	Użyte metody	Nowy kontekst badawczy
H3	wpływ interakcji pomiędzy AUN a autoregulacją i hemodynamiką mózgową na rozwój zespołu PSH	- analiza korelacji w ruchomym oknie: 3,6,12 i 24 h - ocena zmienności korelacji: MEAN, STD, ZCR - profil czasowy istotności korelacji z zagregowanych wartości istotności cech	- Badanie podłoża rozwoju zespołu PSH u chorych z TBI - Ocena interakcji regulacyjnych pomiędzy AUN a hemodynamiką i autoregulacją mózgową za pomocą parametrów zmienności korelacji - Istotność prognostyczna zmienna w czasie 
H5	wpływ interakcji pomiędzy AUN a autoregulacją i hemodynamiką mózgową na wyniki leczenia TBI	- analiza korelacji za pomocą metody 'windowed time-lag cross-correlation' (WTLCC) - macierze korelacji o zmiennej długości i rozdzielczości okna - sieć konwolucyjna do predykcji wyników leczenia na podstawie macierzy WTLCC	- Badanie dynamiki interakcji serce-mózg w ostrej fazie po TBI - Poprzez segmentację danych na okna czasowe, WTLCC generuje setki macierzy korelacji dla każdego pacjenta, podobnych do „migawki”, z których każda uchwyci związek między hemodynamiką mózgu a parametrami AUN 
H7	prognostyczne znaczenie indywidualnych wzorców w aktywności AUN, ICP i autoregulacji mózgowej na wyniki leczenia TBI	- analiza indywidualnych wzorców w szeregach czasowych - analiza zagregowana wzorców dominujących w zależności od wyników leczenia	- Badanie aktywności AUN u pacjentów z TBI jako parametru zależnego od czasu - Charakterystyka wzorców oraz specyficznych punktów załamania obserwowanych w szeregach czasowych aktywności AUN, ICP i autoregulacji może być predyktorem śmiertelności 

Rysunek 3 Omówienie części II osiągnięcia habilitacyjnego, tj. rozwoju i zastosowania nowych metod analitycznych. Użyte skróty: AUN, autonomiczny układ nerwowy; PSH, ang. *paroxysmal sympathetic hyperactivity*, zespół napadowej nadpobudliwości współczulnej; MEAN, średnia wartość; STD, ang. *standard deviation*, odchylenie standardowe; ZCR, ang. *zero-crossing rate*, przejście przez zero; TBI, ang. *traumatic brain injury*, urazowe uszkodzenie mózgu; WTLCC, ang. *windowed time-lag cross-correlation*, opóźniona okienkowana korelacja; ICP, ang. *intracranial pressure*, ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Opracowano w programie BioRender.

- **Identyfikacja nowych mechanizmów i zależności** – wykazanie wpływu epizodów desaturacji na relacje pomiędzy autoregulacją mózgową a aktywnością autonomicznego układu nerwowego [H8], ocena wpływu farmakoterapii (leków działających na baroreceptory) na wartość predykcyjną parametrów autonomicznego układu nerwowego [H4] oraz opisanie zależności pomiędzy występowaniem skurczu naczyń mózgowych a autoregulacją mózgową i aktywnością autonomicznego układu nerwowego [H9] (Rys. 4).

Część III: Identyfikacja nowych mechanizmów i zależności			
Artykuł	Analizowane zagadnienie	Użyte metody	Nowy kontekst badawczy
H4	ocena wpływu farmakoterapii (leków działających na baroreceptory) na wartość predykcyjną parametrów AUN u pacjentów z aSAH	• ocena aktywności AUN za pomocą BRS • analiza z wykorzystaniem dwuosłrodkowej bazy wysokoczęstotliwościowych sygnałów • uwzględnienie w modelu informacji o beta-blokerach i noradrenalinie	• ocena związku pomiędzy BRS a wynikiem leczenia po aSAH w warunkach rzeczywistych, obejmujących potencjalnie zakłócające czynniki farmakologiczne • porównanie przydatności BRS i HR w zależności od potencjalnie zakłócających czynników farmakologicznych
H8	zmiana aktywności AUN w czasie epizodów spadków utlenowania regionalnego mózgu u pacjentów z aSAH	• wyznaczenie epizodów desaturacji mózgu na podstawie pomiarów rSO₂ przy użyciu NIRS • analiza czasu trwania epizodów, lokalizacji i rozległości krwotoku • ocena autoregulacji mózgowej za pomocą indeksu TOxa oraz aktywności AUN za pomocą BRS • ocena hemodynamiki systemowej: CO, CI	• ocena wpływu łącznego czasu trwania epizodów deasaturacji mózgu na aktywność AUN • ocena wpływu ciężkości krwotoku na aktywność AUN w czasie trwania epizodów desaturacyjnych • określenie znaczenia opisanych zależności dla spodziewanych wyników leczenia po aSAH
H9	zależność między występowaniem skurczu naczyń mózgowych a autoregulacją mózgową i aktywnością AUN u pacjentów z aSAH	• wyznaczenie okresów w sygnałach przed i w trakcie wystąpienia skurczu naczyniowego • ocena autoregulacji mózgowej za pomocą indeksu Mxa oraz aktywności AUN za pomocą BRS • ocena trendów czasowych w BRS i autoregulacji zależnie od wystąpienia skurczu	• określenie predykcyjnego znaczenia dynamiki pomiędzy AUN a autoregulacją mózgową w kontekście rozwoju skurczu naczyniowego • scharakteryzowanie aktywności AUN w okresie wystąpienia skurczu

Rysunek 4 Omówienie części III osiągnięcia habilitacyjnego, tj. identyfikacji nowych mechanizmów i zależności. Użyte skróty: AUN, autonomiczny układ nerwowy; aSAH, ang. *aneurysmal subarachnoid haemorrhage*, krwotok podpajęczynówkowy z pękniętego tętniaka; BRS, ang. *baroreflex sensitivity*, czułość baroreceptorów tętniczych; HR, ang. *heart rate*, tętno; rSO₂, regionalne utlenowanie tkanki mózgu; NIRS, ang. *near infrared spectroscopy*, spektroskopia w bliskiej podczerwieni; TOxa, ang. *tissue oxygenation index*, autoregulacyjny indeks utlenowania mózgowego; CO, ang. *cardiac output*, rzut serca; CI, ang. *cardiac index*, wskaźnik sercowy; Mxa, ang. *mean velocity index*, autoregulacyjny indeks prędkości przepływu krwi mózgowej. Opracowano w programie BioRender.

4.3. Wprowadzenie do tematyki cyklu habilitacyjnego

Andrzej Szczeklik, autor jednego z najbardziej uznanych podręczników chorób wewnętrznych, w książce „Katharsis. O uzdrowicielskiej mocy natury i sztuki” pisał: „W ustroju ludzkim narządy są tak silnie ze sobą powiązane, że stosowanie do nich przybliżenia „układu izolowanego” wydaje się wątpliwe. Należałoby wyjść poza „redukcjonizm”, stworzyć nowe metody badania tych systemów, które trudno rozłożyć na elementy składowe. W języku matematyki mówimy o „układach, które nie dadzą się dobrze przybliżyć przez liniową superpozycję prostych elementów”. Oznacza to po prostu, iż pewnych struktur nie można otrzymać przez proste dodawanie ich składników. Działają w nich sprzężenia zwrotne: poszczególne części wzajemnie na siebie wpływają. Całość rozpatrywana w relacji do swych części zawiera nadwyżkę strukturalną. Powoli poznajemy prawa rządzące tymi procesami, nazwanymi ‘nieliniowymi układami dynamicznymi’”. Fragment ten trafnie opisuje trzy obszary, które podejmowano w niniejszym cyklu habilitacyjnym.

Pierwszym zagadnieniem było „stworzenie nowych metod badania tych systemów, które trudno rozłożyć na elementy składowe”. Badania miały na celu uzupełnienie luk w metodologii opisującej relację między aktywnością autonomicznego układu nerwowego a autoregulacją mózgową. Jak wskazywał prof. Sykora w swojej pracy z 2016 roku „w przyszłości należy zbadać ewolucję czasową upośledzenia i odbudowy autonomicznego układu nerwowego w kontekście rozwoju wtórnych uszkodzeń w ostrej fazie ciężkiego urazu mózgu” (Sykora et al., 2016). Dotychczas stosowane uśrednianie całości sygnałów lub parametrów prowadziło do „utruty rozdzielczości” i pomijało ważny aspekt, jakim jest dynamika tej relacji w czasie. Dlatego w niniejszym cyklu habilitacyjnym zaproponowałam m.in. analizę kształtów szeregów czasowych oraz ciągłą analizę zmian przejścia przez zero (zmiany znaku) dla oznaczanej korelacji między układami - metod dotychczas nie rozpatrywanych w tym kontekście. Dodatkowo zaimplementowałam nowatorską metodę okienkowanej korelacji z opóźnieniem (ang. *windowed time-lag cross-correlation*, WTLCC), wcześniej stosowaną głównie w psychologii do oceny interakcji społecznych czy w analizie ruchu. Zastosowanie WTLCC umożliwia wykonanie oceny chwilowej zależności („migawki”), opisującej zarówno zmienność w czasie, jak i możliwe opóźnienie pomiędzy parametrami autoregulacji mózgowej a autonomicznym układem nerwowym.

Drugim obszarem były badania „nieliniowych układów dynamicznych”, do których należy autonomiczny układ nerwowy. Autor jednej z bardziej znanych publikacji na temat zmienności rytmu zatokowego (ang. *heart rate variability*, HRV) Fred Shaffer, w pracy zatytułowanej „A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability” mającej ponad 2,5 tys. cytowań pisze, że dzięki rozwojowi technik cyfrowego przetwarzania sygnałów możliwa stała się szczegółowa analiza rytmu serca, która wykazała jego zmienność i nieliniowość nawet w warunkach homeostazy (Shaffer et al., 2014). Obecnie wiemy, że spoczynkowy rytm zatokowy serca jest nieregularny w warunkach tzw. ‘stanu ustalonego’.

Ta nieregularność, rytm „rubato” jak pisze cytowany wcześniej Szczeklik, jest świadectwem wpływu nerwów układu współczulnego. Do jego opisu szczególnie przydatne są zatem metody analizy nieliniowej, uwzględniające także problematykę niestacjonarności sygnałów, dobrze poznaną i opisaną w inżynierii biomedycznej. Stąd w niniejszym cyklu habilitacyjnym zaproponowałam analizę aktywności autonomicznego układu nerwowego przy użyciu metod estymujących entropię, takich jak entropia rozmyta czy entropia próby oraz analizy symbolicznej. Metod tych użyto do badania zmian w aktywności autonomicznego układu nerwowego w czasie stymulacji układu oddechowego, baroreceptorów i chemoreceptorów podczas manewru kontrolowanego oddychania. Oceniono, czy czasowe i częstotliwościowe analizy HRV poszerzone o metody nieliniowe mogą dostarczyć nowych informacji o związku z autoregulacją mózgową. Przeprowadzono również pogłębioną analizę wpływu długości sygnału i okna obliczeniowego na nieliniowe metody HRV, takie jak wspomniane entropie czy indeksy pochodzące z wykresu Poincaré, oceniające współczulną i przywspółczulną aktywność autonomicznego układu nerwowego.

Ostatnie rozpatrywane zagadnienie można opisać przeświadczeniem Szczeklika, że „całość rozpatrywana w relacji do swych części zawiera nadwyżkę strukturalną”. Redukcja wymiarów jest nieodłączną cechą biologii. Chociaż teoretycznie elementy składowe w ciele człowieka mogą być łączone w niezliczony sposób, w rzeczywistości konfiguracja, wymiarowość i złożoność układów fizjologicznych mogą być zredukowane do określonych, preferowanych stanów koordynacji. Opierając się na teorii złożoności układów fizjologicznych, zgodnie z którą struktura organizmu jest optymalnie skonfigurowana do wspierania swoich funkcji (Witter et al., 2017) można wysnuć twierdzenie o wzajemności działania autonomicznego układu nerwowego oraz autoregulacji mózgowej, których to celem jest zapewnienie prawidłowej perfuzji mózgu. Istnieją biochemiczne dowody sugerujące, że układ współczulny wpływa na przepływ krwi w mózgu (Mitchell et al., 2009). Ponadto badania z wykorzystaniem przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej wykazały, że zarówno aktywność układu współczulnego (Ogoh et al., 2008), jak i gałęzi przywspółczulnej (Hamner & Tan, 2014) mogą wpływać na autoregulację mózgową. Badania wskazują również, że kontrola krążenia mózgowego sprawowana przez układ nerwowy może być skuteczniejsza w warunkach dynamicznych niż w stanie ustalonym, a sam mechanizm zawiera elementy ochrony tkanki mózgowej przed hipoksją wynikającą z nadmiernej aktywacji współczulnej. Jednakże zagadnienie, które nie było dotychczas podejmowane, dotyczy związku pomiędzy autoregulacją mózgową a autonomicznym układem nerwowym u pacjentów, u których dochodzi do wystąpienia bądź to upośledzonej autoregulacji mózgowej w przebiegu skurczu naczyń mózgowych, bądź to epizodów niewystarczającego utlenowania tkanki mózgu. Stąd w niniejszym cyklu habilitacyjnym analizowałam aktywność autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu oraz krwotokiem podpajęczynówkowym u których opisano dynamikę pomiędzy tymi układami, jak i położono nacisk na zbadanie predykcyjnego charakteru tego związku w kontekście śmiertelności i wyników leczenia.

4.4. Część I cyklu habilitacyjnego: analizy oparte na uznanych metodach analitycznych, w tym metodach nieliniowych, w nowych kontekstach badawczych

4.4.1. Wprowadzenie i sformułowane hipotezy badawcze

Autonomiczny układ nerwowy dzieli się na część współczulną (sympatyczną, pobudzającą) oraz przywspółczulną (parasympatyczną, hamującą). W warunkach spoczynkowych występuje równowaga pomiędzy częścią współczulną a przywspółczulną. Główny ośrodek sercowo-naczyniowy, znajdujący się w rdzeniu przedłużonym pnia mózgu, integruje informacje docierające z proprioceptorów, chemoreceptorów oraz mechanoreceptorów (w tym baroreceptorów) oraz informacje z kory mózgowej i układu limbicznego. W odpowiedzi na uzyskany sygnał regulowane jest tętno (ang. *heart rate*, HR) oraz następują przesunięcia w równowadze pomiędzy częścią współczulną i przywspółczulną (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Chwilowa regulacja ciśnienia tętniczego odbywa się za pośrednictwem złożonej sieci baroreceptorów wrażliwych na ciśnienie, czyli neuronów mechanosensorycznych, zlokalizowanych w sercu oraz w łuku aorty. Ponieważ regulacja ciśnienia tętniczego stanowi kluczową funkcję układu sercowo-naczyniowego, czynniki wpływające na ciśnienie oddziałują również na wahania częstości HR. Impulsy z neuronów mechanosensorycznych są przewodzone przez nerw językowo-gardłowy i nerw błędny do jądra pasma samotnego, które łączy się z innymi ośrodkami regulacyjnymi w rdzeniu przedłużonym i moduluje impulsację współczulną. Częściowo regulowana jest także impulsacja przywspółczulna do serca za pośrednictwem połączeń z kompleksem grzbietowym nerwu błędnego. W ten sposób neurony mechanosensoryczne wpływają na HR, skurcz naczyń tętniczych i żylnych oraz kurczliwość mięśnia sercowego, regulując ciśnienie tętnicze (Shaffer et al., 2014).

Wraz z rozwojem technik cyfrowego przetwarzania sygnałów możliwe stało się bardziej precyzyjne i dokładne przetwarzanie rytmu serca, tj. szeregu czasowego zawierającego informację o milisekundowych odstępach pomiędzy kolejnymi uderzeniami serca, który nazwano tachogramem (Platona & Gal, 2006; Stauss, 2014; Winchell & Hoyt, 1997). Fluktuacje w wartościach HR, zwane zmiennością rytmu zatokowego (ang. *heart rate variability*, HRV) wynikają ze złożonych, nieliniowych interakcji pomiędzy układami fizjologicznymi. Aktywność układu współczulnego i przywspółczulnego jest zintegrowana z aktywnością zachodzącą w wewnętrznym układzie nerwowym serca, obejmującą również sygnały aferentne pochodzące od neuronów mechanosensorycznych i chemosensorycznych, które przyczyniają się do ciągłej korekty jego rytmu. Dlatego też HRV jest uznawana za parametr neurokardiologiczny, odzwierciedlający interakcję serce-mózg oraz dynamikę autonomicznego układu nerwowego. HRV ma zasadnicze znaczenie dla zdolności adaptacyjnych organizmu. Nadmierna niestabilność jest szkodliwa dla efektywnego działania procesów fizjologicznych, natomiast zbyt mała zmienność wskazuje na wyczerpanie lub patologię.

Pomimo, że analiza HRV jest standardowo wykonywana przy użyciu metod liniowych, takich jak analizy w dziedzinie czasu i częstotliwości, miary liniowe HRV mogą nie odzwierciedlać złożonej dynamiki regulacji rytmu serca modulowanej przez autonomiczny układ nerwowy (Costa & Healey, 2003; Pincus, 1991). Tachogramy są nieliniowymi szeregami czasowymi, cechującymi się niestacjonarnością i złożonymi fluktuacjami (Shi et al., 2017; Voss et al., 2010). Ponadto metryki liniowe HRV charakteryzują się relatywnie większą zmiennością międzyosobniczą niż nieliniowe parametry HRV, co podkreśla znaczenie analizy nieliniowej (Schulz et al., 2010). Dotychczas zaproponowano wiele różnych nieliniowych metryk (Baselli et al., 2002; Porta et al., 2015) wśród których ważną grupę stanowią metody entropowe (Mayer et al., 2014). Entropia układu dynamicznego określa ilość informacji zawartą w jego aktualnym stanie, tj. wyższe wartości entropii wskazują na większą złożoność sygnału. Pomiar entropii może być stosowany do procesów zaszumionych, zawierających istotne składowe stochastyczne, dlatego znalazły one zastosowanie w analizie HRV (Baumert et al., 2012; Shi et al., 2017; Solís-Montufar et al., 2020). Inną interesującą techniką jest analiza z wykorzystaniem uśredniania fazowego (ang. *phase-rectified signal averaging*, PRSA). Pozwala ona na identyfikację w sygnale krótkoterminowych, powtarzalnych wzorców (tzw. quasi-periodycznych), które są maskowane w wyniku szumu, artefaktów i wprowadzonych niestacjonarności (np. w wyniku pobudzenia ektopowego czy zmian aktywności) (Campana et al., 2010). Nieliniową metodą o dużym potencjale jest też analiza symboliczna. Polega ona na uogólnieniu obserwowanego szeregu poprzez podział całej analizowanej przestrzeni szeregu na niewielką ilość symboli i wykonanie ilościowej oceny dynamiki układu (Baumert et al., 2015).

Ważnym aspektem podejmowanym w badaniach nad autonomicznym układem nerwowym jest analiza wpływu układu oddechowego. Wpływ oddechu na HRV jest tematem ważnym zarówno w badaniach u osób zdrowych, w medycynie pola walki, sporcie wyczynowym, badaniach kognitywnych jak i u osób chorych, których terapia zawiera elementy wspomagania oddechu. Pomimo prowadzonych badań, wpływ świadomie kontrolowanego oddychania na aktywność autonomicznego układu nerwowego nie jest jeszcze w pełni poznany, zwłaszcza jeśli chodzi o oddziaływanie na nieliniowe metryki, co wymaga dalszych analiz. W czasie prowadzonych badań sformułowałam więc następującą hipotezę badawczą: Zastosowanie nieliniowej metody uśredniania fazowego do wyznaczenia przyspieszeń i spowolnień akcji serca oraz entropii zmienności rytmu zatokowego umożliwia lepsze zobrazowanie modulacji autonomicznego układu nerwowego podczas manewru kontrolowanego oddechu. Temat ten podjęłam i hipotezę weryfikowałam w pracy [H6] (A. Uryga, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański, M. Kasproicz, T. Buchner. *The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability*. Physiological Measurement. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.4.2. niniejszego Autoreferatu.

Kontrolowany oddech, szczególnie o częstotliwości niższej niż częstotliwość spoczynkowa, poprzez zmiany ciśnienia parcjalnego CO₂ wpływa na aktywność chemoreceptorów i baroreceptorów oraz na przepływ krwi mózgowej. Oscylacje ciśnienia tętniczego związane z rytmem oddechowym transmitowane są do naczyń mózgowych (Sayin et al., 2022), a zmniejszona wentylacja podczas wolnego oddechu prowadzi do rozszerzenia naczyń mózgowych i wzrostu przepływu krwi (Ainslie & Duffin, 2009). Niezbadany dotąd pozostawał wpływ autonomicznego układu nerwowego, analizowany również metodami nieliniowymi, na autoregulację mózgową podczas kontrolowanego oddechu. W związku z tym w czasie prowadzonych badań sformułowałam następującą hipotezę badawczą: Wpływ autonomicznego układu nerwowego na autoregulację mózgową jest istotny i ulega modyfikacji w zależności od częstości oddechu. Temat ten podjęłam i hipotezę weryfikowałam w pracy [H1]: **A. Uryga**, M. Najdek, P. Urbański, M. Kasprowicz, T. Buchner. *Relationship between the autonomic nervous system and cerebral autoregulation during controlled breathing*. European Journal of Applied Physiology. 2025. s. 1-18, będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.4.3. niniejszego Autoreferatu.

Sygnal z elektrokardiogramu (EKG) używany jest do wyznaczenia odstępów między kolejnymi uderzeniami serca. W toku badań nad HRV sygnał EKG stał się podstawowym sygnałem służącym do jego estymacji, m.in. dzięki dokładniejszemu wykrywaniu przez algorytmy ostrych szczytów fali R w porównaniu z zaokrąglonymi szczytami sygnału zmiany objętości krwi w tkankach, estymowanymi metodą fotopletyzmograficzną (ang. *photoplethysmography*, PPG). Obecnie jednak nie stanowi to problemu z punktu widzenia dokładności algorytmów, co nie oznacza, że pozostałe przyczyny niespójności pomiędzy sygnałami EKG oraz PPG zostały w pełni skompensowane. W nowoczesnych urządzeniach mobilnych, takich jak smartwatche, z powodzeniem stosuje się sygnał PPG. Pomimo, że w urządzeniach tych z reguły stosuje się podstawowe metryki HRV, biorąc pod uwagę potencjał metod nieliniowych zapewne zostaną one wdrożone również w tego typu urządzeniach. Wciąż jednak nie znany jest wpływ długości pomiaru sygnału zarówno na zgodność w obrębie danego sygnału, tj. czy skrócenie czasu pomiaru PPG wpływa znacząco na uzyskiwane metryki nieliniowe HRV oraz czy wpływa na zgodność pomiędzy PPG a EKG. Skrócenie czasu pomiaru jest kluczowe nie tylko w urządzeniach mobilnych, ale również w badaniach z udziałem wyczynowych sportowców oraz w badaniach prowadzonych dla wojska. W związku z tym w czasie prowadzonych badań sformułowałam następującą hipotezę badawczą: Długość sygnału nieinwazyjnego ciśnienia tętniczego (nABP), długość sygnału EKG oraz wielkość zastosowanego okna obliczeniowego wpływają znacząco na parametry zmienności rytmu zatokowego oraz na zgodność metryk uzyskiwanych na podstawie nABP i EKG. Temat ten podjęto i hipotezę weryfikowano w pracy [H2]: **A. Uryga**, B. Olszewski, D. Pietroń, M. Kasprowicz. *Impact of signal length and window size on heart rate variability and pulse rate variability metrics*. Physiological Measurement. 2025, vol. 46, nr 7, art. 075006, s. 1-18, będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.4.4. niniejszego Autoreferatu.

4.4.2. Estymacja aktywności autonomicznego układu nerwowego za pomocą metod liniowych i nieliniowych w czasie kontrolowanego oddechu

Omówienie artykułu [H6] A. Uryga, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański, M. Kasprzewicz, T. Buchner. The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability. *Physiological Measurement*. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14; <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ad7778>

Skrypty obliczeniowe i algorytmy powstałe w trakcie realizacji tego tematu badawczego udostępniono w Otwartym Dostępie na platformie GitHub: <https://github.com/AUTOMATIC-BRAIN-ANS>

Dane powstałe w czasie estymacji wszystkich opisywanych parametrów udostępniono w Otwartym Dostępie za pośrednictwem repozytorium CERN: <https://zenodo.org/records/11260368>

Manewr kontrolowanego oddychania jest używany jako test hemodynamiczny zarówno w badaniach z udziałem osób zdrowych (Radaelli et al., 2004) jak i w przypadkach wystąpienia zmian chorobowych, takich jak zwężenie tętnicy wieńcowej, przewlekła niewydolność serca czy astma (Bernardi et al., 2001; Cowie et al., 2008). Realizowane przeze mnie badania miały zweryfikować czy zastosowanie nieliniowych metryk, takich jak miary entropowe oraz okresy przyspieszeń/spowolnień serca, może poprawić ocenę aktywności autonomicznego układu nerwowego w badaniach klinicznych i fizjologicznych. Celem badań było wykazanie komplementarności liniowych (czasowych i częstotliwościowych) oraz nieliniowych metryk HRV w zrozumieniu modulacji autonomicznego układu nerwowego poprzez kontrolowane oddychanie. Pośród wspomnianych we wprowadzeniu do tego rozdziału metod nieliniowych analizy HRV, technika PRSA jest obiecującą metodą, służącą analizie niestacjonarnych sygnałów sercowo-naczyniowych.

PRSA identyfikuje subtelne, krótkookresowe wzorce pojawiające się w tachogramie, odzwierciedlające okresy przyspieszeń serca (ang. *heart acceleration*, AC) oraz spowolnień serca (ang. *heart deceleration*, DC) (Campana et al., 2010; T. Chen et al., 2022). Pierwszy krok w analizie PRSA obejmuje wykrywanie szczytów ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure*, SAP) na podstawie nieinwazyjnego ciągłego sygnału ciśnienia tętniczego krwi (nABP) w celu identyfikacji odstępów pomiędzy uderzeniami serca (RR). W omawianej pracy [H6] (Uryga, Najda, et al., 2024) wstępne przetwarzanie i filtracja sygnałów były wykonywane zgodnie z aktualnymi rekomendacjami przy zastosowaniu biblioteki NeuroKit2 w Pythonie (Makowski et al., 2021) (Nabian et al., 2018). Ze względu na wpływ modulacji oddechem zastosowano algorytm zaproponowany w pracy Elgendi (Elgendi et al., 2013). Odstęp RR wykazujący zmianę większą niż 20% w stosunku do poprzedniego odstępu RR został wykluczony jako związany z artefaktami pomiarowymi lub pobudzeniami ektopowymi (Wessel et al., 2009).

Punkt kotwiczący AC został zdefiniowany zgodnie z (T. Chen et al., 2022) jako:

$$\frac{1}{T} \sum_{j=0}^{T-1} x_{i+j} > \frac{1}{T} \sum_{j=1}^T x_{i-j} \quad (1)$$

Punkt kotwiczący DC został zdefiniowany jako:

$$\frac{1}{T} \sum_{j=0}^{T-1} x_{i+j} < \frac{1}{T} \sum_{j=1}^T x_{i-j} \quad (2)$$

gdzie: x_i oznacza i -tą próbkę sygnału odstępów RR ($i = 1, \dots, N$), T jest parametrem wyboru punktów kotwiczących, przy czym T jest mniejsze od N oraz $T \in \mathbb{N}$.

Następnie dla każdego punktu kotwiczącego konstruuje się okno o długości $2L$, biorąc L próbek przed punktem kotwiczącym oraz $L - 1$ kolejnych próbek po punkcie kotwiczącym w następujący sposób:

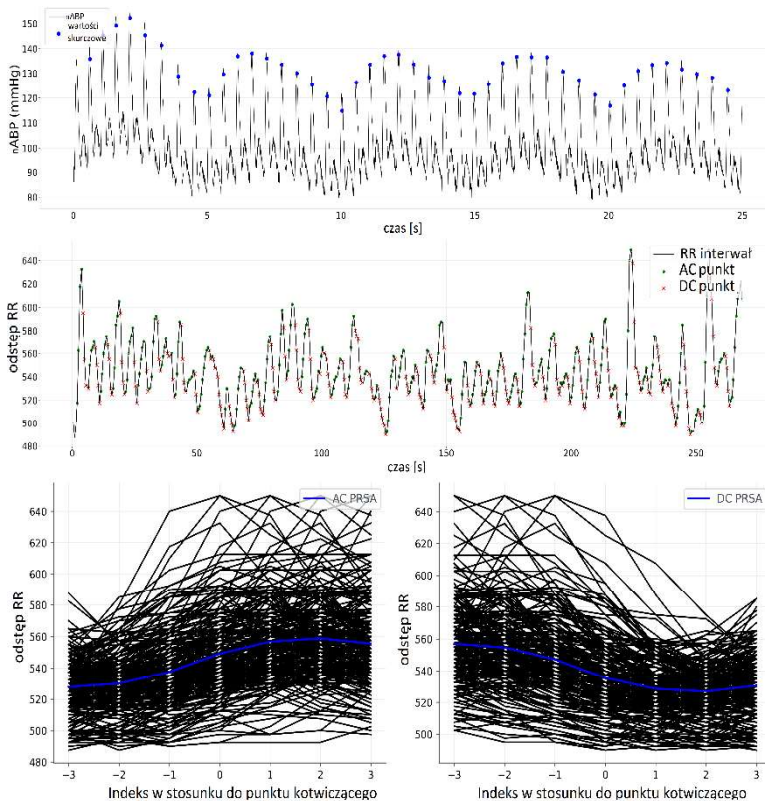
$$\bar{x}(k) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M x_{i_m+k} \quad (3)$$

gdzie: M oznacza całkowitą liczbę okien powiązanych z punktami kotwiczącymi (odpowiednio AC lub DC) oraz $k = -L, -L+1, \dots, 0, \dots, L-2, L-1$ oznacza przesunięcie względem pozycji punktu kotwiczącego i_m w m -tym oknie. W niniejszym badaniu zastosowano wzór zaproponowany przez Campana (Campana et al., 2010) do określenia średniej wartości AC lub DC w następujący sposób:

$$\text{DC lub AC} = \frac{RR_a + RR_{a+1} - RR_{a-1} - RR_{a-2}}{4} \quad (4)$$

W powyższym równaniu RR_a oznacza bieżący odstęp w punkcie kotwiczącym, a RR_{a+1} następny odstęp RR. Graficzną ilustrację algorytmu PRSA, opracowaną na podstawie

omawianego artykułu [H6] (Uryga, Najda, et al., 2024) przedstawiono na Rys. 5.



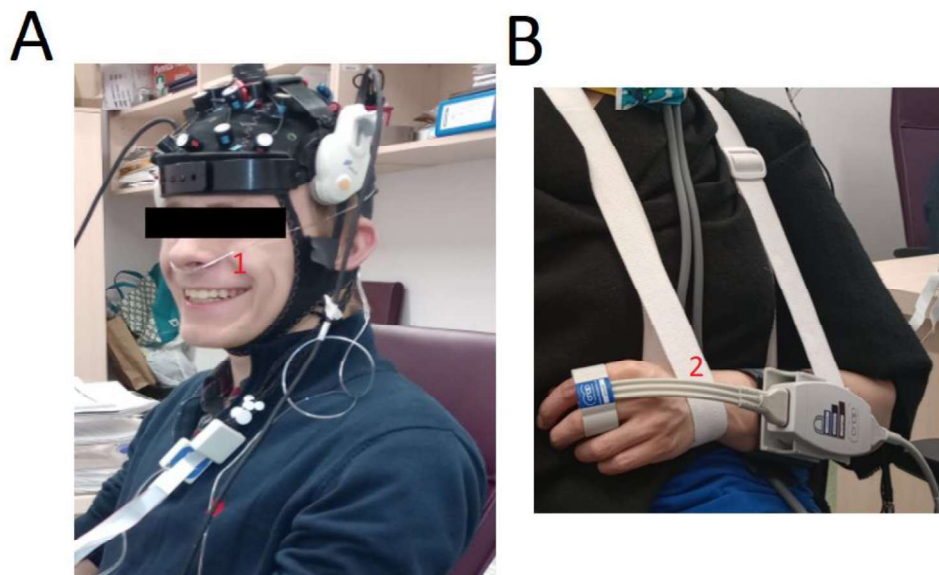
Rysunek 5 Przykład analizy sygnału nieinwazyjnego ciśnienia tętniczego krwi (nABP) u zdrowego ochotnika przy użyciu uśredniania fazowego (ang. *phase-rectified signal averaging*, PRSA). Górny panel przedstawia sygnał nABP z wykrytymi szczytami skurczowymi. Panel środkowy pokazuje odstępy między kolejnymi uderzeniami serca (odstępy RR) wraz z punktami kotwiczącymi przyspieszenia (AC) i spowolnienia (DC). Dolny panel przedstawia okna przyspieszenia i spowolnienia, które zostały uśrednione fazowo względem odstępów kotwiczących. Opracowanie własne na podstawie pracy [H6] (Uryga et al., 2024).

Następną grupą metod nieliniowych, które zastosowałam w niniejszym badaniu są metody entropowe. Zastosowałam cztery metryki oparte na entropii, które charakteryzują dynamikę odstępów pomiędzy uderzeniami serca: entropię przybliżoną (ang. *approximate entropy*, ApEn), entropię próby (ang. *sample entropy*, SampEn), entropię rozmytą (ang. *fuzzy entropy*, FuzzyEn) oraz entropię wieloskalową (ang. *multiscale entropy*, MSEN). ApEn opiera się na założeniu, że sekwencja jest regularna, jeśli pewna podsekwencja (podłańcuch) i jej rozszerzenie są do siebie podobne (Mayer et al., 2014). Wymaga ona stosunkowo małych zasobów obliczeniowych i może być stosowana do relatywnie małych zbiorów danych. SampEn jest modyfikacją ApEn, zaproponowaną w celu zmniejszenia jej obciążenia w kierunku regularności (Richman & Moorman, 2000). FuzzyEn została zaproponowana jako rozwinięcie SampEn w odpowiedzi na jej ograniczenia metodologiczne (W. Chen et al., 2009). Zarówno SampEn, jak i FuzzyEn odzwierciedlają zmiany w tonusie współczulnym i przywspółczulnym serca (Castiglioni et al., 2023). Użyteczność metryk entropowych w badaniach autonomicznego układu nerwowego wykazano m.in. podczas testu pionizacyjnego (Nardelli et al., 2023). Szczegółowe wzory opisujące poszczególne rodzaje entropii przedstawiono w innym moim artykule [H2] (Uryga, Olszewski, et al., 2025). Wszystkie metryki wyznaczono przy zastosowaniu biblioteki NeuroKit2 w Pythonie (Makowski et al., 2021).

Jako referencyjne metody liniowe zastosowano zestaw metryk HRV z dziedziny czasu i częstotliwości. W dziedzinie częstotliwości zastosowano periodogram Lomb-Scargle'a do określenia gęstości widmowej mocy szeregu czasowego odstępów RR w paśmie niskiej częstotliwości (ang. *low-frequency*, LF, 0.04–0.15 Hz), wysokiej częstotliwości (ang. *high-frequency*, HF, 0.15–0.40 Hz) oraz wyznaczono moc całkowitą (ang. *total power*, TP, 0.04–0.40 Hz) i stosunek składowych niskich do wysokich (LF/HF), odzwierciedlający równowagę współczulno-przywspółczulną. W dziedzinie czasu wyznaczono następujące metryki: odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich zarejestrowanych odstępów RR rytmu zatokowego (ang. *standard deviation of NN intervals*, SDNN), które odzwierciedla ogólną zmienność rytmu serca zależną od układu przywspółczulnego i współczulnego, wartość średnią kwadratową z kolejnych różnic (ang. *root mean square of successive differences*, RMSSD), która eliminuje zatokową niemiaryomość oddechową, średni odstęp między uderzeniami serca (ang. *meanNN*), będący wynikiem wpływu wszystkich mechanizmów regulacyjnych rytmu serca, średnią liczbę zmian odstępu między kolejnymi pobudzeniami zatokowymi powyżej 50 milisekund oraz 20 milisekund (pNN50 i pNN20) (Tracy et al., 2016). Metryki wyznaczono przy użyciu biblioteki NeuroKit2 w Pythonie (Makowski et al., 2021).

W celu weryfikacji hipotezy badawczej w okresie od października 2023 do stycznia 2024 wykonałam rejestrację sygnałów u 37 zdrowych, młodych (<35 lat) ochotników w czasie manewru kontrolowanego oddychania. Nieinwazyjne ciśnienie tętnicze krwi (nABP) mierzono za pomocą fotopletyzmo grafu sterowanego serwo mechanizmem. Końcowo-wydechowe stężenie CO₂ (EtCO₂) oraz częstość oddechów mierzono za pomocą kaniuli donosowej podłączonej do kapnografu.

Sposób podłączenia urządzeń pomiarowych przedstawiono na Rys. 6. Protokół pomiarowy obejmował co najmniej 5-min odpoczynek po którym rozpoczynano sesję kontrolowanego oddychania, obejmującą trzy 5-min rejestracje przy częstościach oddechu 6, 10 i 15 odd/min (odpowiednio 0,10 Hz, 0,17 Hz i 0,25 Hz). Każdy etap oddzielała 5-min przerwa, normalizująca średni poziom CO₂.



Rysunek 6 Pomiary sygnałów biomedycznych w czasie kontrolowanego oddechu u młodych, zdrowych ochotników. Wartość parametrów oddechowych (częstość oddechu, końcowo-wydechowa prędkość CO₂) rejestrowano przy użyciu kapnografu (1). Nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi realizowano za pomocą fotopletyzmoграфu (2). Materiały własne.

Z powodu słabej jakości zapisu sygnałów lub trudności z ukończeniem całego protokołu pomiarowego z analizy wykluczono 16 ochotników. W celu zwiększenia analizowanej bazy wykorzystano dane udostępnione przez prof. Magdalenę Kasprovicz, zawierające rejestracje u 53 zdrowych ochotników w czasie wykonywania tego samego manewru hemodynamicznego. Z tej grupy odrzucono 4 ochotników. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano grupę 70 osób. Badania odbywały się za zgodą Komisji Bioetycznej (zgody: KB-179/2023/N oraz KB-170/2014).

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują na silny spadek AC ($p < 0,001$) i DC ($p < 0,001$) wraz ze wzrostem częstości oddechów. Wszystkie miary entropii istotnie wzrastały wraz z częstością oddechów: MSEn ($p < 0,001$), ApEn ($p < 0,001$), SampEn ($p < 0,001$) oraz FuzzyEn ($p < 0,001$). W dziedzinie czasu metryki HRV, takie jak SDNN ($p < 0,001$), RMSSD ($p < 0,001$), meanNN ($p < 0,001$), pNN20 ($p < 0,001$) oraz pNN50 ($p = 0,003$) istotnie malały wraz ze wzrostem częstości oddychania. W dziedzinie częstotliwości wartości LF ($p = 0,038$) i HF ($p = 0,040$) malały, ale zmiany te były niewielkie. Nie stwierdzono istotnych zmian w TP przy różnych częstościach oddychania. Indeks LF/HF osiągał najwyższe wartości podczas wolnego oddychania w porównaniu z wyższymi częstościami oddechów ($p < 0,001$).

Do wyjaśnienia zmienności analizowanych metryk autonomicznego układu nerwowego zastosowano liniowy model efektów mieszanych (ang. *linear mixed effect model*, LMM), skorygowany o średnie wartości EtCO₂, częstość oddechów oraz średnią częstość rytmu serca. Wpływ EtCO₂ był istotnym i silnym czynnikiem dla wszystkich analizowanych metryk autonomicznego układu nerwowego, nawet po uwzględnieniu częstości oddechów i średniego tętna. Co istotne, tętno miało znaczący wpływ na metryki estymowane metodą PRSA, dwie z czterech metryk entropii (MSEn i ApEn), wybrane metryki HRV w dziedzinie czasowej (SDNN, meanNN) oraz wszystkie metryki HRV w dziedzinie częstotliwościowej. Tabela prezentująca LMM przedstawiona jest w omawianej pracy [H6] (Uryga et al., 2024).

Analiza korelacji cząstkowej dla danych skumulowanych wykazała, że metryki PRSA wykazywały umiarkowane korelacje zarówno z metrykami HRV w dziedzinie czasu, jak i częstotliwości. Najwyższe korelacje zaobserwowano dla DC i meanNN ($R_p=0,45$, $p < 0,001$) oraz pNN50 ($R_p=0,45$, $p < 0,001$). Wszystkie metryki entropii były silnie powiązane z SDNN (R_p w zakresie od $-0,71$ do $-0,86$, $p < 0,001$ dla wszystkich) oraz RMSSD (R_p w zakresie od $-0,53$ do $-0,80$, $p < 0,001$ dla wszystkich). Metryki HRV w dziedzinie częstotliwości były słabo lub wcale nie powiązane z entropią, z wyjątkiem indeksu LF/HF.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki badań pozwoliły na potwierdzenie sformułowanej uprzednio hipotezy badawczej: Zastosowanie nieliniowej metody uśredniania fazowego do wyznaczenia przyspieszeń i spowolnień akcji serca oraz entropii zmienności rytmu zatokowego umożliwia lepsze zobrazowanie modulacji autonomicznego układu nerwowego podczas manewru kontrolowanego oddechu.
- W badaniu wykazano wyraźny spadek wartości AC i DC, estymowanych za pomocą PRSA, co wskazuje na niższą modulację autonomiczną wraz ze wzrostem częstości oddechów. Z kolei entropia odstępów RR wzrastała wraz z częstotliwością oddechu, co sugeruje, że miary złożoności dostarczają komplementarnych informacji o dynamice regulacji rytmu serca modulowanej przez autonomiczny układ nerwowy.
- W dziedzinie czasu miary HRV znacząco spadały wraz ze wzrostem częstości oddechu, jednak w dziedzinie częstotliwości zmiany były mniej wyraźne. Nasze wyniki wskazują, że nieliniowe miary autonomicznego układu nerwowego, takie jak PRSA i entropia, wydają się być bardziej wrażliwe na bodźce oddechowe w porównaniu do miar HRV zależnych od częstotliwości. Zakresy częstotliwości HRV są sztywno określonymi pasmami, które nie zmieniają się wraz z częstością oddechu. Może to wyjaśniać, dlaczego w naszym badaniu wskaźniki HRV w dziedzinie częstotliwości (szczególnie składowa HF) były słabszymi wskaźnikami modulacji ANS podczas kontrolowanego oddychania w porównaniu z miarami w dziedzinie czasu.

- Zaobserwowane zmiany były modulowane przez średnie tętno oraz poziom EtCO₂, który znacząco różnił się w zależności od częstości oddechu. Jest to następstwem aktywacji chemoreceptorów wpływających na oddechową arytmie zatokową, zależną od przywspółczulnego układu nerwowego i mogących zmieniać równowagę współczulno-przywspółczulną.
- Przeprowadzone badania mają istotny wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna. Wykazano zasadność równoległego stosowania liniowych i nieliniowych miar autonomicznego układu nerwowego. W naszym badaniu miary PRSA wykazywały umiarkowane korelacje zarówno z czasowymi, jak i częstotliwościowymi parametrami HRV. Uzyskane wyniki wskazują, że manewr kontrolowanego oddychania jest odpowiednim testem hemodynamicznym do oceny modulacji autonomicznego układu nerwowego, a zaproponowany w niniejszej pracy protokół pomiarowy z użyciem cyfrowego metronomu i nieinwazyjnych urządzeń pomiarowych jest prosty w implementacji w warunkach laboratoryjnych.

4.4.3. Ocena wpływu autonomicznego układu nerwowego i sprzężenia sercowo-naczyniowego na autoregulację mózgową w czasie kontrolowanego oddechu

Omówienie artykułu [H1] A. Uryga, M. Najdek, P. Urbański, M. Kasproicz, T. Buchner. *Relationship between the autonomic nervous system and cerebral autoregulation during controlled breathing*. European Journal of Applied Physiology. 2025. s. 1-18; <https://doi.org/10.1007/s00421-025-05933-9>

Dane powstałe w czasie estymacji wszystkich opisywanych parametrów udostępniono w Otwartym Dostępie za pośrednictwem repozytorium CERN: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14005642>

Autoregulacja mózgową jest mechanizmem zapewniającym utrzymanie prawidłowego przepływu krwi mózgowej przy zachowanej perfuzji mózgu. Koncepcyjnie do jej analizy używany jest model filtru górno-przepustowego, którego największa skuteczność obserwowana jest dla zakresu bardzo niskich częstotliwości (Giller, 1990). Podczas gdy tętniczki mózgowe nie są w stanie reagować wystarczająco szybko, aby przeciwdziałać oscylacjom ciśnienia krwi o wysokiej częstotliwości, skutecznie buforują wolniejsze ($<0,05$ Hz) oscylacje. Ponieważ autoregulacja mózgową odzwierciedla dynamiczny związek pomiędzy ciśnieniem a przepływem (lub w uproszczeniu prędkością przepływu) krwi mózgowej do jej analizy stosuje się funkcję przenoszenia (Claassen et al., 2021). W dotychczasowych badaniach nad modulacją autoregulacji mózgową za pośrednictwem autonomicznego układu nerwowego brakowało dwóch elementów: po pierwsze zastosowania nieliniowych metod oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego i po drugie badania tej zależności w warunkach, które wpływają jednocześnie na oba te mechanizmy regulacji. Przedstawione wyniki moich badań odpowiadają i adresują oba te zagadnienia.

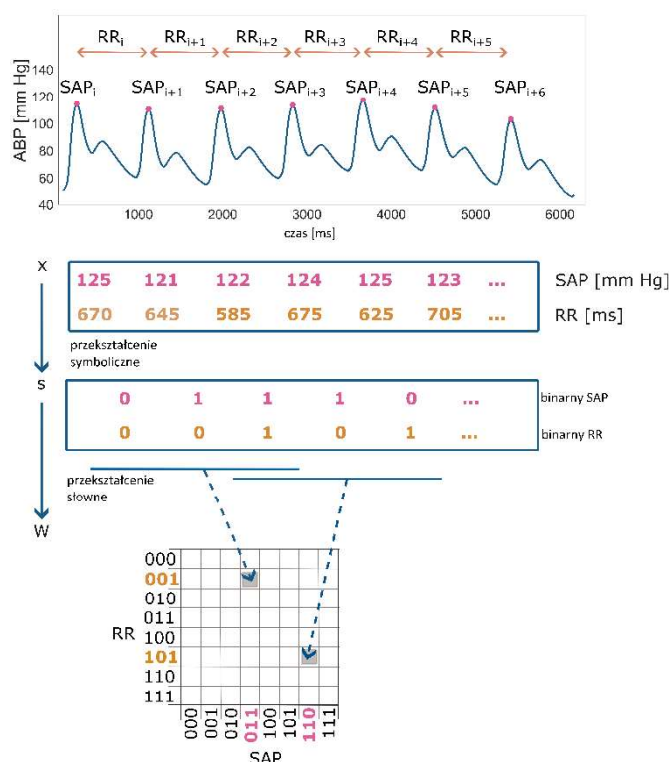
W swojej pracy do oceny sprzężenia sercowo-naczyniowego zaproponowałam użycie analizy symbolicznej (ang. *joint symbolic analysis*, JSA) z wykorzystaniem nieinwazyjnego sygnału ABP (nABP) w czasie kontrolowanego oddechu u zdrowych i młodych ochotników. Metoda JSA była wcześniej stosowana do oceny dynamiki sercowo-naczyniowej w różnych kontekstach klinicznych, m.in. w ostrym przebiegu schizofrenii (Voss et al., 2010), kardiomiopatii (Baumert et al., 2005), cukrzycy typu pierwszego (Javorka et al., 2011) oraz w zespole obturacyjnego bezdechu sennego (Suhrbier et al., 2010). Metodę JSA opisano szczegółowo w omawianej pracy [H1] (Uryga, Najdek, et al., 2025), poniżej przedstawiono jedynie skrótowy opis.

Dwuwymiarowy wektor X o długości n , zawierający szereg czasowy interwałów RR oraz ciśnienia skurczowego (ang. *systolic arterial pressure*, SAP), jest przekształcany w dwuwymiarową sekwencję symboli S w następujący sposób (Baumert et al., 2005) :

$$S = \{[s_n^{RR}, s_n^{SAP}]^T\} \quad (5)$$

gdzie $s \in \{0,1\}$. We wzorze tym s_n^{RR} jest definiowane jako 1 gdy $x_n^{RR} - x_{n+1}^{RR} < l^{RR}$, oraz s_n^{SAP} jest definiowane jako 1 gdy $x_n^{SAP} - x_{n+1}^{SAP} < l^{SAP}$. W przeciwnym razie s_n^{RR} oraz s_n^{SAP} są definiowane jako 0. Wartości progowe ustawiono jako: $l^{RR} = 0$ oraz $l^{SAP} = 0$. Przy długości słowa równej trzy metoda JSA generuje 64 możliwe typy słów, które zestawiane są w macierz W . Zapewnia to wystarczającą reprezentację dynamiki układu sercowo-naczyniowego dla sygnałów trwających do 30 minut. Na Rys. 7 przedstawiono schematycznie przekształcenie wektora X w macierz W . Na podstawie macierzy W możliwe jest określenie względnej częstości występowania typów słów odzwierciedlających barorefleks (JSD_{sym}) oraz względnej częstości wzorców przeciwnych do zachowania barorefleksu (JSD_{diam}) (Baumert et al., 2013, 2015).

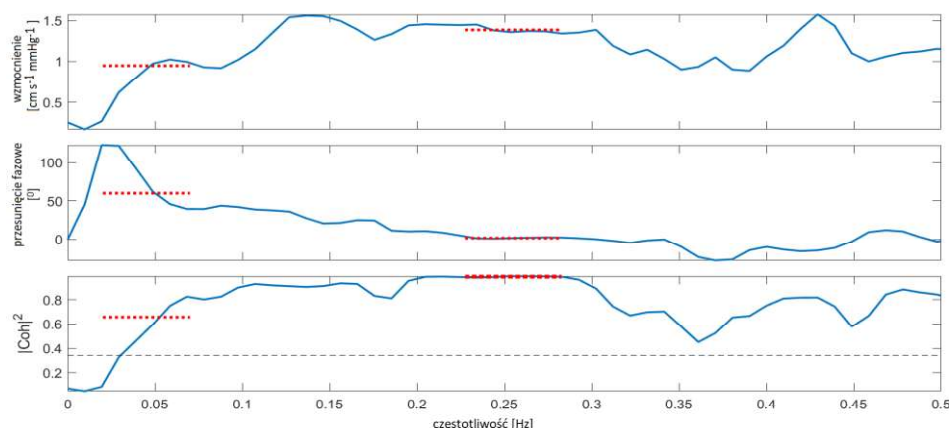
Wartość czułości baroreceptorów tętnicznych (ang. *baroreflex sensitivity*, BRS) wyznaczono metodą opóźnionej korelacji wzajemnej (określaną również jako xBRS), zaproponowaną przez Westerhofa (Wesseling et al., 2017; Westerhof et al., 2004). Metoda ta estymuje BRS jako nachylenie linii regresji pomiędzy 10-sek odcinkami szeregu RR a odpowiadającymi im wartościami SAP wyodrębnionymi z sygnału nABP, z uwzględnieniem opóźnienia 0–5 sek. Ze względu na nieznane opóźnienie czasowe pomiędzy tymi dwoma szeregami czasowymi stosuje się funkcję korelacji krzyżowej w celu uzyskania maksymalnego współczynnika korelacji przy poziomie istotności $p = 0,01$. Wartość BRS była wyznaczana w sposób ciągły w ruchomym oknie 10-sek i wyrażana w ms/mmHg. Analizę HRV wykonano w dziedzinie czasu i częstotliwości zgodnie z opisem przedstawionym w sekcji 4.4.2. Jednakże do estymacji wprowadzono dwie zmiany. Pierwsza dotyczyła wykorzystania sygnału EKG do wyznaczenia metryk HRV zamiast poprzednio stosowanego nABP. Druga zmiana dotyczyła metryk HRV w dziedzinie częstotliwości. Do estymacji widma gęstości mocy zamiast metody periodogramu Lomb-Scargle'a zastosowano szybką transformatę Fouriera (FFT), a następnie znormalizowano uzyskane wartości dzieląc wartości dla pasm LF i HF przez wartości TP, uzyskując odpowiednio wartości LFn i HF_n.



Rysunek 7 Schemat analizy symbolicznej dla szeregów ciśnienia skurczowego (SAP) oraz odstępów pomiędzy uderzeniami serca (RR). Opracowanie własne na podstawie [H1] (Uryga, Najdek, et al., 2025)

Analizę funkcji przenoszenia (ang. *transfer function analysis*, TFA) do oceny autoregulacji mózgowej wykonano na podstawie wytycznych CARNET (Panerai et al., 2023) oraz otwartego kodu prof. Simpsona w języku programowania MATLAB (Panerai et al., 2000). Próbkowanie sygnałów nABP i prędkości przepływu krwi mózgowej (ang. *cerebral blood velocity*, CBv) ograniczono do częstotliwości 4 Hz przy zastosowaniu uśredniania na podstawie interwałów pomiędzy kolejnymi uderzeniami serca oraz interpolacji typu 'spline', aby zapewnić jednorodne próbkowanie. Zgodnie z wytycznymi od obu sygnałów odjęto wartość średnią. Analizę TFA dla zależności nABP-CBv przeprowadzono przy użyciu metody Welcha z oknem Hanninga.

Dane podzielono na okna o długości 102.4 s z 50% nakładaniem się. Ujemne wartości fazy dla częstotliwości poniżej 0,1 Hz usunięto, aby uniknąć zjawiska zawijania fazy. Zastosowano próg dla koherencji z 95% przedziałem ufności obliczony na podstawie liczby okien zgodnie z wytycznymi (Panerai et al., 2023). Wartości przesunięcia fazowego (ang. *phase shift*, PS) i wzmocnienia dla częstotliwości, w której występowała za niska wartość koherencji, wykluczono z analizy. Analizę TFA wykonano w zakresie bardzo niskich częstotliwości (ang. *very-low frequency*, VLF, 0,02-0,07 Hz) oraz w trzech pasmach częstotliwości oddechu (ang. *breathing frequency*, BF, wyrażonych jako 0,1 Hz; 0,17 Hz oraz 0,25 Hz ($\pm 0,02$ Hz), co odpowiadało częstości oddechu 6, 10 i 15 odd/min. Dla spontanicznego oddychania zakres BF określono indywidualnie dla każdego ochotnika jako wartość średnia $\pm$ odchylenie standardowe. Zakres VLF reprezentował pasmo częstotliwości, w którym autoregulacja mózgowa jest najbardziej aktywna (Diehl et al., 1995). Pasma BF zastosowano w celu oceny przenoszenia oscylacji ciśnienia krwi wywołanych wymuszonym oddychaniem w naczyniach mózgowych, zgodnie z wcześniejszymi badaniami (Reinhard et al., 2003). Na Rys. 8 przedstawiono przykładową krzywą koherencji, przesunięcia fazowego i wzmocnienia w czasie manewru kontrolowanego oddychania.



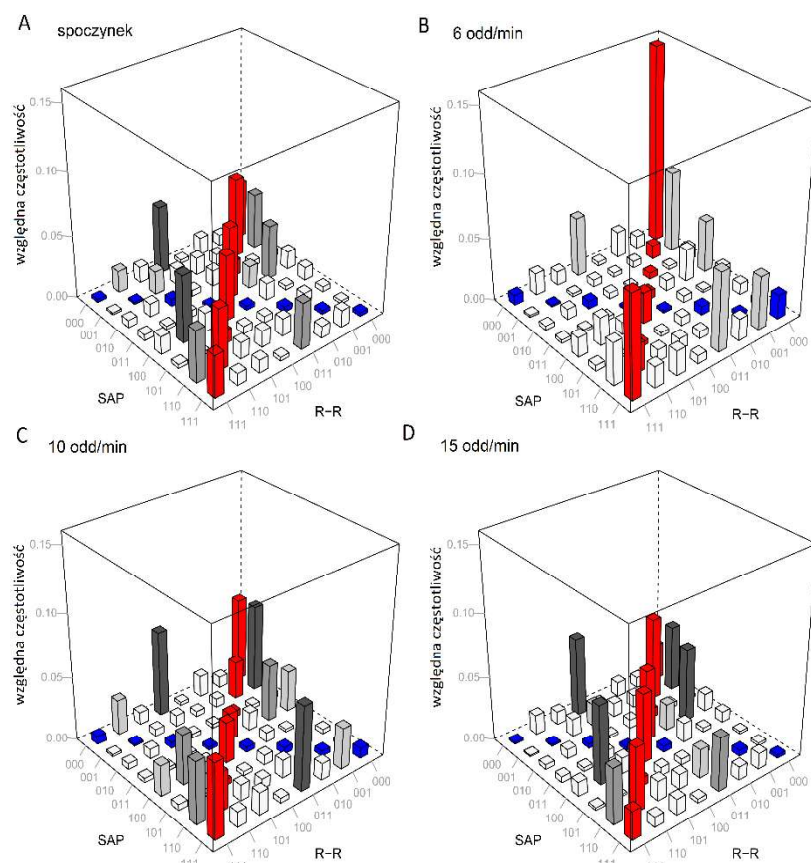
Rysunek 8 Krzywe wzmocnienia, przesunięcia fazowego i koherencji w czasie wolnego oddechu (6 odd/min). Opracowano na podstawie [H1] (Uryga, Najdek, et al., 2025).

Pomiary w czasie kontrolowanego oddechu wykonano zgodnie z protokołem opisanym w sekcji 4.4.2 niniejszego dokumentu. Wartości sygnału CBv były rejestrowane w tętnicy środkowej mózgu przy użyciu przezczaszkowej ultrasonografii Dopplerowskiej. W celu weryfikacji hipotezy badawczej w okresie od października 2023 do stycznia 2024 wykonałam rejestrację sygnałów u 37 zdrowych, młodych (<35 lat) ochotników w czasie kontrolowanego oddychania. W celu zwiększenia badanej grupy wykorzystano dane udostępnione przez prof. Magdalenę Kasprowicz, zawierające rejestracje u 53 zdrowych ochotników w czasie wykonywania tego samego manewru hemodynamicznego. Na potrzeby tego badania po wstępnej analizie sygnałów, ze względu na brak sygnału EKG, słabą jakość sygnału CBv lub nieukończenie pełnego protokołu z badania wykluczono 29 ochotników. Finalnie do analizy zakwalifikowano 61 osób. Badania odbywały się za zgodą Komisji Bioetycznej (KB-179/2023/N oraz KB-170/2014).

Zaobserwowano, że w zakresie VLF wartości koherencji oraz wzmocnienia nie zmieniały się istotnie w czasie kontrolowanego oddechu. Natomiast PS wzrastał istotnie wraz z wyższymi częstotliwościami oddechu ($p = 0,025$). W zakresie BF wartość koherencji nie zmieniała się istotnie w czasie kontrolowanego oddechu. PS znacząco malał ($p < 0,001$) a wzmocnienie rosło ($p < 0,001$) wraz z wyższymi częstotliwościami oddechu. Liniowy model mieszany (LMM), skorygowany o EtCO_2 i częstość oddechów, wykazał, że EtCO_2 istotnie wpływał na wszystkie parametry analizy TFA zarówno w zakresie VLF, jak i BF.

Zmiany wskaźników autonomicznego układu nerwowego były najbardziej widoczne przy 6 odd/min. Wraz ze wzrostem częstości oddechu stwierdzono istotny spadek parametrów HRV w dziedzinie czasu ($p < 0,01$ dla wszystkich). W dziedzinie częstotliwości wartość LFn malała wraz ze wzrostem częstości oddechowej ($p < 0,001$), natomiast HFn była najniższa przy 6 odd/min i rosła wraz ze wzrostem częstości oddechowej ($p < 0,001$). Wszystkie miary entropii (SampEn, MSeN, ApEn i FuzzyEn) istotnie wzrosły ze wzrostem częstotliwości oddechu ($p < 0,001$).

LMM skorygowany o średnie EtCO_2 i częstość oddechów, wykazał, że EtCO_2 pozostawało istotnym czynnikiem wpływającym na wskaźniki autonomicznego układu nerwowego. Wyższe częstości oddechowe były związane z istotnym zmniejszeniem JSD_{sym} ($p = 0,002$) oraz JSD_{diam} ($p < 0,001$), co sugeruje obniżoną aktywność barorefleksu i przesunięcie w kierunku bardziej stochastycznego zachowania układu sercowo-naczyniowego (Rys. 9). LMM, skorygowany o średnie EtCO_2 i częstość oddechów, wykazał, że EtCO_2 pozostawał istotnym czynnikiem modulującym wskaźniki JSD.



Rysunek 9 Macierze rozkładu słów w analizie symbolicznej dynamiki układu sercowo-naczyniowego podczas oddychania A) spontanicznego B) C) D) kontrolowanego z częst. B) 6 odd/min, C) 10 odd/min i D) 15 odd/min dla całej grupy zdrowych ochotników. Względna częstość występowania wybranych wzorców jest przedstawiona na skali kolorów: czerwony (JSD_{sym}) i niebieski (JSD_{diam}). Opracowano na podstawie [H1] (Uryga, Najdek, et al., 2025).

W naszym badaniu korelacja Spearmana między parametrami autonomicznego układu nerwowego a metrykami autoregulacji mózgowej różniła się pomiędzy oddychaniem spontanicznym a kontrolowanym, zmieniając zarówno siłę, jak i kierunek wraz ze wzrostem częstości oddechów, co utrudniało interpretację. Dużo lepsze rezultaty zaobserwowano przy zastosowaniu LMM. Model LMM skorygowany o EtCO_2 i częstość oddechów, wykazał, że PS w zakresie VLF był istotnie modulowany przez wskaźniki HRV w dziedzinie czasu oraz przez BRS i wybrane metryki entropowe HRV. Podobnie PS w zakresie BF był zależny niemal od wszystkich analizowanych parametrów autonomicznego układu nerwowego: HRV w dziedzinie czasu oraz HRV w dziedzinie częstotliwości i wybranych nieliniowych metryk. Zmiany we wzmocnieniu w zakresie VLF były modulowane przez EtCO_2 , a nie przez wskaźniki autonomicznego układu nerwowego. Podobnie, w zakresie BF zmiany we wzmocnieniu były głównie modulowane przez częstość oddechów i EtCO_2 , natomiast wpływ parametrów autonomicznego układu nerwowego był nieistotny.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki badań pozwoliły na potwierdzenie sformułowanej uprzednio hipotezy badawczej: Wpływ autonomicznego układu nerwowego na autoregulację mózgową jest istotny i ulega modyfikacji w zależności od częstości oddechu.
- Manewr świadomie kontrolowanego oddechu wpływa zarówno na aktywność baroreceptorów tętniczych, jak i chemoreceptorów oraz na autoregulację mózgową.
- Analiza liniowego modelu efektów mieszanych (LMM) wykazała, że przesunięcie fazowe w zakresie bardzo niskiej częstotliwości i częstotliwości oddechowej, skorygowane o EtCO_2 oraz częstość oddechów, było istotnie modulowane przez aktywność autonomicznego układu nerwowego podczas kontrolowanego oddychania.
- Uzyskane wyniki sugerują, że osłabienie oscylacji ciśnienia tętniczego oraz zmniejszona ich kontrola, odzwierciedlone w obniżonej BRS, niższych wartościach wskaźników JSD oraz zmniejszonych parametrach HRV, wpływa na autoregulację mózgową. Obserwowane zmniejszenie BRS i niższe wartości wskaźników JSD przy wyższych częstotliwościach oddechu występują prawdopodobnie z powodu krótszego czasu dostępnego na wyrażenie zmienności w tym układzie o charakterze inercyjnym (Buchner et al., 2010).
- W złożonych protokołach fizjologicznych, takich jak świadomie kontrolowane oddychanie, korzystne jest stosowanie zaawansowanych metod analitycznych, takich jak LMM. Wyniki te podkreślają znaczenie uwzględniania czynników oddechowych w budowanych modelach.
- Moje badania wykazały, że protokół kontrolowanego oddechu jest skutecznym i nieinwazyjnym narzędziem do oceny złożonych odruchów autonomicznych oraz modulacji autoregulacji mózgowej, a co istotne jest łatwy do zastosowania w warunkach klinicznych i ambulatoryjnych.
- Uzyskane wyniki mają potencjał kliniczny, ponieważ zrozumienie związku pomiędzy autoregulacją mózgową a aktywnością autonomicznego układu nerwowego może przynieść korzyści pacjentom z patologiami wewnątrzczaszkowymi i chorobami układu sercowo-naczyniowego.
- Wyniki badań mają istotny wpływ na Inżynierię Biomedyczną, gdyż pokazują potencjał metod analizy sygnałów, które w połączeniu z zaawansowanymi modelami statystycznymi mogą być wykorzystywane do precyzyjnej oceny dynamiki sercowo-naczyniowej. W dalszej perspektywie uzyskane dane mogą być wykorzystywane do projektowania inteligentnych systemów monitorowania, a także nowych protokołów badawczych w Inżynierii Biomedycznej.

4.4.4 Wpływ długości analizowanego sygnału i stosowanego okna obliczeniowego na metryki autonomicznego układu nerwowego

Omówienie artykułu [H2] A. Uryga, B. Olszewski, D. Pietroń, M. Kaspruwicz. Impact of signal length and window size on heart rate variability and pulse rate variability metrics. *Physiological Measurement*. 2025, vol. 46, nr 7, art. 075006, s. 1-18. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/adece2>

Skrypty obliczeniowe powstałe w trakcie realizacji tego tematu badawczego udostępniono w Otwartym Dostępie za pośrednictwem platformy GitHub: <https://github.com/AUTOMATIC-BRAIN-ANS>

Dane powstałe w czasie estymacji wszystkich opisywanych parametrów udostępniono w Otwartym Dostępie za pośrednictwem repozytorium CERN: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14987739>

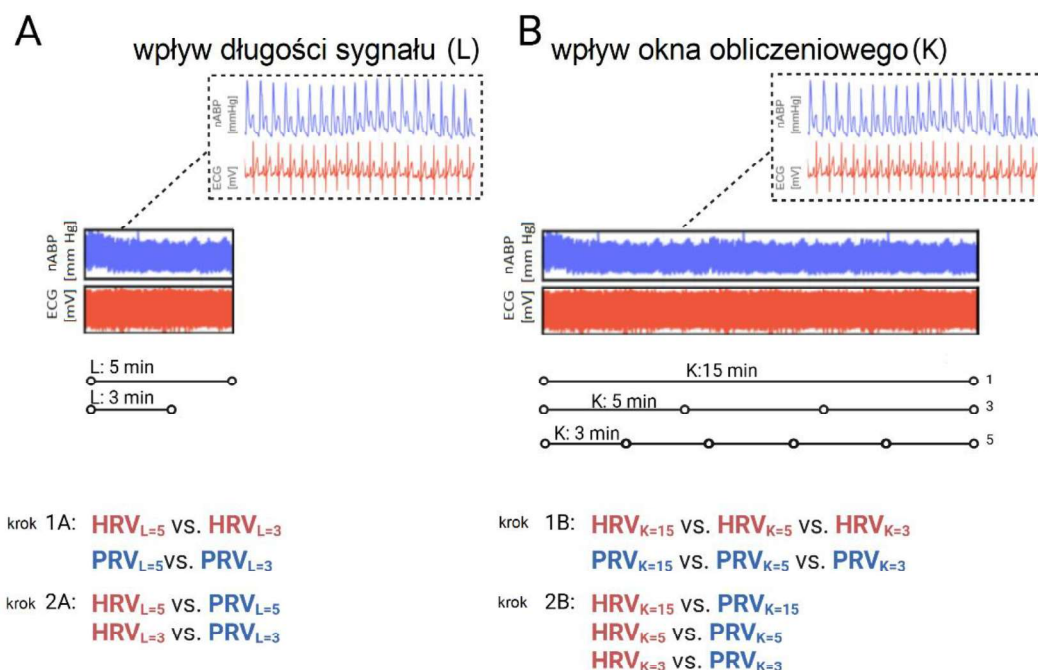
Analiza zapisu HRV na podstawie sygnału EKG stanowi ‘złoty standard’ w ocenie aktywności autonomicznego układu nerwowego. Z roku na rok obserwuje się wzrost zainteresowania nieinwazyjnymi alternatywami, takimi jak pomiar ciśnienia metodą ‘volume-clamp’ (nABP) czy fotopletyzmografia (PPG). Prowadzone dotychczas badania wskazywały na potencjał użycia PPG lub nABP do wyznaczenia zmienności rytmu serca (ang. *pulse rate variability*, PRV) w celu oceny autonomicznego układu nerwowego (Chand et al., 2024; Nakajima et al., 1996; Petek et al., 2023). Wraz z rosnącym wykładniczo zainteresowaniem mobilnymi urządzeniami typu ‘smartwatch’ czy ‘smartband’ zastosowanie PRV zyskuje uwagę jako wygodna alternatywa dla HRV. Jednakże, pomimo że badania wskazują na przydatność pomiarów PRV w czasie dłuższego okresu (np. podczas snu), pojawiają się problemy ze zgodnością PRV i HRV w czasie wykonywania szybkich zadań.

Czas rejestracji wymagany do wiarygodnej oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego pozostaje kluczowym zagadnieniem w analizie HRV. Podczas gdy 24-godz rejestracje dostarczają kompleksowej charakterystyki autonomicznego układu nerwowego w trakcie codziennych aktywności, analizy trwające od 5 min do 10 min pozostają bardziej odpowiednie w warunkach testów hemodynamicznych. Określenie minimalnej długości sygnału, niezbędnej do wiarygodnej oceny HRV ma szczególne znaczenia w badaniach medycyny sportu czy przy testach związanych ze zmianą pozycji ciała (Plews et al., 2012). Minimalna długość sygnału konieczna do dokładnej oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego, pozostaje wciąż kwestią otwartą, szczególnie jeśli wziąć pod uwagę możliwy wpływ rodzaju analizowanego sygnału: EKG, nABP czy PPG. Dlatego też temat został podjęty w niniejszej pracy, będącej częścią cyklu habilitacyjnego.

Należy również wskazać, że wpływ długości rejestracji na parametry HRV może się różnić w zależności od domeny analizy. Dodatkowo wcześniejsze badania w znaczącej mierze koncentrowały się wokół wpływu skrócenia analizowanego sygnału na metryki liniowe HRV. Minimalna długość sygnału, wymagana do analizy HRV przy zastosowaniu nieliniowych metryk, takich jak miary złożoności czy fraktale pozostaje słabo poznane. Dlatego też temat ten dodatkowo został podjęty w niniejszej pracy, będącej częścią cyklu habilitacyjnego.

Ważnym aspektem jest również rozmiar okna obliczeniowego stosowanego do wyznaczenia parametrów HRV lub PRV. Wykazano, że parametry HRV są wrażliwe na zmiany długości analizowanego segmentu EKG, przy czym rozważano przedziały od 10 s do 10 min (McNames & Aboy, 2006). Jednak niewiele badań oceniało wpływ rozmiaru okna w analizie HRV opartej na przesuwym oknie czasowym. W badaniu, w którym sygnały PPG były symulowane jako suma dwóch funkcji Gaussa wykazano, że sygnały trwające około 90 s mogą dostarczać wiarygodnych wskaźników w dziedzinie czasu, częstotliwości oraz w analizie wykresów Poincaré (Mejía-Mejía & Kyriacou, 2023). Wskazano natomiast, że konieczne są dalsze badania eksperymentalne poszerzające badania symulacyjne w tym temacie, aby zbadać wpływ długości sygnału obliczeniowego na metryki aktywności autonomicznego układu nerwowego.

Celem realizowanych badań było zweryfikowanie jak skrócenie sygnału (z 5 min do 3 min) oraz rozmiar okna obliczeniowego (15 min vs 5 min vs 3 min) wpływają na parametry autonomicznego układu nerwowego w dziedzinie czasu, częstotliwości i w analizie nieliniowej. Przeanalizowałam również ich wpływ na zgodność pomiędzy HRV i PRV. Przedstawione w cyklu habilitacyjnym badanie odnosi się do kluczowego wyzwania w technologiach mobilnych i krótkotrwałym monitorowaniu parametrów fizjologicznych. Schemat realizowanego badania przedstawiono na Rys. 10.



Rysunek 10 Schemat badania nad wpływem długości sygnału (L) oraz wpływem okna obliczeniowego (K) w omawianym badaniu. Opracowano na podstawie [H2] (Uryga, Olszewski, et al., 2025) w programie BioRender.

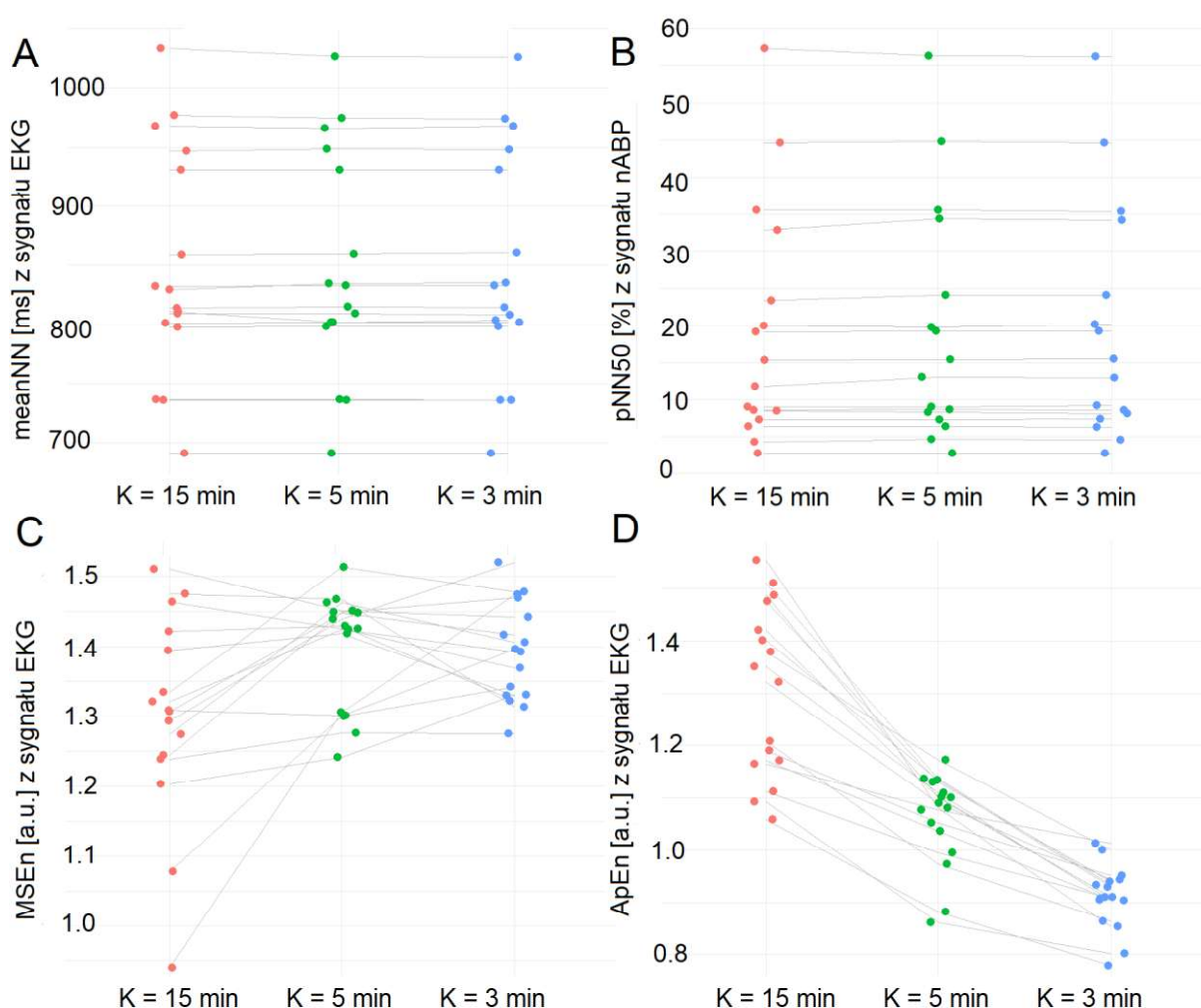
W celu realizacji badań wykorzystano dwie bazy danych opisane w rozdziałach 4.4.2 oraz 4.4.3 niniejszego referatu.

W celu zbadania wpływu długości sygnału EKG na metryki HRV użyto 5-min zapisów pochodzących od 70 zdrowych ochotników. W celu zbadania wpływu długości sygnału nABP na metryki PRV użyto 5-min zapisów pochodzących od 86 zdrowych ochotników. Wpływ okna obliczeniowego analizowano na 15-min sygnałach pochodzących od 16 zdrowych ochotników. Rejestracje wykonano w całości w czasie spoczynku w kontrolowanych warunkach. Baza sygnałów zbierana przeze mnie powstała w okresie od października 2023 do stycznia 2024 za zgodą Komisji Bioetycznej (KB-179/2023/N). Baza danych użyczona przez prof. Kasprówic powstała w okresie od października 2014 do czerwca 2015 za zgodą Komisji Bioetycznej (KB-170/2014). Szczegółowy opis urządzeń pomiarowych oraz opis kryteriów włączenia i wyłączenia z analizy znajduje się w omawianym artykule [H2] (Uryga, Olszewski, et al., 2025). Metryki autonomicznego układu nerwowego w dziedzinie czasu, częstotliwości oraz indeksy nieliniowe wyznaczono zgodnie z metodologią opisaną w rozdziałach 4.4.2 oraz 4.4.3 niniejszego referatu.

W dziedzinie czasu nie zaobserwowano istotnych różnic w parametrach HRV dla zapisów 3-min oraz 5-min. Dla PRV stwierdzono wyższe wartości SDNN ($p=0,040$) oraz niższe wartości RMSSD ($p<0,001$) w zapisach 5-min w porównaniu do zapisów 3-min. Jednak współczynniki zgodności ICC wskazywały na doskonałą zgodność pomiędzy parametrami (3 min vs 5 min), uzyskując najwyższe wartości ICC dla meanNN oraz dla pNN50 zarówno dla HRV jak i PRV. W dziedzinie częstotliwości zaobserwowano istotne różnice pomiędzy metrykami estymowanymi z zapisów 3-min oraz 5-min. Wartości LFn oraz HF_n były niższe gdy estymowano je na podstawie 5-min zapisów. Umiarkowaną zgodność między 3 min a 5 min stwierdzono dla indeksu LF/HF w analizie HRV oraz PRV. Wśród parametrów nieliniowych wartości ApEn estymowane z 5-min były istotnie wyższe niż z 3-min, zarówno dla HRV jak i PRV. Miary entropowe wykazywały umiarkowaną zgodność, przy czym najniższe wartości ICC odnotowano dla MSe_n, ApEn. Dla porównania parametry SD1 oraz SD2 wykazywały doskonałą zgodność zarówno w analizie HRV jak i PRV. Analizę zgodności pomiędzy metrykami HRV i PRV przeprowadzono osobno dla nagrań o długości 3 min oraz 5 min z wykorzystaniem analizy Blanda-Altmana. Dobrą zgodność stwierdzono dla metryk w dziedzinie częstotliwości. Wybrane metryki entropowe również wykazały dobrą zgodność PRV i HRV z wąskim przedziałem ufności. Dla porównania wartości SDNN i RMSSD były niższe dla HRV niż dla PRV, z relatywnie szerokimi przedziałami ufności.

Rozmiar okna obliczeniowego był związany ze zmianą wartości wybranych metryk w dziedzinie czasu. Pomimo tych różnic analiza ICC wykazała doskonałą zgodność we wszystkich analizowanych rozmiarach okna. Najwyższe wartości ICC uzyskano dla MeanNN (Rys. 11). Rozmiar okna miał istotny wpływ na metryki w dziedzinie częstotliwości. Krótsze okna obliczeniowe były związane z wyższymi wartościami LFn i HF_n ($p<0,001$ dla HRV i PRV). Najniższą zgodność pomiędzy metrykami dla różnych okien obliczeniowych odnotowano dla LFn. Dla metryk nieliniowych krótszy rozmiar okna powodował niższe wartości SD2 zarówno w HRV ($p=0,003$) oraz PRV ($p<0,001$).

Rozmiar okna miał również istotny wpływ na metryki entropowe: ApEn malała ($p < 0,001$ dla PRV i HRV) natomiast FuzzyEn wzrastała ($p < 0,001$) wraz ze skróceniem długości okna (Rys. 11). Najniższe wartości ICC zaobserwowano dla MSEn oraz ApEn. Analizę zgodności pomiędzy metrykami HRV i PRV przeprowadzono osobno dla każdego z rozpatrywanych okien obliczeniowych ($K=15$ min, $K=5$ min, $K=3$ min) z wykorzystaniem analizy Blanda-Altmana. Dobrą zgodność uzyskano dla LFn i HFn we wszystkich analizowanych oknach obliczeniowych. Wybrane metryki entropowe wykazały dobrą zgodność między HRV i PRV. Wartości SDNN i RMSSD były niższe dla HRV w porównaniu z PRV, przy stosunkowo szerokich granicach przedziału ufności w analizie Blanda-Altmana. Poziom zgodności między HRV a PRV był porównywalny we wszystkich analizowanych oknach obliczeniowych, co wskazuje, że rozmiar okna obliczeniowego nie miał istotnego wpływu na uzyskaną zgodność.



Rysunek 11 Porównanie wybranych metryk zmienności rytmu serca (HRV) (A), (C), (D) oraz metryk zmienności rytmu tętna (PRV) (B), wyznaczonych z okien obliczeniowych (K) o długości 15 min (czerwony), 5 min (zielony) oraz 3 min (niebieski) z wykorzystaniem sygnałów EKG (A), (C), (D) oraz nieinwazyjnego sygnału ciśnienia tętniczego krwi (nABP) (B). Panele (A) i (B) przedstawiają metryki o dobrej zgodności i nieistotnym wpływie długości okna, natomiast panele (C) i (D) ukazują słabą zgodność z istotnym wpływem długości okna. Opracowano na podstawie [H2] (Uryga, Olszewski, et al., 2025).

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki badań pozwoliły na potwierdzenie sformułowanej uprzednio hipotezy badawczej: Długość sygnału nieinwazyjnego ciśnienia tętniczego (nABP), długość sygnału EKG oraz wielkość zastosowanego okna obliczeniowego wpływają znacząco na parametry zmienności rytmu zatokowego oraz na zgodność metryk uzyskiwanych na podstawie nABP i EKG.
- Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, że skrócenie długości sygnału EKG z 5 min do 3 min nie miało istotnego wpływu na metryki HRV w dziedzinie czasu, co potwierdzają wysokie wartości ICC. Metryki w dziedzinie częstotliwości oraz miary entropowe były bardziej wrażliwe na zmianę długości sygnału w analizowanym zakresie. Podobne tendencje zaobserwowano dla metryk PRV.
- Analiza rozmiaru okna obliczeniowego wykazała, że zmiany długości okna miały największy wpływ na entropowe metryki zarówno HRV jak i PRV. Rozmiar okna obliczeniowego nie miał istotnego wpływu na zgodność pomiędzy HRV a PRV.
- Największą zgodność pomiędzy HRV a PRV wykazano dla metryk częstotliwościowych oraz wybranych metryk entropowych, które charakteryzowały się najwęższymi przedziałami ufności w analizie Blanda-Altmana i nie były istotnie zależne od długości sygnału. Nasze wyniki wskazują również, że najsłabsza zgodność pomiędzy HRV a PRV występowała dla wybranych metryk w dziedzinie czasu: SDNN i RMSSD.
- Przeprowadzone przeze mnie badania mają istotny wkład w rozwój Inżynierii Biomedycznej i odpowiadają na praktyczne wyzwania związane z monitorowaniem krótkookresowym, w którym skrócenie długości rejestrowanego sygnału oraz dobór okna obliczeniowego ma kluczowe znaczenie. Dodatkowo badania nad zastąpieniem sygnału EKG bardziej dostępnym nABP lub PPG są istotne dla rozwoju technologii mobilnych. Uzyskane wyniki mają bezpośrednie zastosowanie w projektowaniu i walidacji algorytmów stosowanych w urządzeniach *'wearable'* i systemach zdalnego monitorowania. Wskazują one, że analiza krótszych sygnałów może być wystarczająca do oceny podstawowych metryk HRV lub PRV w dziedzinie czasu, co zmniejsza obciążenie pacjenta/ochotnika i ułatwia akwizycję danych w warunkach laboratoryjnych. Wrażliwość metryk entropowych i częstotliwościowych na długość sygnału podkreśla konieczność standaryzacji metod obliczeniowych w stosowanych algorytmach. Wyniki te wspierają rozwój nowoczesnych technologii, w których ograniczenia pamięciowe i czasowe są szczególnie istotne.

4.5. Część II cyklu habilitacyjnego: rozwój i zastosowanie nowych metod analitycznych

4.5.1. Wprowadzenie i sformułowane hipotezy badawcze

Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego jest wskazywana jako czynnik prognostyczny rokowania i śmiertelności u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym (ang. *traumatic brain injury*, TBI) oraz krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętym tętniakiem (ang. *aneurysmal subarachnoid haemorrhage*, aSAH) (Callaway & Kosofsky, 2019). Zaburzenia w autonomicznym układzie nerwowym mogą manifestować się poprzez upośledzoną regulację sercowo-naczyniową, zaburzoną równowagę współczulno-przywspółczulną (Sykora et al., 2016) czy dysautonomię, do której objawów należą problemy z oddychaniem, zaburzenia równowagi czy regulacji temperatury. Pomimo dostępności metryk takich jak HRV czy BRS, ich analiza w izolacji – bez odniesienia do autoregulacji i hemodynamiki mózgowej – może być niewystarczająca, zwłaszcza w warunkach urazu, kiedy zachodzą gwałtowne zmiany fizjologiczne i biochemiczne.

Ważnym aspektem jest metodologia używana do badania związku pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a hemodynamiką mózgową oraz autoregulacją mózgową. W zdecydowanej większości badań wykorzystywano bardzo prostą metodę, jaką jest analiza korelacji Pearsona, do opisu związku pomiędzy uśrednionymi wartościami parametrów (Hamner & Tan, 2014; Ogoh et al., 2010; Witter et al., 2017). Takie podejście może prowadzić do utraty istotnych informacji o związku pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a hemodynamiką mózgową oraz autoregulacją mózgową, ponieważ nie uwzględnia wahań i fluktuacji tej relacji w czasie, skutkiem czego tracona jest dodatkowa informacja prognostyczna. Wcześniejsze badania wskazywały, że aktywność autonomicznego układu nerwowego jest dynamiczna i charakteryzuje się rytmem dobowym (Makino et al., 1997) czy hormonalnym (Dart et al., 2002). Zwracano też uwagę na zmiany w autoregulacji mózgowej i hemodynamice mózgowej po TBI i aSAH (Czosnyka et al., 1996; Zeiler et al., 2020). Zaproponowałam więc nową metodologię do opisu zależności między wspomnianymi dwoma mechanizmami w celu lepszego poznania mechanizmów kontroli po urazach czaszkowo-mózgowych. Rozpatrywanie HRV czy BRS jako szeregu czasowego zamiast sprowadzania tych parametrów do wartości średniej (najczęściej średniej grupowej/kohortowej) jest innowacją zaproponowaną w moich badaniach. Na zastosowanie tego typu rozwiązań wskazywał prof. Sykora w pracy dotyczącej analizy aktywności autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z TBI (Sykora et al., 2016), ale podejście to nie zostało dotychczas zrealizowane. Zastosowanie bardziej zaawansowanych metod analitycznych było też zaproponowane w pracy Froese, jednak jego badania koncentrowały się na wykorzystaniu metod przyczynowo-skutkowych (takich jak analiza przyczynowości Granger), nie rozwijając tematu dynamiki związku w czasie (Froese et al., 2022).

W praktyce klinicznej kluczowe może być zidentyfikowanie krytycznego momentu w którym dochodzi do pogorszenia stanu hemodynamiki mózgowej i funkcji autonomicznego układu nerwowego. Informacje z obu mechanizmów powinny być traktowane jako wzajemnie uzupełniające się. Dysautonomia jest zespołem trudnym we wczesnym wykryciu na podstawie obserwacji klinicznej czy wartości parametrów życiowych. Zmiany nie są też uchwytne w prosty sposób w badaniach laboratoryjnych. Rozpoznanie dysautonomii, czyli zespołu napadowej nadpobudliwości współczulnej (ang. *paroxysmal sympathetic hyperactivity*, PSH), następuje z reguły dopiero w momencie wystąpienia objawów. Na podstawie obserwacji o komplementarności funkcyjnej autonomicznego układu nerwowego i hemodynamiki mózgowej w warunkach homeostazy można przypuszczać, że zmiany w ich wzajemnej relacji będą świadczyć o zwiększonym ryzyku dysautonomii. Dlatego też w czasie prowadzonych badań sformułowałam następującą hipotezę badawczą: Uwzględnienie zmienności związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową, ocenianej przy użyciu krótkookresowych i długookresowych okien obliczeniowych, dostarcza nowych informacji predykcyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia zespołu napadowej nadpobudliwości współczulnej u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym. Temat ten podjęłam i hipotezę weryfikowałam w pracy [H3] (M. Najda, C. Mataczyński, M. Burzyńska, M. Kasprówic, J. Kędziora, E. Hammarlund, E.P. Thelin, **A. Uryga**. *Paroxysmal sympathetic hyperactivity risk modeling based on transients in time series describing the autonomic nervous system and cerebral hemodynamics*. Acta Neurochirurgica. 2025, vol. 167, art. 158, s. 1-9), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.5.2. niniejszego Autoreferatu.

Pomiędzy sygnałami HRV i autoregulacji mózgowej mogą występować opóźnienia, których nieuwzględnienie w analizie prowadzi do niepełnego czy nawet błędnego obrazu tej zależności. Istotnym elementem pozostaje też dobór okresu z którego analizowane są zapisy. W przypadku multimodalnego monitorowania do analizy dostępne są dni, a nawet tygodnie zapisu sygnałów próbkowanych z częstotliwością 200 Hz. Obiecującą metodą, stosowaną wcześniej do analiz szeregów czasowych w geologii, analizie mowy i ekonometrii jest okienkowana, opóźniona korelacja wzajemna (ang. *windowed time-lag cross-correlation*, WTLCC). W czasie prowadzonych badań sformułowałam więc następującą hipotezę badawczą: Przejście z jedno-wymiarowej korelacji sygnałów do dwumiarowej korelacji uwzględniającej opóźnienie pomiędzy sygnałami oraz parametryzowane okno obliczeniowe umożliwia pełniejsze wykorzystanie informacji o zaburzeniach osi serce-mózg u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym oraz dostarcza danych prognostycznych dotyczących wyników leczenia. Temat ten podjęłam i hipotezę weryfikowałam w pracy [H5] (**A. Uryga**, C. Mataczyński, A. I. Pelah, M. Burzyńska, C. Robba, M. Czosnyka. *Exploration of simultaneous transients between cerebral hemodynamics and the autonomic nervous system using windowed time-lagged cross-correlation matrices: a CENTER-TBI study*. Acta Neurochirurgica. 2024, vol. 166, art. 504, s. 1-15), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.5.3. niniejszego Autoreferatu.

Współczesna medycyna potrzebuje rozwiązań i algorytmów zindywidualizowanych, dopasowanych do danego pacjenta. Nie inaczej jest z obserwacją zmian w hemodynamice mózgowej czy HRV po urazach mózgu. Na podstawie wcześniejszych badań można wyznaczyć proponowane progi odcięcia dla wartości średnich parametrów BRS czy HRV, predykcyjne w stosunku do śmiertelności (Lavinio et al., 2008; Nasr et al., 2018; Sykora et al., 2016). Brakowało jednak informacji, jak ocena indywidualnych, dobowych trendów w parametrach może wpływać na predykcyjność modeli. Nie próbowano wcześniej podjąć tematu analizy wzorców, przeprowadzanej jednocześnie dla parametrów hemodynamiki mózgowej (takich jak ciśnienie wewnątrzczaszkowe), autoregulacji mózgowej i aktywności autonomicznego układu nerwowego. W czasie prowadzonych badań sformułowałam więc następującą hipotezę badawczą: Zastąpienie wartości średnich szeregami czasowymi w ocenie aktywności autonomicznego układu nerwowego i hemodynamiki mózgowej oraz analiza wzorców związanych z długookresowym trendem (kształtem) występującym w tych szeregach pozwala na pozyskanie nowych informacji prognostycznych dotyczących wyników leczenia u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych. Temat ten podjęto i hipotezę weryfikowano w pracy [H7] (A. Uryga, M. Kasproicz, M. Burzyńska, A. Kazimierska, M. Czosnyka, N. Nasr. *Association between temporal patterns of baroreflex sensitivity after traumatic brain injury and prognosis: a preliminary study*. Neurological Sciences. 2023, vol. 44, s. 1653-1663), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.5.4. niniejszego Autoreferatu.

4.5.2. Ocena zmienności związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową i jej wpływ na modele predykcyjne ryzyka zespołu napadowej nadpobudliwości współczulnej u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym

Omówienie artykułu [H3] M. Najda, C. Mataczyński, M. Burzyńska, M. Kasproicz, J. Kędziora, E. Hammarlund, E.P. Thelin, A. Uryga. *Paroxysmal sympathetic hyperactivity risk modeling based on transients in time series describing the autonomic nervous system and cerebral hemodynamics*. Acta Neurochirurgica. 2025, vol. 167, art. 158, s. 1-9

Skrypty obliczeniowe powstałe w trakcie realizacji tego tematu badawczego udostępniono w Otwartym Dostępie za pośrednictwem platformy GitHub: <https://github.com/AUTOMATIC-BRAIN-ANS>

Uraz mózgu prowadzi do zwiększenia aktywności układu współczulnego z powodu utrzymującego się nawet do 10 dni zwiększonego stężenia amin katecholowych. Chociaż założenia mechanizm ten nakierowany jest na utrzymanie prawidłowej perfuzji mózgu przy wzrastającym ciśnieniu wewnątrzczaszkowym (ang. *intracranial pressure*, ICP) może mieć również negatywne skutki (Gregory & Smith, 2012). Zwiększenie aktywacji układu współczulnego po urazie mózgu jest mechanizmem obronnym, ale przedłużony stan hiperadrenergiczny może mieć niekorzystne skutki (Rizoli et al., 2017). Jednym z nich jest wystąpienie dysautonomii, czyli zespołu napadowej nadpobudliwości

współczulnej (ang. *paroxysmal sympathetic hyperactivity*, PSH), której częstotliwość w grupie pacjentów z TBI szacuje się na 8% do 33%. Zespół PSH charakteryzuje się tachykardią, gorączką, nadciśnieniem i nadmierną potliwością (Heffernan et al., 2010). Jego rozpoznanie jest trudne z uwagi na podobieństwo do innych jednostek chorobowych, takich jak sepsa czy hiperglikemia (Meyfroidt et al., 2017; Perkes et al., 2010). Dodatkowo pojawia się trudność związana z opóźnionym pojawieniem się części objawów, które występują dopiero na etapie rozwiniętego PSH. Dlatego potrzeba badań nad wczesnymi markerami ryzyka zespołu PSH u pacjentów z TBI.

Dotychczasowe badania podkreślały potrzebę analizowania związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową (Fedriga et al., 2021; Froese et al., 2022). Jednakże żadna z dotychczasowych analiz nie została przeprowadzona w kontekście oceny ryzyka zespołu PSH. Celem przeprowadzonych przeze mnie badań była ocena wpływu interakcji pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a hemodynamiką mózgową na rozwój PSH. Weryfikowałam czy przejściowe zmiany w korelacji pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a hemodynamiką mózgową, po uwzględnieniu cech klinicznych, mogą poprawić wczesną identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem zespołu PSH.

Analizie podlegały dane zarejestrowane u pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu z powodu TBI w latach 2011-2020. Sygnały biomedyczne oraz dane kliniczne zostały pozyskane dzięki współpracy z Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii, ze szczególnym wsparciem dr n.med. Małgorzaty Burzyńskiej. Dane analizowano retrospektywnie za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-133/2023). W analizie uwzględniono tych pacjentów u których zarejestrowano co najmniej sygnały ABP oraz ICP w ciągu pierwszych 72 h po urazie, a brakujące dane (np. z powodu zabiegu operacyjnego) stanowiły maksymalnie 10% całego zapisu. ABP monitorowano inwazyjnie za pomocą czujnika ciśnienia wprowadzanego do tętnicy promieniowej. ICP mierzono za pomocą sond śródmiąższowych wprowadzonych do kory czołowej mózgu. Dane rejestrowano z częstotliwością próbkowania 200 Hz przy użyciu systemu Intensive Care Monitor (ICM+). Łącznie do badania zakwalifikowano 41 pacjentów, wśród których 14 zostało sklasyfikowanych jako pacjenci z ryzykiem wystąpienia PSH.

Hemodynamika mózgową została oceniona przy użyciu średniego ICP oraz indeksu autoregulacji mózgowej PRx. Indeks PRx wyznaczono jako współczynnik korelacji liniowej Pearsona pomiędzy 30 kolejnymi próbkami uśrednionego (co 10 s) sygnału ICP oraz ABP. Wartość współczynnika PRx przekraczająca 0,3 świadczy o pasywnej reakcji ICP na zmiany ABP, wskazując na niesprawną autoregulację (Czosnyka et al., 1997). Analiza aktywności autonomicznego układu nerwowego została przeprowadzona z wykorzystaniem średniego ABP, średniego tętna (ang. *heart rate*, HR) oraz czułości baroreceptorów tętniczych (BRS). BRS został wyznaczony zgodnie z metodologią zaproponowaną przez Westerhofa (Westerhof et al., 2004), opisaną we wcześniejszych rozdziałach niniejszego Referatu.

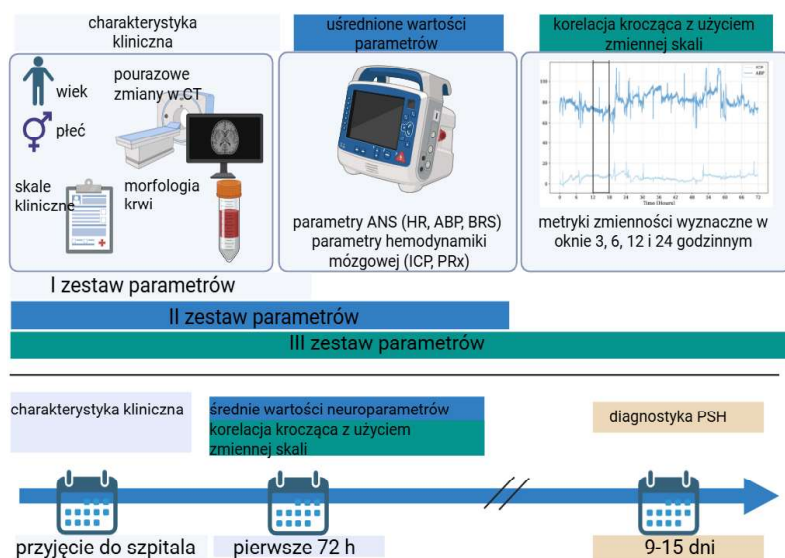
Korelację parametrów hemodynamiki mózgowej (ICP, PRx) oraz autonomicznego układu nerwowego (ABP, HR, BRS) przeprowadzono z wykorzystaniem ruchomego okna w celu śledzenia zależności czasowych pomiędzy układami. Dla każdej pary obliczono kroczące korelacje Pearsona w oknach obejmujących 3, 6, 12 i 24 godziny, co pozwalało na wieloskalową analizę. Z wartości uzyskanych w każdym oknie wyznaczyłam trzy metryki zmienności: średnią korelacji (MEAN), odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, STD), mierzące zmienność wartości korelacji, oraz współczynnik przejść przez zero (ang. *zero-crossing rate*, ZCR), który określa, jak często korelacja zmienia znak, wyrażony równaniem:

$$ZCR = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} |\text{sgn}(\text{corr}[n]) - \text{sgn}(\text{corr}[n-1])| \quad (6)$$

gdzie N oznacza całkowitą liczbę próbek korelacji kroczącej, $\text{corr}[n]$ to wartość korelacji kroczącej dla próbki $n \in \{0, \dots, N\}$, a sgn to funkcja signum zwracająca znak liczby rzeczywistej. Algorytm ZCR był wcześniej stosowany m.in. w rozpoznawaniu mowy, ale nie rozpatrywano jego użycia do opisu zależności pomiędzy hemodynamiką mózgową a autonomicznym układem nerwowym, szczególnie w kontekście diagnostyki zespołu PSH.

W niniejszym badaniu zaproponowaliśmy model ryzyka PSH wykorzystujący regresję logistyczną, obejmujący trzy różne zestawy cech. Zestaw I obejmował dane kliniczne (charakterystykę ogólną, łączną punktację Glasgow Coma Scale (GCS), punktację w skali opisującej ciężkość urazu, typ urazu, podstawowe wyniki morfologii krwi oraz obecność zmian pourazowych w tomografii komputerowej). Zestaw II obejmował cechy z zestawu I oraz wartości parametrów neuromonitorowania (ABP, HR, BRS, ICP i PRx) uśrednione z pierwszych 72 godzin. Zestaw III obejmował cechy z zestawu II oraz jeden rodzaj zagregowanej metryki zmienności (ZCR, STD lub MEAN), wyodrębnionej z korelacji kroczącej pomiędzy metrykami hemodynamiki mózgowej i autonomicznego układu nerwowego w pierwszych 72 godzinach, w jednym z następujących okien: 3, 6, 12 i 24 godziny. W celu oceny ważności cech w modelu zastosowano dwie metody: metodę ważności cech (ang. *feature importance*), definiowaną jako wartości absolutne współczynników regresji, oraz metodą SHapley Additive exPlanations (SHAP). Wartości SHAP dostarczają informacji o wpływie każdej z cech na istotność modelu, odzwierciedlając wpływ w porównaniu do wartości bazowej. Schemat koncepcji badania przedstawiono na Rys. 12.

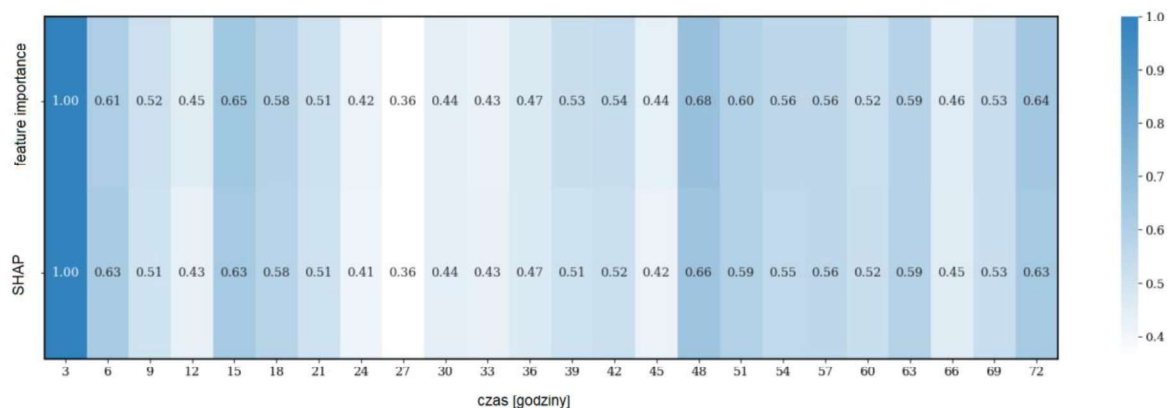
Porównanie cech klinicznych nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów sklasyfikowanych jako będących w grupie ryzyka PSH i bez ryzyka. Wyjątkiem była liczba białych ciałek krwi (WBC), która była istotnie wyższa u pacjentów z ryzykiem PSH ($20,3 (15,8-21,9) \times 10^3/\mu\text{l}$) niż u pacjentów bez ryzyka PSH ($14,2 (10,1-17,4) \times 10^3/\mu\text{l}$), $p=0.004$. Najlepszy model regresji logistycznej dla ryzyka PSH oparty na metadanych klinicznych osiągnął wartość pola pod krzywą ROC $AUC=0,64 \pm 0,18$ oraz dokładność $0,56 \pm 0,17$. Dodanie wartości średnich neuromonitoringu do modelu nie poprawiło jego dokładności. Uzyskano wartość ROC $AUC = 0,52 \pm 0,26$ i dokładność $0,66 \pm 0,05$.



Rysunek 12 Schemat badań proponowanych w omawianym artykule. Do modelu podstawowego ryzyka zespołu nadpobudliwości współczulnej (PSH) (zestaw I parametrów) zaproponowaliśmy dodanie wartości średnich parametrów autonomicznego układu nerwowego (ANS), tj. tętna (HR), średniego ciśnienia tętniczego (ABP) oraz baroreceptorów (BRS) oraz parametrów hemodynamiki mózgowej, tj. ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) oraz indeksu autoregulacji mózgowej

(PRx) (zestaw II parametrów) oraz korelacji kroczącej z użyciem metryk zmienności (średniej, odchylenia standardowego i przejścia przez zero) (zestaw III parametrów). Opracowano na podstawie [H3] (Najda et al., 2025), korzystając z programu BioRender.

Przeprowadzona analiza zestawu parametrów wskazała, że spośród trzech analizowanych metryk zmienności (STD, ZCR lub MEAN) oraz okien (3, 6, 12 i 24-godz.) najlepsze wartości uzyskano dla modelu zawierającego parametr ZCR w 3-godz. oknie czasowym. Model regresji logistycznej dla ryzyka PSH, oparty o zestaw I, II oraz zestaw III uwzględniający ZCR z 3-godzinnego okna uzyskał wartość ROC AUC równą $0,72 \pm 0,27$ oraz dokładność równą $0,64 \pm 0,19$. Wykonano także profil czasowy istotności korelacji w całym analizowanym okresie 72 godzin. Wyniki wskazują, że najbardziej istotne były trzy pierwsze godziny monitoringu (Rys. 13).



Rysunek 13 Przedział czasowy istotności korelacji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową, mierzony z wykorzystaniem metryki przejścia przez zero (ZCR) w 3-godz. oknie dla modelu ryzyka wystąpienia zespołu napadowej nadpobudliwości współczulnej (PSH). Ważność cech (metoda feature importance) oraz metoda SHAP zostały zagregowane dla wszystkich modeli w 5-krotnej walidacji krzyżowej oraz przeskalowane metodą normalizacji. Najbardziej istotny był przedział obejmujący pierwsze trzy godziny. Opracowano na podstawie [H3] (Najda et al., 2025).

Analizę istotności cech w modelu oceny ryzyka zespołu PSH przeprowadzono z wykorzystaniem metod: Feature Importance oraz SHAP w oparciu o wartości zagregowane dla wszystkich modeli w 5-krotnej walidacji krzyżowej oraz przeskalowane metodą normalizacji. Dla cech ze zbioru III najistotniejszymi czynnikami ryzyka okazały się korelacje HR-PRx oraz HR-ICP. Analiza średniej dla zagregowanych współczynników regresji logistycznej dla ZCR_{HR-PRx} ($0,30 \pm 0,32$) i ZCR_{HR-ICP} ($0,36 \pm 0,33$) wskazuje, że większa niestabilność była związana z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia PSH. Obie metody (SHAP oraz Feature Importance) były spójne i pozwoliły na uzyskanie zbliżonych wyników.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki pozwoliły potwierdzić zaproponowaną hipotezę badawczą: Uwzględnienie zmienności związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a hemodynamiką mózgową, ocenianej przy użyciu krótkookresowych i długookresowych okien obliczeniowych, dostarcza nowych informacji predykcyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia zespołu napadowej nadpobudliwości współczulnej u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym.
- W niniejszym badaniu zaproponowałam zintegrowane podejście do modelowania zespołu dysautonomii u pacjentów z TBI, kładąc nacisk na analizę zależności pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową w ciągu pierwszych 72 godzin po urazie. Uzyskane wyniki wskazują, że uwzględnienie oceny korelacji pomiędzy tymi układami poprawia skuteczność modelu. Nowością w przedstawionych badaniach jest zaproponowanie korelacji w ruchomym oknie o zmiennej rozdzielczości i poszerzenie oceny o parametry zmienności, takie jak odchylenie standardowe i indeks przejścia przez zero. Uzyskane wyniki potwierdzają, że uśrednianie długookresowe może prowadzić do utraty informacji prognostycznej, a uwzględnienie dynamiki czasowej i zmienności relacji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową mogą dostarczać dodatkowych informacji przydatnych w ocenie ryzyka PSH. Profil czasowy istotności korelacji wskazuje na kluczową rolę pierwszych trzech godzin po urazie w rozwoju PSH. Zmiana istotności opisywanej korelacji, obserwowana w czasie trzech pierwszych dni po urazie, wskazuje na zasadność analizy okienkowanej.
- Najistotniejsze dla oceny ryzyka PSH okazały się zależności pomiędzy HR a ICP oraz HR a PRx, wyrażone za pomocą parametru ZCR. Związek HR-ICP odzwierciedla wpływ urazu czaszkowo-mózgowego na krążenie systemowe. TBI często prowadzi do krwawienia śródczaszkowego czy obrzęku mózgu, powodując wzrost ICP i obniżenie perfuzji mózgu, co aktywuje odpowiedź autonomicznego układu nerwowego. Redukcja przepływu krwi mózgowej stymuluje uwalnianie substancji aktywnych w naczyniach i rozszerzenia tętnic, kontrolowane przez część przywspółczulną. Część współczulna moduluje ABP i HR w celu

zwiększenia perfuzji mózgu (Y. S. Chen et al., 2021; Fedriga et al., 2021). Wczesne zmiany patologiczne w układzie nerwowym mogą zaburzać opisane mechanizmy, wpływając na relację pomiędzy HR a ICP. Z kolei znaczenie zależności HR-PRx wynika z wpływu autonomicznego układu nerwowego na regulację mózgowego przepływu krwi. Sam związek pomiędzy dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego a autoregulacją mózgową po urazach mózgu był wcześniej badany, ale nigdy w kontekście wystąpienia dysautonomii, co podkreśla nowatorski charakter moich badań.

- Wyniki badań mają istotne znaczenie dla Inżynierii Biomedycznej, wskazując na możliwość wykorzystania zaawansowanych metod analizy sygnałów i modelowania u pacjentów z TBI. W dalszej perspektywie integracja danych z różnych źródeł w modelach predykcyjnych otwiera możliwości projektowania inteligentnych systemów wspomagania decyzji klinicznych. Wyniki pokazują również potencjał rozwijania klinicznych systemów wczesnego ostrzegania, łączących ocenę stanu pacjenta, dane biochemiczne i wysokoczęstotliwościowe sygnały biomedyczne w celu przewidywania epizodów dysautonomii, poprawiając skuteczność leczenia pacjentów z TBI.

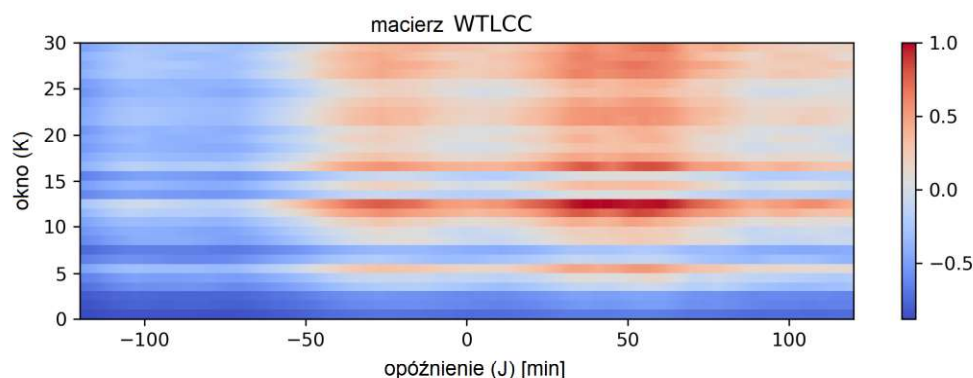
4.5.3. Zastosowanie okienkowanej korelacji z opóźnieniem do opisu interakcji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową po urazie czaszkowo-mózgowym

Omówienie artykułu [H5] A. Uryga, C. Mataczyński, A. I. Pelah, M. Burzyńska, C. Robba, M. Czosnyka. *Exploration of simultaneous transients between cerebral hemodynamics and the autonomic nervous system using windowed time-lagged cross-correlation matrices: a CENTER-TBI study*. Acta Neurochirurgica. 2024, vol. 166, art. 504, s. 1-15

Skrypty obliczeniowe i algorytmy powstałe w trakcie realizacji tego tematu badawczego udostępniono w Otwartym Dostępie na platformy GitHub: <https://github.com/AUTOMATIC-BRAIN-ANS>

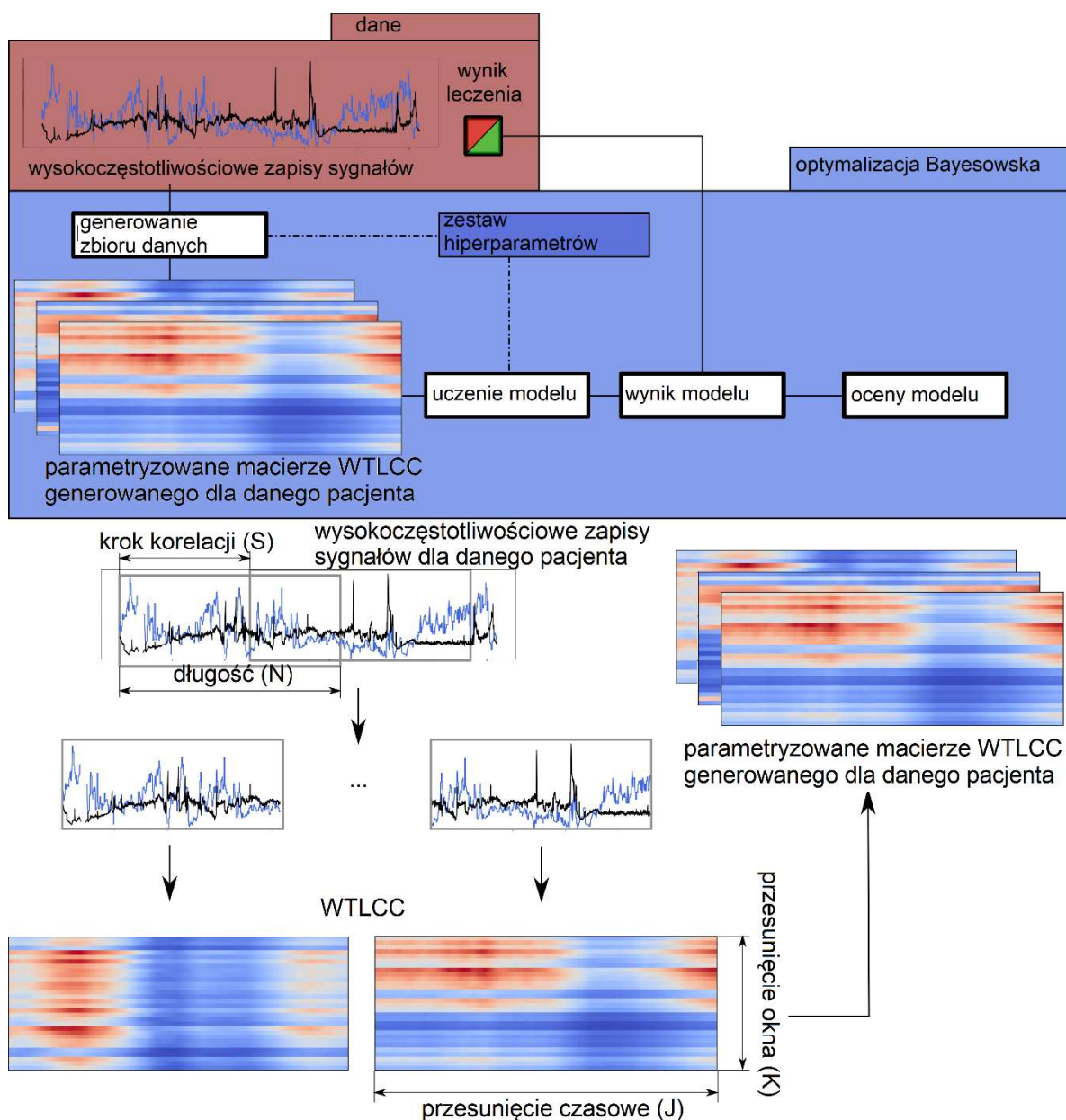
Urazowe uszkodzenie mózgu (TBI) pozostaje wiodącą przyczyną zgonów i niepełnosprawności na świecie. Pomimo postępu w medycynie nie następuje progres w przeżywalności i lepszych wynikach pacjentów z TBI (Maas et al., 2022). Potencjał do zrewolucjonizowania intensywnej terapii upatrywany jest w rozwoju zaawansowanego przetwarzania sygnałów biomedycznych wraz z użyciem metod sztucznej inteligencji. W niniejszej pracy opracowałam nowy sposób opisu interakcji osi serce-mózg a następnie wykorzystałam go do modelu predykcyjnego wyników leczenia u pacjentów z TBI. W tym celu zaproponowałam wykorzystanie okienkowanej opóźnionej korelacji (ang. *windowed time-lagged cross-correlation*, WTLCC). Metoda WTLCC stanowi balans pomiędzy złożonymi metodami opartymi m.in. o teorię grafów, a prostym podejściem związanym z uśrednianiem zapisów i wyznaczaniem kohortowej korelacji Pearsona. WTLCC jest metodą stosowaną do opisu szeregów czasowych.

Zastosowana do sygnałów z neuromonitoringu (takich jak ICP czy ABP) pozwala na uzyskanie tysięcy macierzy korelacji wzajemnej dla jednego pacjenta, przenosząc dotychczasowe analizy interakcji pomiędzy hemodynamiką mózgową a autonomicznym układem nerwowym na zupełnie nowy poziom. Przykład macierzy WTLCC przedstawiono na Rys. 14. WTLCC zastosowana do dwóch szeregów $I_1(n)$ oraz $I_2(n)$ o długości N tworzy macierz o K wierszach i J kolumnach, w której każdy wiersz k odpowiada opóźnionej korelacji wzajemnej dla k -tego okna pomiędzy sygnałami. Każda wartość w danym wierszu jest wartością korelacji z opóźnieniem $l_{k,j}$, przy czym dla j -tej kolumny opóźnienie to wynosi $l_{k,j} = j - J/2$ próbek. Następnie z sygnału generowane jest okno o długości N , którego początek przesuwany jest o krok S , co pozwala na wygenerowanie wielu nakładających się okien dla danego pacjenta. Hiperparametry używane do generowania macierzy WTLCC (N , S oraz K) były wybierane z następujących zbiorów: N : 360 min, 720 min, 1080 min; S : 15 min, 30 min, 60 min, 90 min oraz K : 15, 30, 60. Domyślnie opóźnienie czasowe (J) zostało ustawione jako stała wartość 240 minut (z rozdzielczością 1 minuty, w zakresie ± 120 minut).



Rysunek 14 Przykładowa reprezentacja macierzy WTLCC charakteryzująca interakcje pomiędzy dwoma szeregami czasowymi. WTLCC stosuje się do dwóch serii danych ($I_1(n)$ oraz $I_2(n)$) o długości N , tworząc macierz o K wierszach i J kolumnach, gdzie każdy wiersz k odpowiada opóźnionej korelacji wzajemnej dla k -tego okna obu sygnałów. Każda wartość w danym wierszu jest wartością korelacji z opóźnieniem $l_{k,j}$, przy czym dla j -tej kolumny opóźnienie to wynosi $l_{k,j} = j - J/2$ próbek (ujemna liczba próbek oznacza, że okno serii I_1 jest przesunięte do przodu względem serii I_2). Opracowano na podstawie [H5] (Uryga, Mataczyński, et al., 2024).

Schemat przeprowadzonej analizy przedstawiono na Rys. 15. Hiperparametry macierzy WTLCC zoptymalizowano z wykorzystaniem techniki optymalizacji bayesowskiej. Jako uogólniony aproksymator dla odwzorowania macierzy WTLCC na zmienną binarną, określającą niekorzystny wynik leczenia, wykorzystano konwolucyjną sieć neuronową (CNN). Modele oceniano przy użyciu zagregowanych metryk obliczanych dla wszystkich macierzy uzyskanych od danego pacjenta. Procedura uczenia została szczegółowo opisana w omawianym artykule (Suplement do artykułu [H5] (Uryga, Mataczyński, et al., 2024). Przydatność modelu oceniono przy użyciu pola pod krzywą ROC (AUC), dokładności oraz miary F1, będącej średnią harmoniczną precyzji i czułości.



Rysunek 15 (Górny panel) WTLCC zostało zastosowane do dwóch szeregów $I_1(n)$ i $I_2(n)$ o długości N , tworząc macierz o K wierszach i J kolumnach. (Dolny panel) Dedykowana konwolucyjna sieć neuronowa została wykorzystana jako ogólny aproksymator w zadaniu odwzorowania macierzy WTLCC na zmienną binarną, będącą informacją o niekorzystnym wyniku leczenia. Szczegóły dotyczące WTLCC i użytej sieci przedstawiono w omawianym artykule [H5] (Uryga, Mataczyński, et al., 2024).

W niniejszym badaniu do analizy interakcji w osi serce-mózg wykorzystano sygnały rejestrowane w ciągu pierwszych 72 godzin hospitalizacji, opisujące dwa układy: autonomiczny układ nerwowy oraz hemodynamikę mózgową. Autonomiczny układ nerwowy charakteryzowano za pomocą BRS oraz indeksu równowagi współczulno-przywspółczulnej (LF/HF). Hemodynamikę mózgową opisano za pomocą sygnałów ICP, ciśnienia perfuzyjnego w mózgu (ang. *cerebral perfusion pressure*, CPP) oraz PRx).

W ramach badań przeprowadzono dwie oddzielne analizy. W ramach analizy I („Analiza użyteczności WTLCC”) wykorzystano macierze WTLCC do predykcji wczesnych wyników leczenia ocenianych przy wypisie ze szpitala. W tym celu, dzięki współpracy z Uniwersyteckim Szpitalem Klinicznym we Wrocławiu (szczególnie dzięki uprzejmości i zaangażowaniu dr n. med. Małgorzaty Burzyńskiej) wykorzystano dane zarejestrowane u pacjentów z TBI leczonych w tamtejszym szpitalu (zgoda Komisji Bioetycznej KB-133/2023). W ramach analizy II („Analiza generalizacji WTLCC”) wykorzystano macierze WTLCC do predykcji odległych wyników leczenia ocenianych odpowiednio 3 miesiące lub 6 miesięcy po wypisie ze szpitala. W tym celu oprócz danych z Uniwersyteckiego Szpitala we Wrocławiu wykorzystano dane rejestrowane u pacjentów z międzynarodowego projektu CENTER-TBI (EU grant 602,150; zgoda projektowa nr 514). Bazy danych na żadnym etapie analizy nie były łączone.

W ramach analizy I baza szpitala we Wrocławiu została losowo podzielona na dwie oddzielne grupy: treningową ($n = 31$, 1 079 macierzy WTLCC) oraz walidacyjną ($n = 16$, 573 macierze WTLCC). Najlepsze wyniki uzyskano przy następujących hiperparametrach: I_1 -ICP, I_2 -LF/HF, długość sygnałów (N) równa 1080 min, krok korelacji (S) równy 90 min oraz liczba okien (K) równa 60. Najlepsza sieć CNN wykorzystana do odwzorowania macierzy WTLCC na wynik leczenia przy wypisie osiągnęła dokładność 88%, wynik F1 równy 0,92 oraz AUC równe 0.80. W celu skorygowania macierzy WTLCC o kliniczne parametry (zgodnie z modelem stosowanym w badaniach u pacjentów urazowych – IMPACT (Steyerberg et al., 2008)) wykonano analizę z wykorzystaniem algorytmu wzmocnienia gradientowego XGBoost (T. Chen & Guestrin, 2016). Skorygowane wartości średnie sygnałów hemodynamiki mózgowej i autonomicznego układu nerwowego (wyznaczone dla pierwszych 72 godzin) osiągnęły w modelu XGBoost dokładność 75%, wynik F1 równy 0,82 oraz AUC równe 0,71. Natomiast skorygowane macierze WTLCC (wektory w przestrzeni zanurzonej dla macierzy, ang. *embeddings*) uzyskały dokładność 88%, F1 równy 0,92 i AUC 0,80.

W ramach analizy II baza danych pacjentów została podzielona na zbiór treningowy (baza CENTER-TBI, $n = 100$, 17 062 macierze WTLCC) oraz zbiór walidacyjny (baza szpitala we Wrocławiu, $n = 47$, 6 220 macierze WTLCC). We wszystkich przeprowadzanych iteracjach najlepsze wyniki uzyskano przy następujących hiperparametrach: I_1 -ICP, I_2 -LF/HF, długość sygnałów (N) równa 1080 min, krok korelacji (S) równy 15 min oraz liczba okien (K) równa 60. Najlepsza sieć CNN wykorzystana do odwzorowania macierzy WTLCC na odległy wynik leczenia osiągnęła dokładność 59%, wynik F1 równy 0,64 oraz AUC 0.65. W skorygowanej analizie XGBoost wykorzystane dane od 92 pacjentów z bazy CENTER-TBI jako zbiór treningowy (brak kompletu wymaganych metadanych u 8 pacjentów) oraz dane od 47 pacjentów z bazy ze szpitala we Wrocławiu jako zbiór walidacyjny. Skorygowane wartości średnie sygnałów hemodynamiki mózgowej i autonomicznego układu nerwowego osiągnęły w modelu XGBoost dokładność 65%, wynik F1 równy 0,67 oraz AUC 0,66. Natomiast skorygowane macierze WTLCC uzyskały dokładność 63%, F1 równy 0,62 oraz AUC 0,63.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki pozwoliły potwierdzić zaproponowaną hipotezę badawczą: Przejście z jednowymiarowej korelacji sygnałów do dwumiarowej korelacji uwzględniającej opóźnienie pomiędzy sygnałami oraz parametryzowane okno obliczeniowe umożliwia pełniejsze wykorzystanie informacji o zaburzeniach osi serce-mózg u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym oraz dostarcza danych prognostycznych dotyczących wyników leczenia
- Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, że zależności pomiędzy ICP a równowagą współczulno-przywspółczulną (LF/HF) mają dużą wartość predykcyjną w kontekście wczesnych wyników leczenia. Charakteryzują się one lepszą skutecznością niż wartości średnie, nawet po uwzględnieniu cech klinicznych. Natomiast w modelowaniu odległych, kilkumiesięcznych wyników leczenia mają umiarkowane znaczenie, porównywalne z wykorzystaniem wartości średnich.
- Zaproponowana metoda WTLCC jest nowatorskim rozwiązaniem i nie była wcześniej stosowana do badania interakcji w osi serce-mózg. Zaproponowane podejście przekształca jednowymiarowy szereg czasowy w dwuwymiarową macierz, którą można analizować podobnie jak obrazy przy wykorzystaniu konwolucyjnej sieci neuronowej.
- Wykazano, że największe znaczenie ma analiza interakcji ICP z indeksem LF/HF. Badania wskazują, że aktywność autonomicznego układu nerwowego zmienia się w trakcie zmian ICP, odzwierciedlając dynamikę układu sercowo-naczyniowego (Callaway & Kosofsky, 2019; Schmidt et al., 2018). Sugeruje się, że niska wartość indeksu LF/HF wskazuje na wysoką aktywność przywspółczulną lub w ogólności na dużą nierównowagę w gałęziach autonomicznego układu nerwowego.
- Zaproponowana metodologia stanowi wyraz integracji metod uczenia maszynowego i zaawansowanych algorytmów przetwarzania sygnałów. Uwzględnia ona zarówno dobór parametrów dla generowania macierzy WTLCC jak i hiperparametrów treningu sieci neuronowej, co pozwala na bardziej precyzyjne dopasowanie modelu do danych pacjentów. Uzyskane wyniki i zaproponowana metodologia wykazują w dalszej perspektywie możliwość zastosowania do analizy innych interakcji układów biologicznych (np. serce-płuca). Umożliwia identyfikację pacjentów zagrożonych niekorzystnym wynikiem leczenia, stanowiąc krok w stronę medycyny spersonalizowanej oraz wspiera rozwój inteligentnych systemów monitorujących. Wszystkie te aspekty stanowią wkład w rozwój Inżynierii Biomedycznej.

4.5.4 Prognostyczne znaczenie indywidualnych wzorców w aktywności autonomicznego układu nerwowego, ciśnienia wewnątrzczaszkowego i autoregulacji mózgowej dla wyników leczenia po urazie czaszkowo-mózgowym

Omówienie artykułu [H7] A. Uryga, M. Kasprowicz, M. Burzyńska, A. Kazimierska, M. Czosnyka, N. Nasr. *Association between temporal patterns of baroreflex sensitivity after traumatic brain injury and prognosis: a preliminary study*. Neurological Sciences. 2023, vol. 44, s. 1653-1663

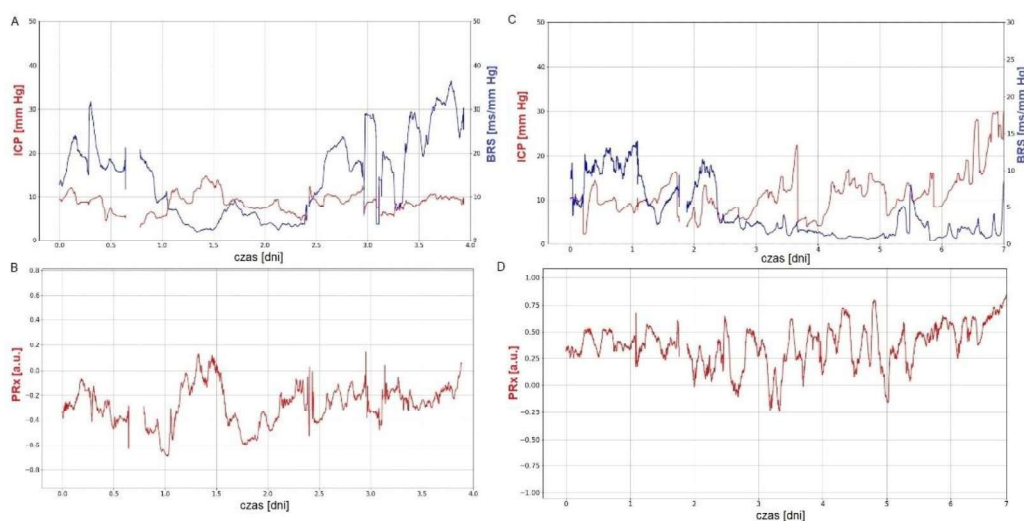
Skrypty obliczeniowe i algorytmy powstałe w trakcie realizacji tego tematu badawczego udostępniono w Otwartym Dostępie na platformie GitHub: <https://github.com/AUTOMATIC-BRAIN-ANS>

BRS dostarcza syntetycznej informacji opisującej układ sercowo-naczyniowy, mierząc odpowiedź częstości akcji serca na zmianę ciśnienia tętniczego krwi. Może być w łatwy sposób oceniony przy łóżku pacjenta na oddziałach intensywnej terapii medycznej przy wykorzystaniu jedynie sygnału ABP. We wcześniejszych badaniach wykazano, że wzrost ICP wiąże się ze znacznym zwiększeniem BRS, aż do osiągnięcia punktu krytycznego (Fedriga et al., 2021). Jednakże związek pomiędzy dynamiką dobowych trendów BRS a rokowaniem w TBI pozostawał nieznany. W swoich badaniach zaproponowałam analizę indywidualnych dobowych zmian w BRS, zwracając szczególną uwagę na kształty wynikające z dynamiki BRS w stosunku do dynamiki pozostałych parametrów, tj. ICP oraz autoregulacji mózgowej.

Do analizy wykorzystano dane retrospektywne zarejestrowane w grupie 29 pacjentów hospitalizowanych w latach 2014-2019 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu z powodu TBI. Sygnały biomedyczne oraz dane kliniczne zostały pozyskane dzięki współpracy z Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii, ze szczególnym wsparciem dr n.med. Małgorzaty Burzyńskiej. Analiza odbyła się za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-624/2014). Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z grupy badawczej przedstawiono w omawianym artykule [H7] (Uryga, Kasprowicz, et al., 2022). Sygnał ICP monitorowano inwazyjnie, śródmiaższowo w korze czołowej. Sygnał ABP monitorowano inwazyjnie w tętnicy promieniowej. Sygnały rejestrowano z częstotliwością 200 Hz przy użyciu oprogramowania ICM+. BRS oraz PRx wyznaczono w sposób opisany we wcześniejszych rozdziałach niniejszego Autoreferatu. Wynik leczenia rozpatrywano w kontekście śmiertelności trzydziestodniowej oraz krótkookresowych wyników leczenia w skali Glasgow Outcome Scale.

Analiza trendów obejmowała zapisy w okresie od dnia urazu (lub dnia następującego, jednak nie później niż 48 godzin od urazu) do siódmej doby włącznie. Do predykcji śmiertelności oraz oceny zależności pomiędzy BRS a ICP zastosowano niepokrywające się 12-godzinne okna. Proponowane rozwiązanie nie było do tej pory stosowane w badaniach nad autonomicznym układem nerwowym w TBI. Najczęściej zapis z danego dnia lub danego okresu uśredniany jest do jednej wartości, która nie odzwierciedla dynamiki ani nie pozwala na interpretacje w kontekście pozostałych zmiennych.

W grupie pacjentów z dobrym wynikiem leczenia indeks BRS w ciągu pierwszych siedmiu dni po TBI przyjmował kształt krzywej U-kształtnej lub stopniowo wzrastał w czasie. Przykład szeregów czasowych obserwowanych u 20-letniego pacjenta z dobrym wynikiem leczenia przedstawiono na Rys. 16, panel A-B. U pacjentów, którzy zmarli indeks BRS był przez cały okres monitorowania bardzo niski (< 5 ms/mmHg) lub malał w czasie (Rys. 16, panel C-D). Na podstawie przeprowadzonych obserwacji w niniejszym badaniu wyodrębniono trzy dominujące wzorce występujące u pacjentów z dobrymi wynikami leczenia oraz wzorce dominujące u pacjentów z niekorzystnym wynikiem leczenia. Proponowane oznaczenia przedstawiono na Rys. 17.



Rysunek 16 Przykładowe szeregi czasowe ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) i czułości baroreceptorów tętniczych (BRS) oraz autoregulacji mózgowej (PRx) u A-B) 20-letniego mężczyzny, który przeżył z dobrym wynikiem leczenia oraz C-D) u 69-letniej kobiety, która zmarła. U pacjentów, którzy przeżyli, obserwowano stopniowy wzrost BRS po drugiej dobie. Natomiast u pacjentów, którzy zmarli, stwierdzono stopniowy spadek BRS po ponad dwóch dobach. Opracowano na podstawie [H7] (Uryga, Kaspruwicz, et al., 2022).



Rysunek 17 Zaproponowane w niniejszym badaniu wzorce występujące w szeregach czasowych czułości baroreceptorów tętniczych w okresie tygodnia po urazie czaszkowo-mózgowym. Opracowanie własne w programie BioRender.

Dodatkowo w niniejszym badaniu zwracano uwagę na zachowanie pozostałych szeregów czasowych. Zaobserwowano, że u pacjentów z dobrym wynikiem leczenia oprócz wzrostu BRS w czasie, wartości ICP i PRx mieściły się w zakresie normy ($ICP < 22$ mmHg oraz $PRx < 0,3$). Natomiast u pacjentów z niekorzystnym wynikiem leczenia wartości ICP i PRx wzrastały, podczas gdy wartość BRS pozostawała niska, co wskazuje na brak istotnej odpowiedzi na stymulację ICP. Analiza punktów charakterystycznych dla dobowych trendów BRS wykazała, że BRS osiągał minimalną wartość około 2 dnia po TBI, co wskazuje na największą aktywność układu współczulnego, prawdopodobnie w skutek dużego wyrzutu amin katecholowych. Indeks PRx osiągał wartości najwyższe (najbardziej zaburzona autoregulacja mózgowa) również nieznacznie powyżej 2 dnia po urazie. Wartości BRS odnotowane po 36 godzinach (1,5 dnia) po urazie były istotnie związane ze śmiertelnością. Wyznaczony na podstawie krzywej ROC punkt odcięcia wynosił 1,8 ms/mmHg ($AUC=0,83$, $p<0,001$). Podwyższone wartości PRx również pozostawały w związku ze śmiertelnością przyjmując wartości odcięcia od 0,17 do 0,35 w dniach 1-3 po urazie.

Na podstawie uzyskanych wyników wykonano model predykcyjny śmiertelności oparty o predyktory wczesne i odległe. Wczesną predykcję śmiertelności oparto na wartościach skali ciężkości stanu pacjenta przy przyjęciu (Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8), czułości baroreceptorów tętniczych (BRS) $< 1,8$ ms/mm Hg oznaczonych 36 godzin po urazie lub wskaźniku reaktywności ciśnieniowej (PRx) $> 0,17$ oznaczonych 36 godzin po urazie. Model oparty na GCS wykazał wysoką czułość ale niską swoistość. Modele oparte zarówno o BRS jak i PRx wykazywały się wyższą swoistością (Tabela 1). Odległą predykcję śmiertelności wykonano w oparciu o nieprawidłowy wzorzec BRS w ciągu 7 dni po urazie (odwrócona krzywa U-kształtna, trend malejący lub $BRS < 5$ mm Hg) lub średni PRx $> 0,3$. Model wykorzystujący nieprawidłowy wzorzec BRS wykazał się wyższą czułością, ale niższą specyficznością w porównaniu z modelem opartym o PRx (Tabela 1).

Tabela 1 Skuteczność modeli dla wczesnej i późnej predykcji śmiertelności. Dane przedstawiono jako średnie (95% przedział ufności). Opracowano na podstawie [H7] (Uryga, Kasprzowicz, et al., 2022).

	Wczesna predykcja śmiertelności			Późna predykcja śmiertelności	
	GCS ≤ 8	BRS $< 1,8$	PRx $> 0,17$	nieprawidłowy wzorzec BRS	PRx $> 0,3$
SE	100,00 (63,06-100,00)	60,00 (14,66-94,73)	60,00 (14,66-94,73)	87,50 (47,35-99,68)	62,50 (24,49-91,48)
SPE	14,29 (3,05-36,64)	84,21 (60,42-96,62)	72,22 (46,52-90,31)	80,95 (58,09-94,55)	95,24 (76,18-99,88)
PPV	30,77 (27,18-34,64)	50,00 (22,08-77,92)	37,50 (17,60-62,77)	63,64 (41,09-81,45)	83,33 (40,68-97,33)
NPV	100,00	88,98 (72,88-95,97)	86,67 (68,15-95,18)	94,44 (72,87-99,08)	86,96 (73,05-94,25)
ACC	37,93 (20,69-57,74)	79,17 (57,85-92,87)	69,57 (47,08-86,79)	82,76 (64,23-94,15)	86,21 (68,34-96,11)

Oznaczenia: SE, czułość; SPE, specyficzność (swoistość); PPV, wartość predykcyjna dodatnia; NPV, wartość predykcyjna ujemna; ACC, dokładność.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki pozwoliły potwierdzić zaproponowaną hipotezę badawczą: Zastąpienie wartości średnich szeregami czasowymi w ocenie aktywności autonomicznego układu nerwowego i hemodynamiki mózgowej oraz analiza wzorców związanych z długookresowym trendem (kształtem) występującym w tych szeregach pozwala na pozyskanie nowych informacji prognostycznych dotyczących wyników leczenia u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych.
- Wykazano związek pomiędzy wzorcami czasowymi BRS a rokowaniem w kolejnych dniach po TBI. U pacjentów z dobrym wynikiem odnotowano istotny wzrost BRS, przy czym wartości wykazywały stopniowy wzrost w czasie. BRS estymowany po 36 godzinach od urazu był istotnym predyktorem śmiertelności z lepszą dokładnością niż PRx.
- Jednoczesna obserwacja trendów BRS i ICP wykazała, że u pacjentów którzy zmarli wartości BRS stopniowo malały lub utrzymywały się niezmiennie na niskim poziomie pomimo stymulacji wysokim ICP.
- Wyniki niniejszego badania wskazują, że BRS może być zależny od czasu u pacjentów z TBI, a dynamika jego zmian w pierwszych dniach po TBI może stanowić predyktor śmiertelności.
- Zaproponowana integracja analizy wieloparametrowej wykazała zjawisko braku odpowiedzi układu autonomicznego na stymulację ICP przy jednoczesnym zaburzeniu autoregulacji mózgowej. Wskazuje to na potencjał nowych algorytmów, łączących wiele sygnałów biomedycznych w celu lepszego odwzorowania złożonych mechanizmów patofizjologicznych.
- Zaproponowane modele śmiertelności, wykazujące większy potencjał niż rutynowa ocena w skali GCS wskazują, że zaawansowane metody analizy sygnałów mogą wspierać personalizację terapii oraz wczesną identyfikację pacjentów z podwyższonym ryzykiem śmiertelności.
- Przeprowadzone badania wnoszą istotny wkład w rozwój Inżynierii Biomedycznej, rozwijając metody analizy sygnałów biomedycznych jak i wskazując na ich praktyczne znaczenie kliniczne. Zamiast standardowego uśredniania parametrów proponowałam ocenę kształtów szeregów czasowych, co pozwoliło na uchwycenie dynamiki procesów fizjologicznych i relacji między nimi. Takie podejście umożliwia wyodrębnienie nowych cech prognostycznych, niedostępnych przy analizie wartości średnich. Wykazanie potencjału wzorców prognostycznych stwarza możliwość opracowania modeli wzorcowych opartych o rozpoznawanie kształtów, co może wspomóc decyzje terapeutyczne.

4.6. Część III cyklu habilitacyjnego: identyfikacja nowych mechanizmów i zależności [H4, H8, H9]

4.6.1. Wprowadzenie i sformułowane hipotezy badawcze

Istotnym zagadnieniem, będącym wciąż przedmiotem badań, jest dynamika zmian aktywności autonomicznego układu nerwowego i jej wpływ na autoregulację mózgową, wyniki leczenia i śmiertelność u chorych z ostrym uszkodzeniem mózgu (Sykora et al., 2016; Tzeng et al., 2010). Oprócz wspomnianego we wcześniejszych rozdziałach TBI, istotną patologią wewnątrzczaszkową, dotyczącą młodych dorosłych i osoby przed 65 rokiem życia, jest krwotok podpajęczynówkowy z pękniętego tętniaka (ang. *aneurysmal subarachnoid haemorrhage*, aSAH) (Abraham & Chang, 2016). Większość tętniaków zlokalizowanych jest w obrębie tętniczego koła Willisa, stanowiącego kluczowy element krążenia mózgowego (Suarez et al., 2006). Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym pozostaje zachowana świadomość, oceniana w skali Glasgow Coma Scale (GCS) (Guinto & Guinto, 2014; Macdonald & Schweizer, 2017), chociaż sama skala została zaproponowana w latach 70-tych XX wieku (Teasdale & Jennett, 1974). Pomimo, że aktualne wysiłki w badaniach nad aSAH koncentrują się w znacznej mierze na zapobieganiu lub wczesnym wykrywaniu rozwoju opóźnionej strefy niedokrwiennej (ang. *delayed cerebral ischemia*, DCI) (Francoeur & Mayer, 2016; Ikram et al., 2021), poważnym problemem klinicznym pozostaje poprzedzający go skurcz naczyń mózgowych (Findlay et al., 2016), a także zaburzenia ze strony autoregulacji mózgowej (Budohoski et al., 2013). Dodatkowo u pacjentów z aSAH, m.in. wskutek pojawienia się wynaczynionej krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, dochodzi do spadków regionalnego utlenowania mózgu (Burzyńska et al., 2020; Yousef et al., 2014), co dodatkowo pogarsza perfuzję mózgu. Z punktu widzenia poprawy wyników leczenia kluczowe pozostaje wykrycie możliwych powikłań zanim przełożą się one na pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

W świetle ostatnich badań obiecującym markerem zmian w homeostazie mózgowej może być aktywność autonomicznego układu nerwowego i jej związek z autoregulacją mózgową. Prawidłowy przepływ krwi w mózgu zależy od zintegrowanego działania dwóch układów regulacyjnych: autoregulacji mózgowej oraz odruchu z baroreceptorów, kontrolowanych odpowiednio przez mechanizmy regulacji mózgowo-naczyniowej i sercowo-naczyniowej (Ogoh et al., 2010; Tzeng et al., 2010). Barorefleks, będący reakcją autonomicznego układu nerwowego na zmiany ciśnienia tętniczego, działa poprzez ujemne sprzężenie zwrotne (E. E. Benarroch, 2008; Lanfranchi & Somers, 2002). Moduluje on częstość akcji serca i opór naczyniowy, utrzymując prawidłowe ciśnienie perfuzyjne i zapewniając ciągły przepływ krwi do wszystkich narządów, w tym mózgu (Rickards et al., 2011). Zależność pomiędzy autoregulacją mózgową a autonomicznym układem nerwowym jest przedmiotem pogłębianych badań, zarówno z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, jak i u ludzi (Ainslie & Brassard, 2014; Goadsby, 2013; Mankoo et al., 2023; Ogoh et al., 2010; Witter et al., 2017; Zhang et al., 2002).

W dotychczasowych badaniach nie wyjaśniono, czy spadki regionalnego utlenowania mózgu u chorych po aSAH wiążą się ze zmianami w aktywności autonomicznego układu nerwowego i czy mogą przyczyniać się do występowania niekorzystnych wyników leczenia. Sformułowano więc następującą hipotezę badawczą: epizody spadku utlenowania mózgu wpływają na aktywność autonomicznego układu nerwowego, powodując jej zaburzenia. Temat ten podjęto i hipotezę weryfikowano w pracy [H8] (A. Uryga, N. Nasr, M. Kasproicz, J. Woźniak, W. Goździk, M. Burzyńska. *Changes in autonomic nervous system during cerebral desaturation episodes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2022, vol. 239, art. 102968, s. 1-10), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.6.3. niniejszego Autoreferatu.

Drugie podjęte zagadnienie badawcze, związane jest mechanizmem rozwoju skurczu naczyniowego po aSAH. Pomimo, że podejmowane są próby identyfikacji procesów patofizjologicznych odpowiedzialnych za rozwój skurczu naczyń mózgowych (Cossu et al., 2014; Frontera et al., 2009; Lin et al., 2014), rola aktywności autonomicznego układu nerwowego oraz nasilonej impulsacji ze strony układu współczulnego w kontekście wczesnego wykrywania zagrożenia skurczem naczyń mózgowych nie została dotąd w pełni wyjaśniona. Sformułowano więc następującą hipotezę badawczą: ocena zmian w relacji pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a autoregulacją mózgową dostarcza informacji prognostycznych w kontekście ryzyka rozwoju skurczu naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym. Temat ten podjęto i hipotezę weryfikowano w pracy [H9] (A. Uryga, N. Nasr, M. Kasproicz, K.P. Budohoski, M. Sykora, P. Smielewski, M. Burzyńska, M. Czosnyka. *Relationship between baroreflex and cerebral autoregulation in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Frontiers in Neurology. 2022, vol. 12, art. 740338, s. 1-11), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą szczegółowo opisano w punkcie 4.6.4. niniejszego Autoreferatu.

Tematem nie podejmowanym dotychczas w badaniach jest również wpływ farmakoterapii na modele predykcyjne, wykorzystujące aktywność autonomicznego układu nerwowego. Nie analizowano w jaki sposób uwzględnienie tej grupy pacjentów wpływa na wartość prognostyczną modeli. Sformułowalam więc następującą hipotezę badawczą: model matematyczny opisujący związek pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a wynikami leczenia u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka zmienia się w zależności od uwzględniania w nim informacji o lekach oddziałujących na baroreceptory, w tym beta-blokerach i noradrenalinie. Hipotezę tę weryfikowano w pracy [H4] (A. Uryga, M. Czosnyka, M. Kasproicz, M. Burzyńska, B. Dragan, K.P. Budohoski, N. Nasr. *Can 'noisy data' perform as well as 'clean data' in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage?* Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2025, vol. 260, art. 103292, s. 1-8), będącej częścią cyklu habilitacyjnego, którą opisano w punkcie 4.6.2. niniejszego Autoreferatu.

4.6.2. Ocena wpływu farmakoterapii (leków działających na baroreceptory) na wartość predykcyjną parametrów autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka [H4]

Omówienie artykułu [H4] A. Uryga, M. Czosnyka, M. Kasprowicz, M. Burzyńska, B. Dragan, K.P. Budohoski, N. Nasr. *Can 'noisy data' perform as well as 'clean data' in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage?* *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2025, vol. 260, art. 103292, s. 1-8

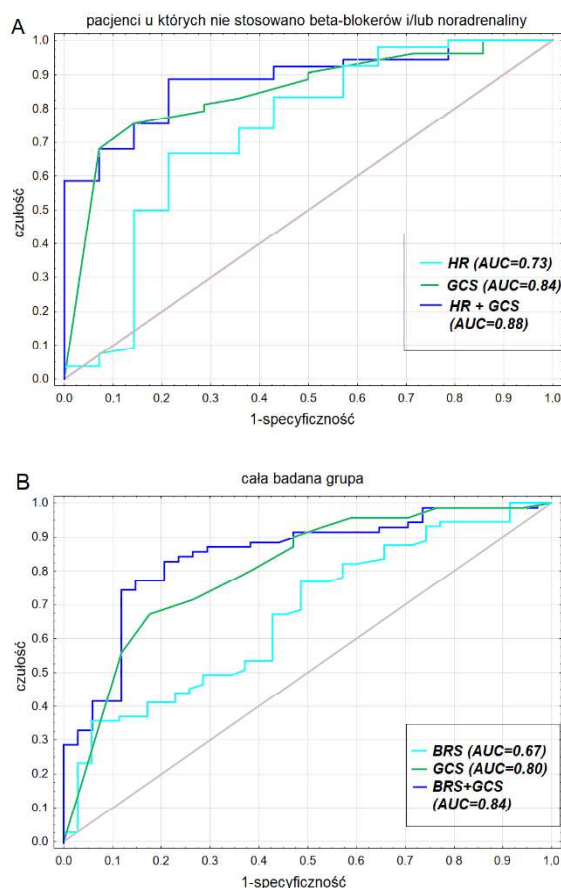
Powikłania sercowo-naczyniowe po aSAH wiążą się ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych wyników leczenia, zarówno w krótkoterminowym, jak i długoterminowym okresie (Crago et al., 2004). Zmiany w autonomicznej kontroli układu sercowo-naczyniowego były również obserwowane w innych krwotokach wewnątrzczaszkowych (w tym śródmózgowych) (Borutta et al., 2022). Zaburzona równowaga współczulno-przywspółczulna obserwowana po aSAH prowadzi do obniżenia BRS (Subha et al., 2016). Wczesne zaburzenia obserwowane na podstawie BRS wiążą się z kolei z wyższą śmiertelnością i są uznawane za niekorzystny czynnik rokowniczy (Nasr et al., 2018).

Dlatego też, jak podkreślano wielokrotnie w niniejszym dokumencie, charakterystyka aktywności autonomicznego układu nerwowego może stanowić istotny element monitorowania pacjentów na oddziałach intensywnej terapii medycznej w przebiegu aSAH. Pomimo wykazania we wcześniejszych badaniach naukowych istotności pomiaru i oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z aSAH i urazem mózgu (Fedriga et al., 2021; Nasr et al., 2018; Sykora et al., 2008), brakowało badań przeprowadzonych na danych obejmujących warunki rzeczywiste. Wcześniejsze prace dotyczące multimodalnego monitorowania, obejmującego autonomiczny układ nerwowy, wykluczały pacjentów objętych leczeniem terapeutycznymi wchodzącymi w interakcję z autonomicznym układem nerwowym (Nasr et al., 2018) lub też nie odnosiły się do tego tematu, wskazując na krótkotrwały efekt działania leku lub przypisując efekt działania leku do grupy innych czynników zakłócających (Sykora et al., 2016). Noradrenalina, lek sympatykomimetyczny, jest stosowana w formie terapii krytycznie niskiego ciśnienia tętniczego (Krishnaiyan & Thompson, 2013). Jako neuroprzekaźnik w pozazwojowych włóknach współczulnych (Lopa et al., 2023) noradrenalina może wpływać na BRS. U pacjentów po urazach mózgu, u których osłabiona jest zdolność barorefleksu do tłumienia wahań ABP, obserwuje się nadwrażliwość na leki wazoaktywne (Jordan et al., 2002). Wcześniejsze badania analizowały wpływ podawania leków wazopresyjnych na HRV (Salahuddin et al., 2018) oraz BRS (Airaksinen et al., 2001). Badanie przeprowadzone u pacjentów poddawanych resuscytacji wykazało, że stosowanie wazopresorów nie miało istotnego wpływu na parametry HRV (Salahuddin et al., 2018). Badanie oceniające wpływ dożylną podaży noradrenaliny na BRS u osób zdrowych wykazało, że wartości BRS oceniane metodą widmową (ang. *cross-spectral*) wzrosły, natomiast wartości BRS oceniane metodą

sekwencyjną nie zmieniły się istotnie po podaniu noradrenaliny. Autorzy badania stwierdzili, że wzrost stężenia krążącej noradrenaliny do wysokich, ale fizjologicznych poziomów, nie obniża BRS, lecz zaburza ściśle sprzężenie pomiędzy ABP a HR, w którym to pośredniczy mechanizm barorefleksu (Airaksinen et al., 2001). Beta-blokery są lekami sympatykolytycznymi (Krishnaiyan & Thompson, 2013). Nadmierna aktywność współczulna, występująca we wczesnej fazie po pęknięciu tętniaka, prowadzi do nadmiernej stymulacji receptorów β -1 w sercu, apoptozy komórek mięśnia sercowego oraz negatywnych efektów inotropowych w których pośredniczą receptory β -2 (van der Jagt & Miranda, 2012). W praktyce klinicznej przyjmuje się, że beta-blokery mogą poprawiać przeżywalność u pacjentów z aSAH, redukując HR, objętość wyrzutową i średnie ABP, a tym samym zmniejszając zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen oraz obniżając ryzyko powikłań ze strony mięśnia sercowego (Heliste et al., 2022). Badanie oceniające wpływ blokady receptorów beta na HRV u pacjentów z chorobą wieńcową wykazało istotny wzrost HRV (Niemelä et al., 1994). Pomimo przeciwstawnych mechanizmów obu grup leków w układzie krążenia, istotne jest, że mogą one znacząco wpływać na aktywność autonomicznego układu nerwowego.

Głównym celem zaproponowanych przeze mnie badań było wykonanie analizy porównawczej modeli predykcyjnych wczesnych wyników leczenia pacjentów z aSAH z uwzględnieniem informacji o przyjmowaniu leków (beta-blokerów oraz noradrenaliny). Badania przeprowadzono we współpracy z dwoma ośrodkami zagranicznymi: Brain Physics Laboratory, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Wielka Brytania (prof. M. Czosnyka) oraz Department of Neurology, Poitiers University Hospital, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, University of Poitiers, Francja (prof. N. Nasr) i jednym ośrodkiem krajowym: Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (dr n.med. M. Burzyńska).

Grupa badawcza obejmowała 153 pacjentów z rozpoznaniem aSAH z dwóch ośrodków klinicznych: Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu (hospitalizacja w okresie 2011-2015) oraz Addenbrooke's Hospital w Cambridge (hospitalizacja w okresie 2010-2012). Analiza sygnałów została wykonana za zgodą odpowiednich Komisji Bioetycznych (Research Ethics Committee of Addenbrooke's Hospital (Protocol 29 LREC: 97/291) wraz ze zgodą na badania retrospektywne (REC 23/YH/0085) oraz Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (KB-620/2020)). Głównym kryterium włączenia pacjenta do analizy była dostępność wysokoczęstotliwościowych (min. 100 Hz) sygnałów ciśnienia tętniczego krwi (ABP) w przeciągu pierwszych 24 h po przyjęciu do szpitala oraz pełna informacja na temat podawanych leków. Z powodu chorób współistniejących, rozpoczęcia zapisu sygnałów w późniejszym okresie lub słabej jakości sygnałów z analizy wykluczono 45 pacjentów, przyjmując do grupy analizowanej w badaniu 108 pacjentów. Analizie podlegał pojedynczy, najwcześniejszy zapis u danego pacjenta. Sygnały rejestrowano za pomocą oprogramowania ICM+. BRS wyznaczono metodą opóźnionej korelacji wzajemnej (określaną również jako xBRS), opisaną w sekcji 4.4.2 niniejszego dokumentu.



Rysunek 18 Krzywa ROC w A) grupie pacjentów nieleczonych beta-blokerami i/lub noradrenalina B) całą badaną grupą. Opracowano na podstawie [H4] (Uryga, Czosnyka, et al., 2025).

wartość HR (OR 0,93, 95% CI [0,87–0,99]) była związana z niekorzystnym wynikiem, tj. jednostkowe zwiększenie średniego HR obniżało szansę na korzystny wynik o 7%.

Cała badana grupa obejmowała 108 pacjentów (w tym 73 pacjentów (68%) z korzystnym wynikiem leczenia w skali GOS. Pacjenci z korzystnym wynikiem mieli istotnie wyższą wartość BRS ($11,1 \pm 10,5$ ms/mmHg) oraz niższą wartość HR ($69,7 \pm 16,1$ uderzeń/min) niż pacjenci z niekorzystnym wynikiem leczenia ($6,0 \pm 7,8$ ms/mmHg, $p = 0,005$ oraz $77,3 \pm 27,9$ uderzeń/min, $p = 0,019$). Najlepszy wieloczynnikowy model regresji logistycznej dla korzystnego wyniku leczenia uwzględniający GCS i BRS ($\chi^2=32,27$; $p<0,001$) wykazał istotny związek tych parametrów z korzystnym wynikiem leczenia. Dokładność modelu, mierzona wartością AUC, wyniosła 0,84, co wskazuje na dużą moc dyskryminacyjną (Rys. 18B). Wyższa wartość GCS (OR 1,32, 95% CI [1,16–1,51]) była związana ze zwiększoną szansą korzystnego wyniku, co oznacza, że każdy wzrost o jeden punkt w skali GCS zwiększał to prawdopodobieństwo o 32%. Podobnie, wyższe wartości BRS (OR 1,10, 95% CI [1,01–1,20]) były związane z korzystnym wynikiem, wskazując, że jednostkowy wzrost średniego BRS zwiększał szansę korzystnego wyniku o 10%.

Grupa pacjentów u których nie stosowano noradrenaliny i/lub beta-blokerów obejmowała 68 pacjentów (w tym 54 pacjentów (79%) z korzystnym wynikiem leczenia w pięciopunktowej skali Glasgow Outcome Scale (GOS 4-5)). W tej grupie pacjenci z korzystnym wynikiem leczenia mieli wyższą wartość BRS ($11,9 \pm 11,2$ ms/mmHg) oraz niższą wartość HR ($68,1 \pm 17,3$ uderzeń/min) w porównaniu z pacjentami z niekorzystnym wynikiem leczenia ($5,7 \pm 9,9$ ms/mmHg, $p = 0,009$ oraz $79,4 \pm 16,6$ uderzeń/min, $p = 0,007$). Najlepszy wieloczynnikowy model regresji logistycznej, stosujący metodę eliminacji wstecznej, dla korzystnego wyniku leczenia ($\chi^2 = 22,89$, $p < 0,001$), obejmujący GCS i HR wykazywał ogólną dokładność modelu, mierzona wartością pola pod krzywą ROC (AUC) równą 0,88, co wskazuje na wysoką moc dyskryminacyjną (Rys. 18A). Wyższa punktacja GCS (OR 1,38, 95% CI [1,12–1,69]) była związana ze zwiększoną szansą korzystnego wyniku, tj. każdy dodatkowy punkt w skali GCS zwiększał szansę na korzystny wynik o 38%. Z kolei wyższa

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki badań pozwoliły na potwierdzenie sformułowanej uprzednio hipotezy badawczej: Model matematyczny opisujący związek pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a wynikami leczenia u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka zmienia się w zależności od uwzględniania w nim informacji o lekach oddziałujących na baroreceptory, w tym beta-blokerach i noradrenalinie.
- Wartości BRS, estymowane na podstawie wczesnych zapisów sygnałów ABP, były związane z krótkoterminowym wynikiem leczenia pacjentów z aSAH, niezależnie od stosowania beta-blokerów i/lub noradrenaliny.
- U pacjentów u których nie stosowano beta-blokerów i/lub noradrenaliny jedynie HR pozostawał predyktorem w wieloczynnikowym modelu korzystnych wyników leczenia, podczas gdy w całej badanej grupie BRS pozostawał istotnie związany z wynikiem leczenia.
- Barorefleks, który działa na zasadzie pętli sprzężenia zwrotnego, odzwierciedlając wzmocnienie w pętli kontrolnej zmian ciśnienia krwi w stosunku do zmian częstości akcji serca, może integrować więcej informacji niż sam HR.
- W przeprowadzonym przeze mnie badaniu BRS i HR, jako niezależne predyktory, były umiarkowanie związane z wynikiem leczenia w porównaniu do skali GCS. Niemniej jednak ich uwzględnienie w modelu wieloczynnikowym znacząco zwiększyło jego zdolność do prognozowania wyniku leczenia.
- Włączenie zmiennych związanych z regulacją autonomiczną układu sercowo-naczyniowego, wraz ze standardowymi parametrami monitorowania, może stanowić kompleksowe narzędzie do wczesnego wykrywania pogorszenia stanu klinicznego w warunkach intensywnej opieki pacjentów z aSAH.
- Wyniki badań nad BRS i HR po aSAH nie tylko pogłębiają wiedzę kliniczną, ale także mają bezpośrednie zastosowanie w Inżynierii Biomedycznej, zwłaszcza w obszarach monitorowania pacjenta, systemach wspomagania decyzji, personalizacji terapii oraz rozwoju inteligentnych urządzeń medycznych. Uwzględnienie wpływu beta-blokerów i noradrenaliny na BRS i HR pozwala na rozwój modeli uwzględniających farmakologiczną modulację autonomicznego układu nerwowego, co może wspomagać personalizację terapii w systemach medycyny precyzyjnej oraz stać się podstawą do tworzenia zaawansowanego oprogramowania do analizy danych pacjentów w czasie rzeczywistym.

4.6.3. Zmiana aktywności autonomicznego układu nerwowego w czasie epizodów spadków utlenowania regionalnego mózgu u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka [H8]

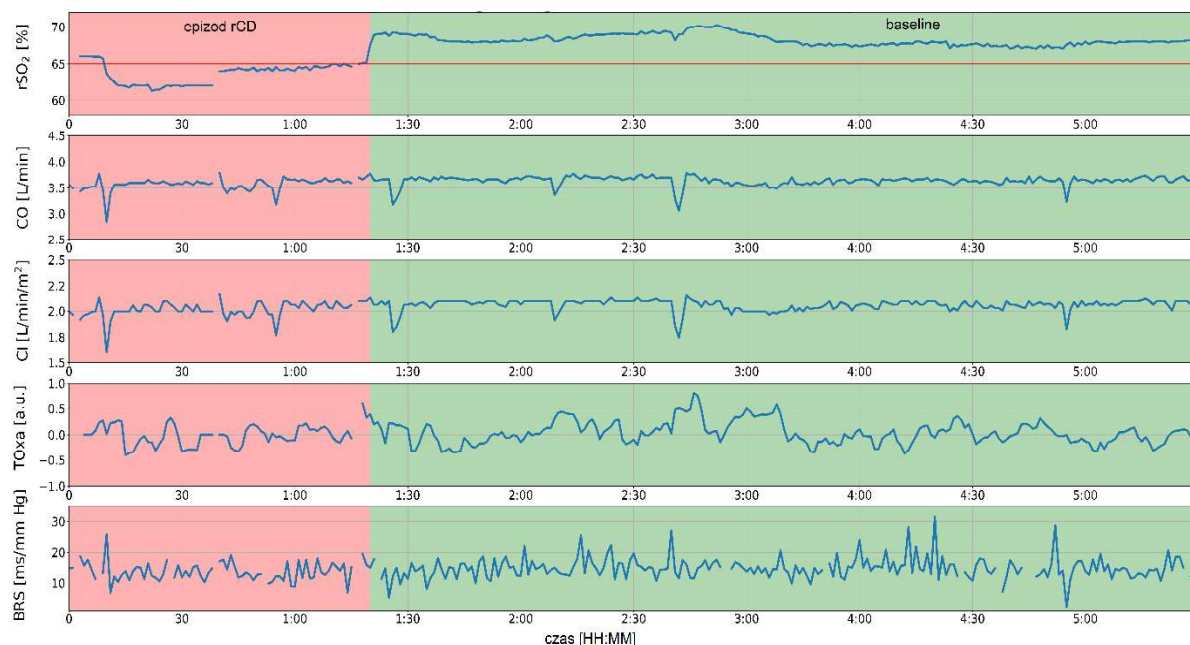
Omówienie artykułu [H8] A. Uryga, N. Nasr, M. Kasproicz, J. Woźniak, W. Goździk, M. Burzyńska. Changes in autonomic nervous system during cerebral desaturation episodes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2022, vol. 239, art. 102968, s. 1-10

Pomimo, że rola układu współczulnego w aSAH jest przedmiotem badań, znaczenie zmian w aktywności autonomicznego układu nerwowego dla patofizjologii aSAH pozostaje niejasna, między innymi ze względu na złożone interakcje między układem współczulnym a SAH, obejmujące liczne czynniki regulacyjne. Wcześniejsze badania sugerują, że nadaktywność układu współczulnego po krwotoku spowodowana jest dysfunkcją części centralnej sieci autonomicznej (obejmującej podwzgórze, ciało migdałowate, korę wyspy oraz pień mózgu) (E. Benarroch, 1993). Ponieważ podwzgórze znajduje się w sąsiedztwie przestrzeni podpajęczynówkowej oraz dużych zbiorników podpajęczynówkowych, w tym zbiornika międzykonarowego i skrzyżowania wzrokowego, może być szczególnie podatne na uszkodzenia w przebiegu aSAH (Lee & Jang, 2021). Postuluje się, że niedokrwienie i/lub zawał tylnej części podwzgórza stanowi główny czynnik wyzwalający aktywację współczulną (Macmillan et al., 2002). Badanie obejmujące pacjentów z SAH wykazało, że u części z nich występowały zmiany w podwzgórzu z histologicznymi dowodami niedokrwienia, mikrowylewów, masywnego krwotoku lub połączenia niedokrwienia z krwotokiem (Crompton, 1963). Pęknięty tętniak może wpływać na dysfunkcję autonomiczną, co wspiera teorię uszkodzenia podwzgórza jako przyczyny dysfunkcji sercowej w wyniku bezpośredniego urazu lub uszkodzenia naczyń perforujących podwzgórze (Horie et al., 2014).

Dodatkowo, jednym z kluczowych problemów po aSAH jest nierównowaga pojawiająca się pomiędzy zapotrzebowaniem mózgu na tlen a jego dostarczaniem. U chorych pojawiają się epizody regionalnej desaturacji mózgowej, czyli stosunkowo długie okresy niskiego poziomu regionalnego utlenowania tkanki mózgu (ang. *regional oxygen saturation*, rSO₂) mierzone przy użyciu spektroskopii w bliskiej podczerwieni (ang. *near infrared spectroscopy*, NIRS). W naszej wcześniejszej pracy wykazaliśmy, że całkowita długość pojawiających się epizodów niedokrwiennych jest związana z ciężkością krwotoku i może rzutować na późniejsze wyniki leczenia w tej grupie pacjentów (Burzyńska et al., 2020). Regionalne utlenowanie mózgu może zostać obniżone w skutek bezpośredniego działania neurotoksycznego krwi z przestrzeni podpajęczynówkowej oraz wskutek wzrostu aktywności receptorów kaspazo-zależnych i kaspazo-niezależnych (S. Chen et al., 2014). Ponadto, niewystarczające utlenowanie mózgu może być wynikiem urazu niedokrwienno, urazu reperfuzyjnego lub obniżonego lokalnego metabolizmu, które to zjawiska obserwowane są w ostrej fazie po aSAH (Reis et al., 2017). Jednakże związek pomiędzy okresami niskiego utlenowania regionalnego mózgu a autoregulacją mózgową i aktywnością autonomicznego układu nerwowego nie został do tej pory zbadany i opisany.

Głównym celem zaproponowanych przeze mnie badań była analiza wpływu epizodów regionalnej desaturacji mózgu, występujących w ciągu pierwszych dni po aSAH, na aktywność autonomicznego układu nerwowego i hemodynamikę systemową. W niniejszej pracy oceniłam wpływ epizodów regionalnej desaturacji mózgu na wartości BRS, rzutu serca, wskaźnika sercowego oraz autoregulację mózgową. Badania przeprowadzono we współpracy z jednym ośrodkiem zagranicznym: Department of Neurology, Toulouse University Hospital, Toulouse, Francja (prof. Nathalie Nasr) i jednym ośrodkiem krajowym: Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Klinika Neurochirurgii Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (dr n.med. Małgorzata Burzyńska, prof n.med. Waldemar Goździk, dr n.med. Jowita Woźniak). Grupa badawcza obejmowała 96 pacjentów z rozpoznanym aSAH, hospitalizowanych w latach 2014-2017 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Analiza sygnałów i danych biomedycznych wykonana została z zachowaniem zasad anonimizacji oraz za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (KB-620/2020). Głównym kryterium włączenia pacjenta do analizy była dostępność wysokoczęstotliwościowych sygnałów ABP i rSO_2 w przeciągu pierwszych pięciu dni po aSAH. Z powodu chorób współistniejących lub rozpoczęcia zapisu sygnałów w okresie późniejszym niż wymagany, z analizy wykluczono 60 pacjentów, przyjmując do grupy analizowanej w badaniu 36 pacjentów z rozpoznanym aSAH. Wartość BRS została wyznaczona w sposób opisany we wcześniejszych rozdziałach niniejszego referatu. Wartości sygnału rSO_2 były mierzone w sposób nieinwazyjny za pomocą monitora NIRS. Rzut serca (CO) i wskaźnik sercowy (CI) monitorowano za pomocą systemu FloTrack® lub systemu EV1000. Autoregulację mózgową oceniano na podstawie autoregulacyjnego indeksu utlenowania mózgowego (TOxa), będącym korelacją Pearsona wyznaczoną w ruchomym oknie o długości 5 min z przesunięciem 10-sek. pomiędzy sygnałami ABP oraz rSO_2 .

Epizod regionalnej desaturacji mózgowej (ang. *regional cerebral desaturation episode*, rCD) był identyfikowany zgodnie z własną, zaproponowaną definicją w 30-min ruchomym oknie, aktualizowanym co 5 minut, aby wykryć okresy, w których rSO_2 było niższe niż 65% przez co najmniej 80% czasu trwania danego okna. Propozycja takiego sformułowania rCD wynikała z poprzednich prac dotyczących regionalnego utlenowania mózgu (Battisti-Charbonney et al., 2011; Burzyńska et al., 2020; Chakravarti et al., 2009), zawiera jednak korektę na charakterystykę spadków obserwowanych w analizowanej grupie oraz z konieczności dodania korekty na długość czasu trwania epizodu, tak aby unikać uwzględniania relatywnie krótkich zmian. Średnie wartości analizowanych parametrów obliczano w dwóch okresach: w każdym oknie spełniającym kryteria rCD i wartości te oznaczono jako „wartość podczas rCD” oraz w pozostałych oknach czasowych, oznaczanych jako „wartość podstawowa”. Jeśli u pacjenta nie występowały epizody rCD, cały czas monitorowania był klasyfikowany jako podstawowy. Epizody rCD analizowano osobno dla strony ipsilateralnej i kontrlateralnej (tj. strony mózgu po której pękł tętniak lub strony wystąpienia skurczu naczyniowego i strony przeciwnej). Przykład wyznaczonych parametrów wraz z zaznaczeniem wartości podczas rCD oraz podstawowych przedstawiono na Rys. 19.

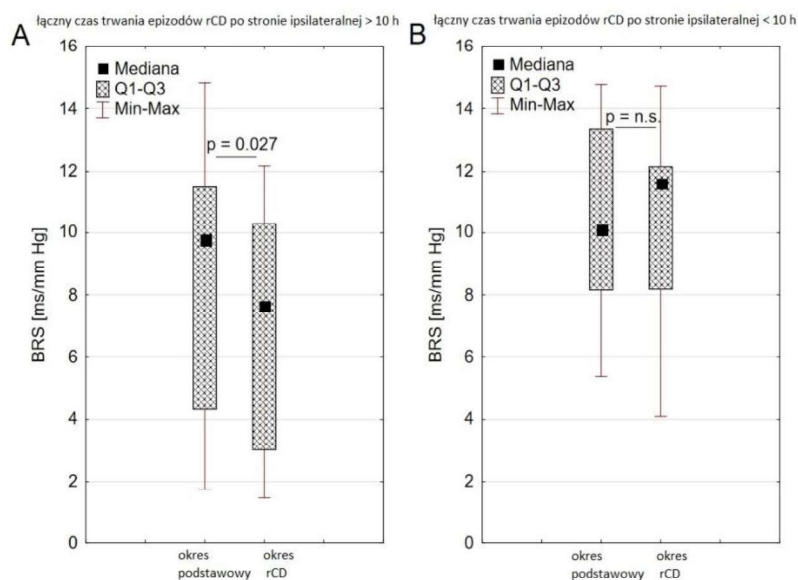


Rysunek 19 Epizod regionalnej desaturacji mózgowej (rCD) był obliczany w 30-min ruchomym oknie, aktualizowanym co 5 minut, w celu wykrycia okresów, w których rSO_2 było niższe niż 65% przez co najmniej 80% czasu trwania okna. Średnie wartości parametrów fizjologicznych i autoregulacji mózgowej obliczano podczas rCD oraz w warunkach wyjściowych (baseline): rSO_2 , regionalna oksigenacja mózgowa, TOxa, wskaźnik utlenowania tkankowego autoregulacji mózgowej, BRS, czułość baroreceptorów tętniczych, CO, rzut serca, CI, indeks sercowy. Opracowano na podstawie [H8] (Uryga, Nasr, Kasprowicz, Woźniak, et al., 2022).

Epizody rCD zidentyfikowano u 24 pacjentów (67% grupy), w tym u 14 pacjentów (39% grupy) wystąpiły po obu stronach oraz u 17 pacjentów (47% grupy) po stronie ipsilateralnej. Na podstawie dystrybucji czasu trwania rCD w całej badanej grupie skategoryzowano ich długość jako: krótkie, tj. trwające łącznie u danego pacjenta mniej niż 10 godzin oraz długie, tj. trwające łącznie u danego pacjenta więcej niż 10 godzin. Stwierdzono osłabioną autoregulację mózgową w czasie okresu podstawowego zarówno u pacjentów z epizodami rCD jak i w grupie bez epizodów. W okresie podstawowym nie zaobserwowano różnic w wartościach CO, CI oraz BRS pomiędzy grupą u której wystąpiły epizody rCD jak i w grupie bez epizodów.

W grupie pacjentów z długim czasem trwania epizodów rCD po stronie ipsilateralnej, wartość BRS uległa istotnemu zmniejszeniu podczas rCD (7,63 (3,01–10,30) ms/mmHg) w porównaniu z wartościami w okresie podstawowym (9,79 (4,31–11,49) ms/mmHg); $p=0,027$, z dużym efektem siły $r = 0,65$ (Rys. 20A). Dodatkowo w czasie wystąpienia epizodów rCD zaobserwowano poprawę działania autoregulacji mózgowej na podstawie indeksu TOxa (0,23 (0,20–0,25)) w porównaniu z wartościami w okresie podstawowym (0,25 (0,22–0,26)); $p = 0,017$, z dużym efektem siły $r = 0,53$. Dla epizodów rCD po stronie kontrlateralnej nie stwierdzono znaczących różnic w BRS oraz autoregulacji mózgowej w okresie wystąpienia epizodów w porównaniu do okresu podstawowego.

Dodatkowo w grupie pacjentów z krótkim czasem trwania epizodów rCD nie stwierdzono różnic w BRS, autoregulacji mózgowej oraz w parametrach hemodynamiki systemowej w okresie wystąpienia epizodów w porównaniu do okresu podstawowego, niezależnie od analizowanej strony (Rys. 20B).



Rysunek 20 Wartości czułości baroreceptorów tętniczych (BRS) w okresie podstawowym oraz w okresie wystąpienia epizodów desaturacji mózgowej (rCD) w grupie pacjentów A) z długim czasem trwania (> 10h) epizodów po stronie ipsilateralnej B) z krótkim czasem trwania epizodów (< 10h) po stronie ipsilateralnej. Opracowano na podstawie [H8] (Uryga, Nasr, Kasprzowicz, Woźniak, et al., 2022).

U pacjentów z rozległym krwotokiem podpajęczynówkowym (ocena w pięciopunktowej skali neurochirurgicznej Hunt-Hessa 4-5) wartość BRS była znacząco niższa w czasie trwania epizodów rCD po stronie kontrlateralnej (5,43 (4,04-7,98) ms/mm Hg) niż u pacjentów z umiarkowanym krwotokiem (11,67 (9,73-14,29) ms/mm Hg); $p = 0.019$ z siłą efektu $r = 0.40$. Natomiast stopień rozległości krwotoku nie wpływał znacząco na autoregulację mózgową, wartości CO oraz CI.

W ostatnim etapie analizy oceniano związek pomiędzy wczesnymi wynikami leczenia, ocenianymi w skali Glasgow Outcome Scale (GOS, 1-3 niekorzystne; 4-5 korzystne) a epizodami rCD. Analiza przeprowadzona w całej grupie badanych chorych nie wykazała istotnych różnic w poziomie rSO_2 po stronie ipsilateralnej u pacjentów z korzystnym wynikiem leczenia w stosunku do pacjentów z niekorzystnym wynikiem leczenia. W grupie pacjentów z epizodami rCD po stronie ipsilateralnej, u których stwierdzono później niekorzystne wyniki leczenia, zaobserwowano obniżony poziom rSO_2 i CO w stosunku do pacjentów z dobrym wynikiem leczenia (odpowiednio: $p=0,028$ oraz $p = 0,033$). Wykonano również analizę w celu oznaczenia krytycznych wartości uzyskiwanych w czasie epizodów rCD, które mogłyby posłużyć jako punkt odcięcia dla ryzyka niekorzystnych wyników leczenia. Oznaczono wartości $rSO_2 < 62\%$ ($p=0,002$, $AUC=0,83$) oraz $CO < 5.47$ L/min ($p < 0,001$, $AUC = 0,91$) podczas epizodu rCD po stronie ipsilateralnej oraz $CI < 2,91$ L/min/m² ($p = 0,001$, $AUC = 0,84$) podczas epizodu rCD po stronie kontrlateralnej.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki badań pozwoliły na potwierdzenie sformułowanej uprzednio hipotezy badawczej: Epizody spadku utlenowania mózgu wpływają na aktywność autonomicznego układu nerwowego, powodując jej zaburzenia.
- Zaobserwowano w niniejszym badaniu, że u pacjentów z długim łącznym czasem trwania epizodów rCD po stronie ipsilateralnej występuje istotny spadek BRS w porównaniu z wartościami podstawowymi (obserwowanymi w czasie prawidłowego utlenowania mózgu) w ciągu pierwszych pięciu dni po aSAH. Ponadto stwierdzono, że u pacjentów z ciężkim przebiegiem aSAH wartości BRS podczas epizodów rCD po stronie kontrlateralnej były istotnie niższe w porównaniu z pacjentami z umiarkowanym/lekkim aSAH.
- Zaburzenie ze strony autoregulacji mózgowej było obserwowane zarówno w grupie z epizodami rCD, jak i bez epizodów rCD, jednakże autoregulacja nieznacznie poprawiała się podczas epizodów rCD. Pomimo, że występowanie epizodów rCD w ciągu pierwszych pięciu dni po aSAH nie miało wpływu na wynik funkcjonalny przy wypisie, stwierdzono, że niskie wartości rSO₂, CO i CI podczas epizodów rCD były związane z niekorzystnym wynikiem leczenia aSAH.
- Uzyskane przeze mnie wyniki potwierdzają konieczność ciągłego multimodalnego monitorowania sygnałów rSO₂ i estymacji parametrów autoregulacji mózgowej oraz autonomicznego układu nerwowego.
- Wyniki wskazują na przydatność automatycznego wykrywania epizodów rCD w czasie rzeczywistym. Ich analiza może pozwolić na wczesne ostrzeganie personelu medycznego o zbliżającym się kryzysie u pacjenta. Otwiera to również drogę do tworzenia spersonalizowanych protokołów leczenia, powstałych na podstawie obserwowanych wartości parametrów multimodalnego monitorowania, tak aby uwzględnić indywidualny próg akceptacji pacjenta na epizody niedotlenienia mózgu.
- Zaproponowana definicja rCD z dodatkowym kryterium czasu trwania obniżonej saturacji może być punktem wyjścia do standaryzacji metod detekcji epizodów rCD. Otwiera to możliwość rozwoju algorytmów detekcji o wysokiej czułości, które eliminują krótkotrwałe artefakty i skupiają się na zmianach klinicznie istotnych. Dodatkowo wyniki potwierdzają przydatność metody NIRS w praktyce klinicznej i podkreślają rolę nieinwazyjnych technik monitorowania.
- Uzyskane wyniki badań sugerują, że obserwacja dynamiki epizodów rCD i zmian w BRS może posłużyć jako model do badań nad mechanizmami interakcji między układem autonomicznym a autoregulacją mózgową. W dalszej perspektywie przyczynić się może do opracowania modeli (w tym symulacyjnych), które pomogą przewidywać skutki zaburzeń perfuzji i niedotlenienia w mózgu.

4.6.4 Zależność między występowaniem skurczu naczyń mózgowych a autoregulacją mózgową i aktywnością autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym [H9]

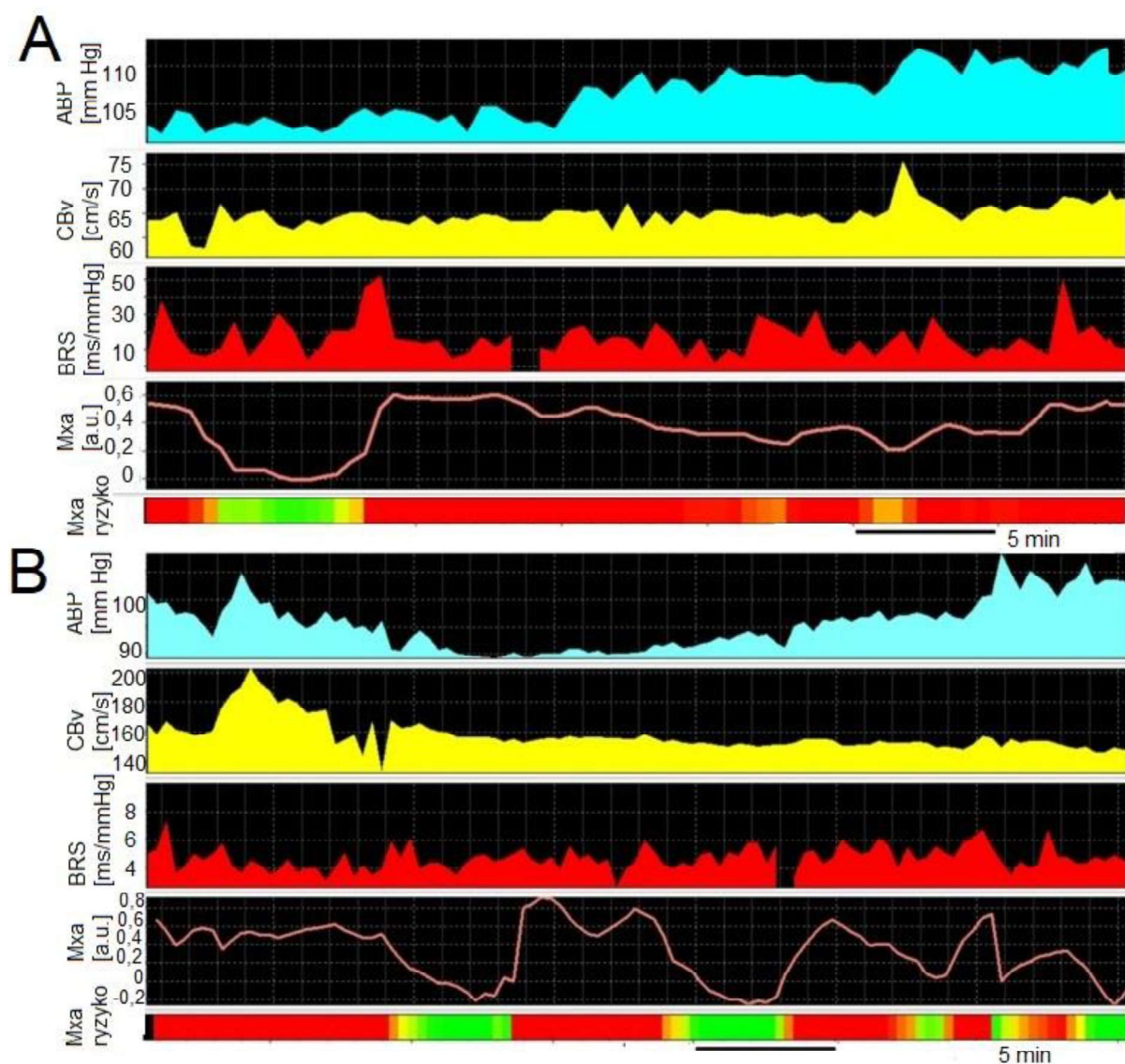
Omówienie artykułu [H9] A. Uryga, N. Nasr, M. Kasprzewicz, K.P. Budohoski, M. Sykora, P. Smielewski, M. Burzyńska, M. Czosnyka. Relationship between baroreflex and cerebral autoregulation in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Frontiers in Neurology*. 2022, vol.12, art. 740338, s.1-11

Układ współczulny odgrywa ważną rolę w regulacji układu sercowo-naczyniowego i jest ściśle powiązany z naczyniami mózgowymi, przepływem mózgowym oraz autoregulacją mózgową. Wczesniejsze badania wskazują, że nieprawidłowa reakcja naczyń mózgowych na katecholaminy oraz ich podwyższony poziom może przyczyniać się do rozwoju skurczu naczyń mózgowych (Dilraj et al., 1992; Lobato et al., 1980; Naredi et al., 2000). Jednakże w tym miejscu należy wskazać, że patofizjologia skurczu naczyń mózgowych jest złożona i obejmuje wpływ wielu substancji wazoaktywnych, takich jak tlenek azotu, oksyhemoglobina czy endotelina (Cosentino & Katuś, 1994). Ponadto skurcz naczyń mózgowych i skutek niego niedokrwienie mózgu mogą nasilać aktywację współczulną poprzez upośledzoną autoregulację mózgową oraz aktywację szlaków neurozapalnych (Hasegawa et al., 2022). Stan zapalny tkanki nerwowej (tzw. neurozapalenie) indukowane przez katecholaminy odgrywa istotną rolę w patologich wtórnych mózgu (Ogura et al., 2012). Wykazano, że prozapalne cytokiny w surowicy zwiększają aktywność współczulnych nerwów mózgowych (Wei et al., 2015). Upośledzona autoregulacja mózgową może odgrywać istotną rolę w występowaniu opóźnionych deficytów niedokrwienych u pacjentów, u których w wyniku aSAH doszło do rozwoju skurczu naczyniowego (Budohoski et al., 2012). Autoregulacja mózgową jest często upośledzona po aSAH, nawet bez wystąpienia widocznych zmian prędkości przepływu krwi w dużych tętnicach mózgowych (Jaeger et al., 2012). Badania wskazują na zaburzoną autoregulację mózgową u pacjentów z aSAH ze skurczem naczyń w porównaniu z wartościami ocenianymi przed wystąpieniem skurczu (Czosnyka et al., 2003; Soehle et al., 2004). Wykazano również, że u większości pacjentów ze skurczem dużych tętnic mózgowych występuje upośledzenie autoregulacji mózgową z powodu niskiego ciśnienia perfuzyjnego dystalnie od dużych tętnic oraz maksymalnego rozszerzenia naczyń obwodowych w odpowiedzi na ten stan (Yundt et al., 1998).

Kompensacyjna interakcja pomiędzy BRS a autoregulacją mózgową zapewnia stabilną perfuzję mózgu. Niewydolność obu tych systemów była wcześniej opisywana m.in. w przypadkach omdleń (Faes et al., 2013). W jednym z wcześniejszych badań u zdrowych, młodych osób wykazano kompensacyjną interakcję pomiędzy mechanizmami regulacji ciśnienia tętniczego i ciśnienia perfuzji mózgową. Badania te pokazały, że upośledzona autoregulacja mózgową była równoważona przez sprawniejsze działanie baroreceptorów i odwrotnie (Nasr et al., 2014; Tzeng et al., 2010). To samo zjawisko zaobserwowano u pacjentów ze zwichnięciem lub zamknięciem tętnic w przebiegu miażdżycy (Nasr et al., 2014).

Pionierskim spojrzeniem na współzależność autoregulacji mózgowej i regulacji realizowanej za pomocą impulsacji z baroreceptorów tętniczych jest wyjaśnienie zależności z perspektywy teorii systemów dynamicznych. Regulacja mózgowego przepływu krwi odbywa się zarówno przez kontrolę ciśnienia tętniczego za pomocą odruchu z baroreceptorów, jak i przez autoregulację mózgową, działającą poprzez zmiany oporu naczyniowego w mózgu. Jednak relacja pomiędzy tymi dwoma mechanizmami homeostatycznymi nadal nie jest w pełni poznana. Zamiast interpretacji skupiającej się na końcowym efekcie działania tych mechanizmów (tzw. *'finalistic view'*), w literaturze przeważa podejście mechanistyczne (tzw. *'mechanistic view'*). Tłumaczy ono odwrotną korelację/odwrotny związek poprzez powiązanie lepszej autoregulacji mózgowej ze zwiększonym napięciem wazomotorycznym naczyń mózgowych, wynikającym ze wzmożonej aktywności współczulnej, towarzyszącej obniżonej BRS. Jednak *'finalistic view'* nie może zostać wykluczone, jako opierające się na teorii złożoności układów fizjologicznych, zgodnie z którą struktura organizmu jest optymalnie skonfigurowana do wspierania swoich funkcji (Witter et al., 2017).

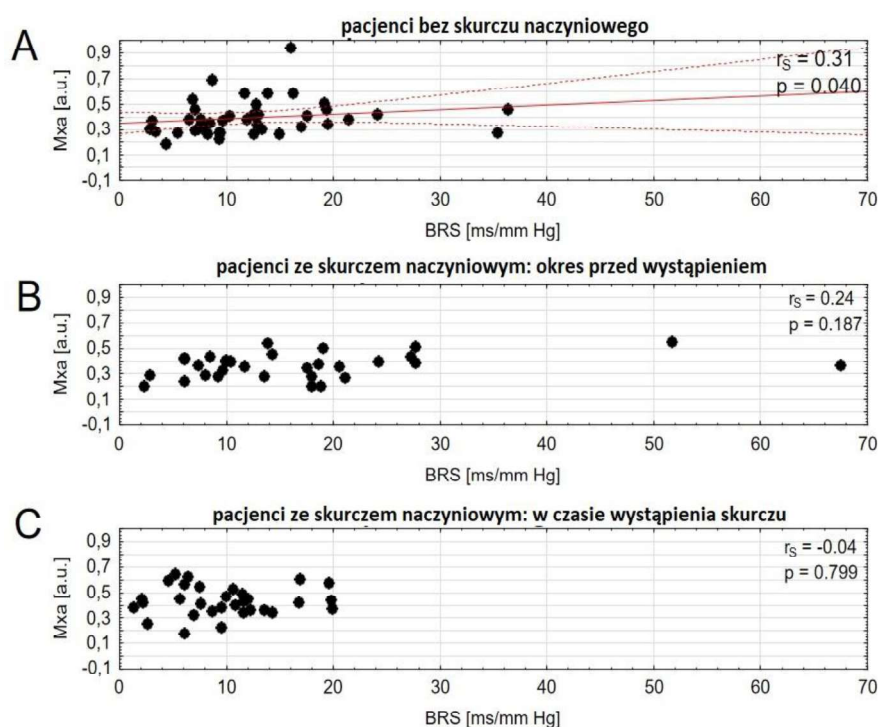
Głównym celem zaproponowanych przeze mnie badań była ocena autoregulacji mózgowej i BRS w odniesieniu do występowania skurczu naczyniowego. Postawiliśmy hipotezę, że odwrotna korelacja pomiędzy BRS a autoregulacją mózgową, wcześniej opisana w warunkach fizjologicznych oraz w przewlekłych chorobach, może zanikać u pacjentów z aSAH, a w szczególności u pacjentów ze skurczem naczyniowym. Drugim celem badania była analiza zmian wartości BRS w kolejnych dniach po aSAH. Badania przeprowadzono we współpracy z ośrodkami zagranicznymi: Brain Physics Laboratory, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Wielka Brytania (prof. Marek Czosnyka, dr n.med. Karol Budohoski, prof. Peter Smielewski) oraz Department of Neurology, Toulouse University Hospital, Toulouse, Francja (prof. Nathalie Nasr) i ośrodkiem krajowym: Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (dr n.med. Małgorzata Burzyńska). Grupa badawcza obejmowała 97 pacjentów z rozpoznaniem aSAH hospitalizowanych w latach 2010-2012 w Addenbrooke's Hospital (Cambridge, Wielka Brytania). Analiza sygnałów i danych biomedycznych wykonana została za zgodą odpowiedniej Komisji Bioetycznej (Research Ethics Committee of Addenbrooke's Hospital; Protocol 29 LREC: 97/291). Po zastosowaniu kryteriów wyłączenia, obejmujących m.in. zbyt długi okres czasu od urazu do wykonania pomiaru przezczaszkowej ultrasonografii Dopplerowskiej lub niezadowalającej jakości sygnałów do końcowej analizy zakwalifikowano 73 pacjentów z aSAH. ABP monitorowano inwazyjnie w sposób ciągły. Prędkość przepływu krwi mózgowej (CBv) monitorowano bilateralnie przy użyciu przezczaszkowej ultrasonografii Dopplerowskiej w tętnicy środkowej mózgu. Sygnały rejestrowano z częstotliwością 200 Hz. BRS wyznaczono zgodnie z metodologią opisaną w punkcie 4.6.2. Indeks autoregulacji mózgowej Mxa wyznaczono w ruchomym oknie 5-min z przesunięciem 10-s jako indeks korelacji pomiędzy ABP a CBv. Przykład sygnałów i parametrów pochodnych u pacjenta ze skurczem i bez skurczu naczyń mózgowych pokazano na Rys. 21.



Rysunek 21 Przykład multimodalnego monitorowania u A) 45-letniego mężczyzny bez skurczu naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka w tętnicy tylnej mózgu. Wysokie wartości indeksu autoregulacyjnego Mxa (pogorszona autoregulacja mózgowa) są przeciwstawione prawidłowym, wysokim wartościom czułości baroreceptorów tętniczych (BRS); B) 67-letnia kobieta ze skurczem naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka w tętnicy łączącej przedniej. Wysokie wartości Mxa (zaburzona autoregulacja mózgowa) występują równocześnie z niskim BRS. Dolny panel oznaczony jako 'Mxa ryzyko' oznacza wartości Mxa > 0.3 (czerwony obszar) powiązane z pogorszoną autoregulacją mózgową. Wartości sygnałów i pochodnych parametrów estymowano z uśrednieniem 10-sek. Opracowano na podstawie [H9](Uryga, Nasr, Kasprowicz, Budohoski, et al., 2022).

Nie stwierdzono istotnych różnic w BRS pomiędzy pacjentami bez skurczu naczyń mózgowych a pacjentami ze skurczem, ani w okresie przed wystąpieniem skurczu naczyniowego, ani w jego trakcie. U pacjentów ze skurczem wartości BRS były znacznie obniżone podczas skurczu naczyniowego w porównaniu z okresem przed skurczem: 9,53 (5,95–12,20) ms/mmHg vs. 13,73 (8,41–20,50) ms/mmHg; $p < 0,001$. Autoregulacja mózgowa była upośledzona u 74% pacjentów bez skurczu naczyń mózgowych.

W grupie ze skurczem naczyń mózgowych autoregulacja mózgowa była istotnie gorsza podczas skurczu naczyniowego w porównaniu do okresu przed jego wystąpieniem (M_{xa} : 0,43 (0,36–0,52) vs. 0,37 (0,28–0,42); $p = 0,002$). Co więcej, w grupie pacjentów ze skurczem odsetek pacjentów z upośledzoną autoregulacją mózgową wzrósł z 68% przed skurczem do prawie 90% w trakcie jego trwania. Zgodnie z testem McNemara, wystąpienie skurczu naczyniowego było istotnie związane z gorszą autoregulacją ($p = 0,001$).



Rysunek 22 Zależność pomiędzy BRS a autoregulacją mózgową A) u pacjentów bez skurczu naczyniowego, B) ze skurczem przed jego wystąpieniem i C) po skurczu.

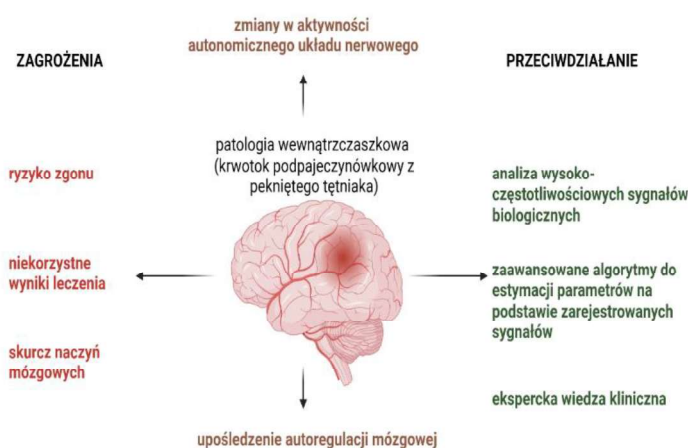
Stwierdzono istotną i umiarkowaną korelację pomiędzy M_{xa} a BRS u pacjentów bez skurczu naczyniowego: $r_s = 0,31$, $p = 0,040$ (wyższa wartość BRS była związana z wyższym M_{xa} , tzn. gorszą autoregulacją mózgową), Rys. 22A. Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy M_{xa} a BRS w grupie ze skurczem naczyń mózgowych, ani przed wystąpieniem skurczu naczyniowego ($r_s = 0,24$, $p = 0,187$; Rys. 22B), ani w jego trakcie ($r_s = -0,04$, $p = 0,799$; Rys. 22C). Nie stwierdzono zależności pomiędzy upośledzeniem autoregulacji mózgowej, wartością BRS a wystąpieniem opóźnionej strefy niedokrwiennej. U pacjentów ze skurczem naczyń mózgowych analiza regresji liniowej wielorakiej wykazała istotny wzrost wartości ABP, tętna oraz CBv w dniach następujących po aSAH, odpowiednio: ABP: $R_p = 0,31$; $p < 0,001$; HR: $R_p = 0,46$; $p < 0,001$; CBv: $R_p = 0,29$; $p < 0,001$. Ponadto u pacjentów ze skurczem stwierdzono umiarkowany spadek wartości BRS w dniach po aSAH: $R_p = -0,42$; $p < 0,001$, natomiast zjawiska tego nie obserwowano u pacjentów bez skurczu naczyń mózgowych.

Podsumowanie wraz z krótką dyskusją uzyskanych wyników oraz ich wpływ na dyscyplinę Inżynieria Biomedyczna przedstawia się następująco:

- Uzyskane wyniki badań pozwoliły na potwierdzenie sformułowanej uprzednio hipotezy badawczej: Ocena zmian w relacji pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a autoregulacją mózgową dostarcza informacji prognostycznych w kontekście ryzyka rozwoju skurczu naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym.
- Wykazano, że odwrotna korelacja pomiędzy BRS a autoregulacją mózgową zanika u pacjentów z aSAH i współistniejącym skurczem naczyń mózgowym, zarówno w trakcie trwania skurczu jak i w okresie go poprzedzającym. U tych pacjentów wartości BRS były znacznie obniżone podczas skurczu naczyniowego w porównaniu z okresem przed jego wystąpieniem. Zjawisko to może być efektem zmian spowodowanych modyfikacją napięcia wazomotorycznego, będącego efektem degradacji hemoglobiny po aSAH.
- U pacjentów bez skurczu naczyniowego wykazano istotną, umiarkowaną korelację pomiędzy BRS a autoregulacją mózgową, przy czym niższe wartości BRS były związane z lepszą autoregulacją mózgową.
- Analiza regresji liniowej wielorakiej wykazała istotny związek pomiędzy spadkiem BRS a liczbą dni, jakie upłynęły od aSAH, w grupie pacjentów ze skurczem naczyń mózgowych.
- Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań potwierdzających utratę odwrotnej kompensacyjnej korelacji pomiędzy BRS a autoregulacją u pacjentów po aSAH. Kompleksowa, ciągła ocena w czasie rzeczywistym zarówno BRS, jak i autoregulacji mogłaby dostarczyć nowych informacji, przydatnych u pacjentów z aSAH czy z niewydolnością serca.
- Uzyskane wnioski mają duże znaczenie dla rozwoju Inżynierii Biomedycznej, ponieważ wskazują na potrzebę rozwijania metod i narzędzi pozwalających na monitorowanie wielu parametrów oraz jednoczasową ocenę kilku układów regulacyjnych w czasie rzeczywistym. Integracja metod analizy sygnałów (w tym podejść opartych na teorii systemów dynamicznych) z multimodalnym monitorowaniem pacjenta może w przyszłości stanowić podstawę do opracowania systemów wspomagania decyzji klinicznych, ukierunkowanych m.in. na wczesne przewidywanie wystąpienia skurczu naczyniowego.
- Badanie podkreśla również znaczenie ciągłej akwizycji i przetwarzania sygnałów biomedycznych w celu określenia indywidualnej dynamiki zmian autoregulacji mózgowej i autonomicznego układu nerwowego. W szerszej perspektywie takie podejście może pozwolić na opracowanie dynamicznych biomarkerów ryzyka opartych bezpośrednio o wysokoczęstotliwościowe sygnały.

4.7. Podsumowanie i znaczenie przedstawionych badań dla rozwoju Inżynierii Biomedycznej

Analiza dynamiki zmian aktywności autonomicznego układu nerwowego i poznanie wpływu związku pomiędzy jej aktywnością a autoregulacją mózgową jest możliwe przy zastosowaniu trzech elementów: po pierwsze, wysokoczęstotliwościowych sygnałów monitorowanych na oddziałach intensywnej terapii medycznej, które pozwalają na analizę i budowanie skutecznych modeli predykcyjnych. Po drugie, zaawansowanych algorytmów i metod matematycznych, które pozwalają wyznaczyć parametry i metryki opisujące zarejestrowane sygnały. Po trzecie, eksperckiej wiedzy, która pozwala na zinterpretowanie wyników i zaproponowanie klinicznego zastosowania (Rys. 23).



Rysunek 23 Zmiany w aktywności autonomicznego układu nerwowego oraz upośledzenie autoregulacji mózgowej wskutek wystąpienia patologii wewnątrzczaszkowej może prowadzić do zwiększonego ryzyka zgonu, niekorzystnych wyników leczenia oraz rozwinięcia się powikłań. Przeciwdziałanie tym zjawiskom i wczesne wykrywanie zagrożeń powinno obejmować analizę sygnałów biomedycznych, algorytmy obliczeniowe oraz ekspercką wiedzę kliniczną. Przygotowano w programie BioRender.

Przedstawione w niniejszym cyklu habilitacyjnym badania podejmują wszystkie trzy wymienione aspekty oraz mają istotny wpływ na Inżynierię Biomedyczną. Uzyskane wyniki potwierdzają potencjał metod nieliniowych jako komplementarnych do liniowych w analizie autonomicznego układu nerwowego oraz wskazują na przydatność kontrolowanego oddychania jako testu hemodynamicznego. Moje badania wykazują potencjał zaawansowanych modeli statystycznych w ocenie złożonych odruchów autonomicznych. Wspierają również rozwój algorytmów dla mobilnych systemów monitorowania, gdzie dobór długości sygnału ma kluczowe znaczenie. Zaproponowałam trzy nowe sposoby opisu interakcji pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową: wykorzystanie metody WTLCC, wykorzystanie zmienności korelacji w ruchomym oknie, m.in. dzięki zastosowaniu oceny przejścia przez zero oraz metody analizy wzorców. Proponowane podejścia pozwalają na uchwycenie dynamiki procesów fizjologicznych, identyfikację nowych cech i opracowanie modeli prognostycznych. Wykazana w niniejszym cyklu habilitacyjnym integracja danych i sygnałów biomedycznych z ich zaawansowaną analizą otwiera nowe perspektywy, m.in. w terapii pacjentów z patologiami wewnątrzczaszkowymi i chorobami układu krążenia.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

W ramach prowadzonej działalności naukowej podejmuję istotną aktywność naukową w zagranicznych instytucjach naukowych. Poniżej przedstawiono zestawienie ośrodków zagranicznych i krajowych, z którymi współpracowałam w ramach pracy badawczej, czego rezultatem są opublikowane artykuły naukowe, doniesienia konferencyjne i wizyty konsultacyjne.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora :

JEDNOSTKI ZAGRANICZNE

a) **Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK**

Czas współpracy: 2020 – obecnie

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. Marek Czosnyka; Adam Pelah PhD; prof. Peter Smielewski; K.P. Budohoski, PhD MD

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Moja działalność naukowa z zespołem prof. Czosnyki obejmuje zagadnienia związane z autonomicznym układem nerwowym, podatnością wewnątrzczaszkową, hemodynamiką mózgową oraz autoregulacją mózgową. Dzięki współpracy uzyskałam dostęp do unikatowych danych biomedycznych zarejestrowanych u pacjentów leczonych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge. W wyniku współpracy powstały wspólne publikacje naukowe, obejmujące zarówno analizy modelowe, jak i badania oparte na rzeczywistych danych, pochodzących od pacjentów z patologiami wewnątrzczaszkowymi. Praca zespołowa umożliwiła mi uzyskanie oryginalnych wyników badawczych oraz ich prezentację w międzynarodowych czasopismach naukowych m.in. *Neurocritical Care* oraz *Critical Care*, a także podczas renomowanych konferencji naukowych, takich jak *International Neurotrauma Society (INTS) 2024* na Uniwersytecie w Cambridge. W ramach współpracy odbyłam trzy krótkoterminowe wizyty studyjne. Prof. Czosnyka oraz prof. Smielewski udzielili mi referencji, co umożliwiło mi uzyskanie zgody komitetu sterującego w prestiżowym międzynarodowym programie *CENTER-TBI* (<https://www.center-tbi.eu>) na dostęp do wieloośrodkowej bazy pacjentów z urazami czaszkowo-mózgowymi. Efektem współpracy była intensywna wymiana wiedzy i doświadczeń, która przełożyła się na wzrost jakości prowadzonych badań i publikacji.

Szczegółowy opis współpracy: Współpraca naukowa z zespołem prof. Marka Czosnyki koncentrowała się wokół trzech głównych zagadnień badawczych. Pierwszy z tematów, powiązany z tematyką osiągnięcia habilitacyjnego, dotyczył związku autonomicznego układu nerwowego z hemodynamiką mózgową. W ramach współpracy opracowałam model opisujący zależność pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego, stanem autoregulacji mózgowej a ryzykiem wystąpienia skurczu naczyniowego po krwotoku podpajeczynówkowym. Analizowałam w tym celu sygnały fizjologiczne zarejestrowane u pacjentów leczonych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge, udostępnione w ramach współpracy z Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge. Skoncentrowałam się zwłaszcza na analizie wzorców występujących w sygnałach ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz parametrach autoregulacji mózgowej, porównując je z charakterystykami parametrów autonomicznego układu nerwowego. W kolejnym etapie współpracy, wspólnie z zespołem prof. Czosnyki prowadziłam badania nad zastosowaniem metod nieliniowych do analizy zależności pomiędzy parametrami autonomicznego układu nerwowego a wskaźnikami autoregulacji mózgowej w kontekście predykcji długoterminowych wyników leczenia pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym. Kolejny projekt dotyczył wpływu noradrenaliny i beta-blokerów na związek pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a wynikami leczenia. Efektem realizacji tego zakresu badań są wizyty krótkoterminowe, doniesienia konferencyjne oraz artykuły naukowe. Drugi temat badawczy realizowany przeze mnie z grupą prof. Czosnyki dotyczył analizy interakcji pomiędzy prędkością przepływu krwi mózgowej i ciśnieniem wewnątrzczaszkowym podczas manewru hipokapnii u pacjentów z urazem mózgu. Pracowałam nad metodami nieliniowymi do oceny związku pomiędzy amplitudą prędkości przepływu krwi w mózgu oraz amplitudą ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Trzeci z realizowanych z grupą prof. Czosnyki projektów dotyczył rozwoju metod estymacji zmian w podatności wewnątrzczaszkowej oraz nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W ramach współpracy konsultowałam wyniki pomiarów wychylenia błony bębenkowej przy zastosowaniu algorytmu wzmocnienia mikroprzemieszczeń w grupie zdrowych ochotników oraz u pacjentów z urazami czaszkowo-mózgowymi.

Wizyty studyjne:

- 18-20.03.2024 Krótkoterminowa wizyta studyjna w Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK
- Potwierdzenie wizyty znajduje się w Załączniku nr 7.

Opis wizyty: W czasie wizyty konsultowałam wyniki badań nad związkiem pomiędzy autoregulacją mózgową a autonomicznym układem nerwowym, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu, korzystając z doświadczeń klinicznych zespołu prof. Czosnyki, pracujących w Addenbrooke's Hospital w Cambridge. Konsultowałam również modele statystyczne użyte w badaniach nad wpływem noradrenaliny na estymację czułości baroreceptorów tętniczych.

– 02-05.09.2022 Krótkoterminowa wizyta studyjna w Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK
Potwierdzenie wizyty znajduje się w Załączniku nr 7.

Opis wizyty: W czasie wizyty konsultowałam założenia projektowe i plan badawczy projektu SONATA-18 (UMO-2022/47/D/ST7/00229) dotyczącego badań nad autonomicznym układem nerwowym u chorych z urazem czaszkowo-mózgowym. Wygłosiłam wystąpienie na seminarium zespołu 'Brain Physics Laboratory'. Zapoznałam się z urządzeniami do pomiarów hemodynamiki mózgowej, znajdującymi się w tamtejszym laboratorium.

– 01-07.05.2022 Krótkoterminowa wizyta studyjna w Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK
Potwierdzenie wizyty znajduje się w Załączniku nr 7.

Opis wizyty: Wraz z zespołem prof. Czosnyki przeprowadziłam retrospekcję przygotowanych algorytmów obliczeniowych do oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego w dziedzinie czasu i częstotliwości, zastosowanych metod matematycznych oraz krytyczną ocenę uzyskanych wyników analiz statystycznych. Wyniki swoich badań nad autonomicznym układem nerwowym zaprezentowałam w czasie seminarium zespołu 'Brain Physics Laboratory'. Odbylałam również indywidualne konsultacje naukowe z prof. Markiem Czosnyką, prof. Peterem Smielewskim, prof. Gemmą Bale. Będąc na Uniwersytecie w Cambridge uczestniczyłam w sympozjum Sérgio Mascarenhas oraz seminarium Department of Neurosurgery oraz zapoznałam się ze stanowiskiem pomiarowym do multimodalnego monitorowania pacjenta przebywającego na oddziale intensywnej terapii medycznej.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

A. Uryga, **M. Czosnyka**, M. Kasprowicz, M. Burzyńska, B. Dragan, **K.P. Budohoski**, N. Nasr. *Can 'noisy data' perform as well as 'clean data' in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage?* Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2025, v. 260, 103292, s. 1-8; <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103292>

A. Uryga, C. Mataczyński, **A.I. Pelah**, M. Burzyńska, C. Robba, **M. Czosnyka**. *Exploration of simultaneous transients between cerebral hemodynamics and the autonomic nervous system using windowed time-lagged cross-correlation matrices: a CENTER-TBI study.* Acta Neurochirurgica. 2024, vol. 166, art. 504, s. 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00701-024-06375-6>

A. Uryga, M. Kasprowicz, M. Burzyńska, A. Kazimierska, **M. Czosnyka**, N. Nasr. *Association between temporal patterns of baroreflex sensitivity after traumatic brain injury and prognosis: a preliminary study.* Neurological Sciences. 2023, vol. 44, s. 1653-1663. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06579-7>

A. Uryga, N. Nasr, M. Kasproicz, **K.P. Budohoski**, M. Sykora, **P. Smielewski**, M. Burzyńska, **M. Czosnyka**. *Relationship between baroreflex and cerebral autoregulation in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Frontiers in Neurology. 2022, vol. 12, art. 740338, s. 1-11.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.740338>

A.I. Pelah, M. Najdek, **M. Czosnyka**, A. Uryga. *Relationship between the amplitudes of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure using linear and non-linear approach*. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2024, s. 1-13.
<https://doi.org/10.1007/s10877-024-01243-1>

M. Kasproicz, C. Mataczyński, A. Uryga, **A.I. Pelah**, E. Schmidt, **M. Czosnyka**, A. Kazimierska. *Impact of age and mean intracranial pressure on the morphology of intracranial pressure waveform and its association with mortality in traumatic brain injury*. Critical Care. 2025, vol. 29, art. 78, s. 1-12.
<https://doi.org/10.1186/s13054-025-05295-w>

A. Kazimierska, A. Uryga, C. Mataczyński, **M. Czosnyka**, E.W. Lang, M. Kasproicz, CENTER-TBI high-resolution sub-study participants and investigators. *Relationship between the shape of intracranial pressure pulse waveform and computed tomography characteristics in patients after traumatic brain injury*. Critical Care. 2023, vol. 27, art. 447, s. 1-13.
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04731-z>

Wybrane wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista doniesień konferencyjnych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych".

02-05.09.2024; A. Uryga, A. Kazimierska, C. Mataczyński, **M. Czosnyka**, M. Kasproicz, *The relationship between autonomic nervous system activity and ICP pulse morphology in traumatic brain injury patients*, International Neurotrauma Society (INTS) 2024 conference, Cambridge, UK

21-22.10.2022; A. Uryga, N. Nasr, **M. Czosnyka**, M. Kasproicz, *Application of advanced methods of time series analysis to assess autonomic nervous system disorders in patients with brain injuries*. 4th International Scientific Conference IC BCI 2021-2022 Opole

14-18.11.2022; A. Uryga, A. Kazimierska, C. Mataczyński, **M. Czosnyka**, M. Kasproicz, CENTER-TBI high-resolution sub-study participants and investigators. *The relationship between intracranial pressure pulse waveform shape and midline shift after traumatic brain injury*. 18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022), Kapsztad, Republika Południowej Afryki

b) **Department of Neurology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France oraz Department of Neurology, Poitiers University Hospital, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, U1084, University of Poitiers, France**

Czas współpracy: 2020 – obecnie

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. Nathalie Nasr, MD PhD

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Moja współpraca z prof. Nasr koncentrowała się wokół tematyki zaburzeń ze strony autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka oraz u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym. Szczególny nacisk położono na rozwój modeli predykcyjnych oraz ocenę wpływu farmakoterapii na dynamikę tych modeli. W ramach wspólnych działań opracowano i opublikowano artykuły naukowe, m.in. w prestiżowym czasopiśmie z dziedziny autonomicznego układu nerwowego: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Efektem współpracy był również udział w międzynarodowych konferencjach naukowych, w tym *CARNET 2023* na Tajwanie, a także wspólna realizacja zadań badawczych. Prof. Nathalie Nasr aktywnie wspierała zarówno przygotowanie, jak i realizację projektu finansowanego w ramach grantu SONATA-18, którego jestem kierownikiem, współuczestnicząc w opracowaniu i konsultacjach założeń badawczych. Współpraca miała charakter interdyscyplinarny i przyniosła istotne rezultaty naukowe w zakresie neurofizjologii klinicznej oraz modelowania regulacji autonomicznej.

Szczegółowy opis współpracy: Prof. Nathalie Nasr jest profesorem neurologii, ekspertem z zakresu autonomicznego układu nerwowego. Nasza współpraca zaowocowała realizacją czterech głównych projektów naukowych. Pierwszy z nich dotyczył oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego przy wykorzystaniu czułości baroreceptorów tętniczych oraz pojemności minutowej serca w trakcie epizodów regionalnej desaturacji mózgowej. Zaobserwowaliśmy związek pomiędzy czasem trwania epizodów desaturacyjnych a aktywnością autonomicznego układu nerwowego oraz zależność pomiędzy zmianami w autonomicznym układzie nerwowym, autoregulacją mózgową a rozległością krwotoku podpajęczynówkowego. Drugi projekt dotyczył predykcyjnego charakteru związku pomiędzy odruchem z baroreceptorów tętniczych a autoregulacją mózgową u pacjentów z mózgowym skurczem naczyń po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka. Celem tego badania było sprawdzenie, czy odwrotna zależność pomiędzy czułością baroreceptorów tętniczych a autoregulacją mózgową zostaje utracona u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym z tętniaka w trakcie skurczu naczyń. W badaniu nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy autoregulacją mózgową a czułością baroreceptorów tętniczych u pacjentów ze skurczem naczyń. Wielokrotna analiza regresji liniowej wykazała istotne pogorszenie modulacji autonomicznego układu nerwowego po krwotoku podpajęczynówkowym u pacjentów ze skurczem naczyń. Trzecim realizowanym wspólnie tematem były badania wstępne nad związkiem pomiędzy czasowymi wzorcami w czułości baroreceptorów a rokowaniem po urazie mózgu.

Badanie wykazało istotny związek pomiędzy wzorcami w szeregach czasowych czułości baroreceptorów tętniczych a rokowaniem w pierwszych dniach po urazie mózgu. Ostatnie wspólne badanie naukowe dotyczyło wpływu leków modulujących odruch z baroreceptorów tętniczych na modele opisujące związek pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego a wynikami leczenia. Dzięki współpracy z prof. Nasr uzyskano dostęp do unikatowych danych dotyczących stosowania wybranych leków u pacjentów, u których dostępne były zapisy wysokoczęstotliwościowe sygnałów biologicznych.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

A. Uryga, **N. Nasr**, M. Kasproicz, K.P. Budohoski, M. Sykora, P. Smielewski, M. Burzyńska, M. Czosnyka. *Relationship between baroreflex and cerebral autoregulation in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Frontiers in Neurology. 2022, vol. 12, art. 740338, s. 1-11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.740338>

A. Uryga, M. Kasproicz, M. Burzyńska, A. Kazimierska, M. Czosnyka, **N. Nasr**. *Association between temporal patterns of baroreflex sensitivity after traumatic brain injury and prognosis: a preliminary study*. Neurological Sciences. 2023, vol. 44, s. 1653-1663. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06579-7>

A. Uryga, M. Czosnyka, M. Kasproicz, M. Burzyńska, B. Dragan, K.P. Budohoski, **N. Nasr**. *Can 'noisy data' perform as well as 'clean data' in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage?* Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2025, vol. 260, art. 103292, s. 1-8; <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103292>

Wybrane wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista doniesień konferencyjnych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych".

21-22.10.2022; A. Uryga, **N. Nasr**, M. Czosnyka, M. Kasproicz, *Application of advanced methods of time series analysis to assess autonomic nervous system disorders in patients with brain injuries*. 4th International Scientific Conference IC BCI 2021-2022 Opole

9-11.06.2022; A. Uryga, **N. Nasr**, M. Czosnyka, M. Kasproicz, M. Burzyńska, *Prognostyczne znaczenie oceny czułości baroreceptorów tętniczych oraz indeksu ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej w kolejnych dniach u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu*. XXXIII Konferencja Postępy w Anestezjologii i Intensywnej Terapii / IV Polski Kongres Pokonać Sepse, Wrocław

c) Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Czas współpracy: 2024 – obecnie

Naukowcy z którymi pracowałam: Eric Thelin, MD PhD; Emma Hammarlund MD

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Współpraca została rozpoczęta po konferencji *International NeuroTrauma Society (INTS) 2024* na Uniwersytecie w Cambridge i miała charakter specjalistycznych konsultacji naukowo-klinicznych. Dotyczyła analizy zmian w funkcjonowaniu autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu. Zespół tej jednostki posiada unikalne doświadczenie kliniczne w zakresie autoregulacji mózgowej, reaktywności naczyniowej oraz hemodynamiki mózgowej. Konsultacje prowadzone były głównie z lekarzami klinicystami, będącymi specjalistami z zakresu zmian neurologicznych u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu. Współpraca ta była realnym wsparciem w interpretacji wyników moich badań, pozwoliła na lepsze dopasowanie zaproponowanych przeze mnie narzędzi analitycznych do realiów praktyki klinicznej. Efektem końcowym była publikacja w czasopiśmie *Acta Neurochirurgica*. W przyszłości planowane jest kontynuowanie tej współpracy.

Wspólny artykuł naukowy. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej.

M. Najda, C. Mataczyński, M. Burzyńska, M. Kasproicz, J. Kędziora, **E. Hammarlund, E.P. Thelin, A. Uryga.** *Paroxysmal sympathetic hyperactivity risk modeling based on transients in time series describing the autonomic nervous system and cerebral hemodynamics*. *Acta Neurochirurgica*. 2025, vol. 167, art. 158, s. 1-9
<https://doi.org/10.1007/s00701-025-06566-9>

d) Department of Anaesthesia and Intensive Care, A.O.U. "Policlinico-San Marco", Catania, Italy; Anesthesia and Critical Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology and Neuroscience, Genoa, Italy; Anesthesia and Critical Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology and Neuroscience, Genoa, Italy; Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Genoa, Italy

Czas współpracy: 2023 – obecnie

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. Chiara Robba, PhD MD, Filippo Sanfilippo MD PhD

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: W ramach współpracy podejmowałam działania naukowe w zakresie analizy sygnałów biomedycznych oraz modelowania matematycznego. Współpraca umożliwiła mi dostęp do unikatowych baz danych pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu monitorowanych w czasie testów hemodynamicznych i działań terapeutycznych oraz bazy danych pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia. Miałam również możliwość konsultowania własnych projektów badawczych z ekspertami tej jednostki, co wniosło istotną wartość merytoryczną do prowadzonych przeze mnie prac. Wspólne działania miały charakter interdyscyplinarny i znacząco przyczyniły się pogłębienia wiedzy zarówno w zakresie medycyny ratunkowej, intensywnej terapii, neurologii oraz modelowania matematycznego. Zostałam również zaproszona do udziału w prestiżowym, międzynarodowym programie badawczym *Targeted Temperature Management (TTM-2)*, w ramach którego prowadziłam prace nad opracowaniem modelu ryzyka niekorzystnych wyników leczenia u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia. Efekty wspólnych prac badawczych opublikowano w renomowanych czasopismach: *Neurocritical Care* oraz *Resuscitation*.

Szczegółowy opis współpracy: Pierwszy projekt realizowany wspólnie z prof. Robbą oraz dr Sanfilippo dotyczył analizy danych opisujących autonomiczny układ nerwowy i hemodynamikę krążenia systemowego i mózgowego u chorych z ostrym uszkodzeniem mózgu, u których zastosowano manewr rekrutacyjny. Manewry rekrutacyjne mogą poprawiać utlenowanie mózgu, ale mogą również wywierać głęboki i niekorzystny wpływ na autonomiczny układ nerwowy. W ramach badań przeanalizowałam dane pochodzące od pacjentów hospitalizowanych w San Martino Policlinico Hospital (Włochy). Dokonałam oceny wpływu manewrów rekrutacyjnych na ciśnienie wewnątrzczaszkowe i ciśnienie perfuzyjne, średnie ciśnienie tętnicze oraz autoregulację mózgową. Oceniałam także funkcję skurczową prawej komory w kontekście późniejszych zmian hemodynamiki mózgu. Drugim projektem była analiza ryzyka niekorzystnego wyniku leczenia u pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia w zależności od zastosowanej dawki tlenu. Realizowany był on z wykorzystaniem międzynarodowej bazy danych projektu *TTM-2*. W ramach analizy badałam wpływ hipoksji oraz hiperoksji ryzyko niekorzystnego wyniku leczenia. Zaproponowałam model wykorzystujący rozkład względny, tj. nieparametryczne podejście do wizualizacji i analizy różnic lub zmian w rozkładach zmiennych.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

F. Sanfilippo, A. Uryga, C. Santonocito, et al. *Effects of very early hyperoxemia on neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a secondary analysis of the TTM-2 trial.* *Resuscitation*. 2025, vol. 207, art. 110460, s. 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2024.110460>

F. Sanfilippo, A. Uryga, L. Ball, D. Battaglini, I.G. Iavarone, P. Smielewski, E. Beqiri, M. Czosnyka, N. Patroniti, **C. Robba**. *The effect of recruitment maneuvers on cerebrovascular dynamics and right ventricular function in patients with acute brain injury: a single-center prospective study*. Neurocritical Care. 2024, vol. 41, s. 38-48. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-01939-x>

F. Sanfilippo, A. Uryga, L. Ball, D. Battaglini, P. Smielewski, E. Beqiri, M. Czosnyka, **C. Robba**. *Understanding the brain-heart-lung triangle: mission impossible?* Neurocritical Care. 2025, vol. 42, s. 310-311; <https://doi.org/10.1007/s12028-024-02109-9>

e) RCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy

Czas współpracy: 2023 – 2024

Naukowcy z którymi współpracowałam: Antonio Messina MD PhD

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: W ramach współpracy brałam udział w badaniu obserwacyjnym, którego głównym celem była ocena wpływu manewru uniesienia kończyn dolnych na autoregulację mózgową, ciśnienie śródczaszkowe oraz utlenowanie mózgu u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu – zarówno w trakcie manewru, jak i po jego zakończeniu. Celem dodatkowym była ocena tych zmian w zależności od odpowiedzi na płyny (respondenci vs. niereagujący) oraz analiza korelacji pomiędzy parametrami systemowymi a mózgowymi przed i po teście. Wymiernym efektem współpracy było poszerzenie międzynarodowej sieci kontaktów badawczych. W ramach tej współpracy zaproponowano rozwój wspólnych projektów naukowych oraz wymianę studentów i doktorantów między jednostkami. Opublikowano również pracę naukową w czasopiśmie *Critical Care*.

Opis szczegółowy współpracy: W ramach współpracy prowadziłam pracę naukową z zespołem badawczym realizującym projekt dotyczący wpływu manewru uniesienia kończyn dolnych (PLR) na autoregulację mózgową u pacjentów po ostrym uszkodzeniu mózgu. Choć stosowanie PLR w ostrej fazie urazowego uszkodzenia mózgu w celu oceny odpowiedzi na płyny może być postrzegane jako zbyt ryzykowne dla pacjenta, jego wykorzystanie w późniejszej fazie, kiedy ciśnienie śródczaszkowe nie wymaga już aktywnego leczenia, a pozostałe zmienne fizjologiczne związane z kontrolą ciśnienia wewnątrzczaszkowego są stabilne, nie zostało dotąd zbadane. Postawiliśmy hipotezę, że PLR może być bezpieczniejsze w późnej fazie urazowego uszkodzenia mózgu w porównaniu do fazy ostrej, ze względu na mniejszy wpływ na ciśnienie wewnątrzczaszkowe i perfuzję mózgową. W ramach projektu współpracowałam przy opracowaniu koncepcji badawczej i hipotezy oraz byłam odpowiedzialna za analizę zebranych danych i przeprowadzenie dyskusji uzyskanych wyników.

Wspólny artykuł naukowy. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej.

A. Messina, A. Uryga, A. Giardina, P. Ciliberti, D. Battaglini, N. Patroniti, M. Czosnyka, X. Monnet, M. Cecconi, C. Robba. *The effect of passive leg raising test on intracranial pressure and cerebral autoregulation in brain injured patients: a physiological observational study*. Critical Care. 2024, vol. 28, art. 23, s. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04785-z>

f) The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in TBI (CENTER-TBI)

Strona internetowa projektu: <https://www.center-tbi.eu/>

Czas współpracy: 2021 – obecnie

(2021– 2023 projekt dr hab. inż. Magdaleny Kasprowicz, prof. ucz.

2023 – obecnie – własny projekt)

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Efektem współpracy są dwa zaawansowane projekty badawcze, dotyczące analizy morfologii sygnału ciśnienia wewnątrzczaszkowego (projekt prowadzony przez dr hab. inż. Magdaleny Kasprowicz) oraz badań nad funkcjonowaniem autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu (własny projekt). Dzięki umowie o współpracy uzyskano dostęp do unikatowej, wielośrodkowej bazy sygnałów wysokoczęstotliwościowych i powiązanych z nimi danych klinicznych. W wyniku przeprowadzonych badań powstały artykuły naukowe i doniesienia konferencyjne, które zaprezentowałam na czołowych międzynarodowych konferencjach dziedzinowych.

Opis szczegółowy współpracy: W ramach umowy z Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in TBI (CENTER-TBI) zrealizowano dwa projekty naukowe. Pierwszy z nich, pod kierownictwem dr hab. inż. Magdaleny Kasprowicz (Approval No. 359) koncentrował się na analizie morfologicznej tętniczopochodnych pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wykorzystano w nim udostępnione sygnały ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz ciśnienia tętniczego. Odpowiadałam za wyznaczanie i analizę metryk: wysokoczęstotliwościowych centroidów oraz centroidów wysokich harmonicznym wyznaczonych dla sygnału ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Brałam udział w analizie morfologicznej pulsacji tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Drugi projekt, którego jestem kierownikiem (Approval No. 514) dotyczy związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową z wykorzystaniem uczenia maszynowego. Dzięki udostępnieniu unikatowych danych w postaci wysokoczęstotliwościowych sygnałów ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz ciśnienia tętniczego przeprowadziłam badania nad zastosowaniem metody okienkowanej opóźnionej korelacji pomiędzy parametrami autonomicznego układu nerwowego a parametrami autoregulacji mózgowej.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

A. Uryga, A. Ziółkowski, A. Kazimierska, A. Pudełko, C. Mataczyński, E.W. Lang, M. Czosnyka, M. Kasproicz. *Analysis of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients: a **CENTER-TBI study***. Journal of Neurosurgery. 2023, vol. 139, nr 1, s. 201-211. <https://doi.org/10.3171/2022.10.JNS221523>

A. Uryga, C. Mataczyński, A. I. Pelah, M. Burzyńska, C. Robba, M. Czosnyka. *Exploration of simultaneous transients between cerebral hemodynamics and the autonomic nervous system using windowed time-lagged cross-correlation matrices: a **CENTER-TBI study***. Acta Neurochirurgica. 2024, vol. 166, art. 504, s. 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00701-024-06375-6>

Wybrane wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista doniesień konferencyjnych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych".

02-05.09.2024; M. Kasproicz, C. Mataczyński, A. Uryga, M. Czosnyka, A. Pelah, Agnieszka Kazimierska, **CENTER-TBI High-Resolution ICU (HR ICU) Sub-Study Participants and Investigators**, *Impact of age and mean ICP on the morphology of the ICP pulse waveform and Implications for Outcome in TBI*, International Neurotrauma Society (INTS) 2024 conference, Cambridge, UK

14-18.11.2022; A. Uryga, A. Kazimierska, C. Mataczyński, M. Czosnyka, M. Kasproicz, **CENTER-TBI high-resolution sub-study participants and investigators**. *The relationship between intracranial pressure pulse waveform shape and midline shift after traumatic brain injury*. 18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022), Kapsztad, Republika Południowej Afryki

JEDNOSTKI KRAJOWE

g) Zakład Fizyki Układów Złożonych, Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska

Czas współpracy: 2023 – obecnie

Naukowcy z którymi współpracowałam: dr hab. inż. Teodor Buchner

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Współpraca z dr hab. Teodorem Buchnerem dotyczyła wykorzystania zaawansowanych metod analizy sygnałów biomedycznych, ze szczególnym uwzględnieniem sygnałów kardiologicznych (ciśnienie tętnicze, elektrokardiogram). Prace badawcze obejmowały zastosowanie i rozwój metod analizy symbolicznej oraz nieliniowych technik analizy dynamiki układów fizjologicznych. Nasze wspólne badania koncentrowały się na analizie wpływu oddychania na rytm

serca, zastosowaniu miar entropii oraz metod czasowych i częstotliwościowych w ocenie zmienności rytmu zatokowego serca. Współpraca zaowocowała wspólnymi publikacjami w wysoko punktowanych czasopismach: *Physiological Measurement* oraz *European Journal of Applied Physiology*. Rezultaty badań zostały również zaprezentowane na prestiżowej konferencji *European Signal Processing Conference on the ECG and Cardiorespiratory Oscillations 2024* w Hiszpanii. Wspólne prace miały charakter interdyscyplinarny i pozwoliły na efektywne połączenie wiedzy z zakresu fizyki układów złożonych oraz fizjologii człowieka, co znacząco wpłynęło na rozwój mojego dorobku naukowego w obszarze analizy sygnałów fizjologicznych.

Opis szczegółowy współpracy: W ramach współpracy z dr hab. inż. Teodorem Buchnerem prowadziłam prace nad algorytmem uśredniania z korektą fazy (ang. *phase-rectified signal averaging, PRSA*) w celu wyznaczenia dwóch metryk, opisujących tzw. 'pojemność serca'. Wspólnie badano przydatność czterech metryk, opisujących złożoność zmienności rytmu zatokowego serca, będących markerami entropowymi. Następnie wspólnie pracowaliśmy nad wykorzystaniem analizy symbolicznej do oceny odruchu z baroreceptorów tętniczych. W ramach współpracy badano również wykorzystanie liniowego modelu mieszanego do oceny związku pomiędzy autoregulacją mózgową oraz autonomicznym układem nerwowym, którego aktywność wyrażono za pomocą metod czasowych, częstotliwościowych oraz metod nieliniowych.

Wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej.

A. Uryga, M. Najdek, P. Urbański, M. Kasprowicz, **T. Buchner**. *Relationship between the autonomic nervous system and cerebral autoregulation during controlled breathing*. *European Journal of Applied Physiology*. 2025. s. 1-18
<https://doi.org/10.1007/s00421-025-05933-9>

A. Uryga, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański, M. Kasprowicz, **T. Buchner**. *The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability*. *Physiological Measurement*. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14
<https://doi.org/10.1088/1361-6579/ad7778>

Wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej.

16-18.06.2025, A. Uryga, **T. Buchner**, M. Kasprowicz, *Relationship between entropy of heart rate variability and cerebral autoregulation in healthy volunteers*, 20th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and the 24th Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering (NBC 2025 & PCBBE 2025), Warszawa

23-25.10.2024, A. Uryga, C. Mataczyński, M. Najdek, M. Najda, **T. Buchner**, *Nonlinear method to assess autonomic modulation during controlled breathing*, 13th ESGCO Meeting International conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, Saragossa, Hiszpania

h) Klinika Neurochirurgii oraz Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Czas współpracy: 2020 – obecnie

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. dr hab. Waldemar Goździk, lek. Piotr Urbański, dr n. med. Małgorzata Burzyńska, dr n. med. Jarosław Kędziora, dr n. med. Barbara Dragan, dr n.med. Jowita Woźniak

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Współpraca z zespołem badawczym z Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Kliniki Neurochirurgii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu koncentrowała się wokół zagadnień związanych z analizą sygnałów fizjologicznych i modelowaniem zjawisk występujących u pacjentów po ciężkich urazach mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu nadpobudliwości współczulnej. Prowadzone przeze mnie prace obejmowały m.in. analizę zmienności rytmu zatokowego serca, rozwój modeli predykcyjnych oraz ocenę wpływu leczenia farmakologicznego na parametry regulacji autonomicznej. W ramach współpracy prowadziłam badania na udostępnionym przez jednostkę zbiorze danych. Opracowałam modele statystyczne, a także prowadziłam bieżące konsultacje naukowe dotyczące planowanych analiz i interpretacji wyników. Efektem współpracy są liczne publikacje naukowe, m.in. w czasopiśmie *Acta Neurochirurgica*, *Neurocritical Care* oraz aktywny udział w konferencjach naukowych, w tym w krajowych spotkaniach środowiska anestezjologicznego (np. *XXI Międzynarodowy Zjazd PTAiT* w Gdańsku).

Opis szczegółowy współpracy: Współpraca z lekarzem Piotrem Urbańskim (Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii) dotyczyła wsparcia przy wykonywaniu pomiarów hemodynamicznych w grupie zdrowych ochotników. Wspólnie wykonaliśmy pomiary u czterdziestu zdrowych ochotników w czasie długotrwałego spoczynku oraz manewru kontrolowanego oddechu. Następnie wspólnie zbadaliśmy modulację aktywności autonomicznego układu nerwowego oraz wpływ autonomicznego układu nerwowego na autoregulację mózgową w czasie manewru kontrolowanego oddychania. Współpraca z Kliniką Neurochirurgii polegała na opracowaniu przez zespół z tamtejszej kliniki zapisów radiologicznych tomografii komputerowej pacjentów z urazem mózgu oraz krwotokiem podpajęczynówkowym w celu ich dalszej analizy w modelach matematycznych. Zespół z Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii (prof. dr hab. Waldemar Goździk, dr n. med. Małgorzata Burzyńska, dr n. med. Jarosław Kędziora, dr n. med. Barbara Dragan) odpowiadał za rejestrację i opis danych klinicznych i sygnałów wysokoczęstotliwościowych u pacjentów z urazem mózgu oraz krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętym tętniakiem. Przeprowadzaliśmy liczne konsultacje dotyczące analizowanych zagadnień badawczych. Dzięki zaangażowaniu dr n. med. Małgorzaty Burzyńskiej uzyskano dostęp do unikatowych danych opisujących ryzyko napadowej nadpobudliwości współczulnej u chorych z ciężkim i umiarkowanym urazem czaszkowo-mózgowym, które połączono z opracowywanymi w projekcie SONATA-18 metodami oceny synchronizacji pomiędzy szeregami czasowymi.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

A. Uryga, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, **P. Urbański**, M. Kasprowicz, T. Buchner. *The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability*. Physiological Measurement. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14
<https://doi.org/10.1088/1361-6579/ad7778>

A. Uryga, N. Nasr, M. Kasprowicz, K.P. Budohoski, M. Sykora, P. Smielewski, **M. Burzyńska**, M. Czosnyka. *Relationship between baroreflex and cerebral autoregulation in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Frontiers in Neurology. 2022, vol. 12, art. 740338, s. 1-11.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.740338>

A. Uryga, N. Nasr, M. Kasprowicz, **J. Woźniak**, **W. Goździk**, **M. Burzyńska**. *Changes in autonomic nervous system during cerebral desaturation episodes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2022, vol. 239, art. 102968, s. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.102968>

M. Burzyńska, **J. Woźniak**, **P. Urbański**, **J. Kędziora**, **R. Załuski**, **W. Goździk**, A. Uryga. *Heart rate variability and cerebral autoregulation in patients with traumatic brain injury with paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome*. Neurocritical Care. 2025, vol. 42, s. 864-877
<https://doi.org/10.1007/s12028-024-02149-1>

Wybrane wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista doniesień konferencyjnych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych".

14-17.07.2025, M. Najdek, C. Mataczyński, **M. Burzyńska**, A. Uryga. *Using canonical correlation analysis to assess the risk of paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury*, The Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Kopenhaga, Dania

27-28.09.2024, A. Uryga, M. Najda, C. Mataczyński, **M. Burzyńska**, *Explainable artificial intelligence in predicting paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury*, 13. Sympozjum Współczesna Myśl Techniczna w Naukach Medycznych i Biologicznych, Wrocław

12-14.09.2024, **M. Burzyńska**, A. Uryga, **J. Kędziora**, Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in traumatic brain injury patients, XXI Międzynarodowy Zjazd PTAiT, Gdańsk

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:**JEDNOSTKI ZAGRANICZNE**

a) Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK

Czas współpracy: 2016 – 2019

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. Marek Czosnyka,
Leanne Calviello PhD MD

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: Współpraca z prof. Czosnyką prowadzona w trakcie studiów doktoranckich koncentrowała się na rozwijaniu modeli przepływu krwi w obrębie układu naczyniowego mózgu. W ramach współpracy opracowałam modyfikację klasycznego modelu hemodynamicznego, umożliwiającą estymację zmiany objętości krwi mózgowej w proksymalnym odcinku łożyska tętniczego mózgu. Zaproponowany model nazwano modelem pulsacyjnego przepływu krwi. Opracowanie, przy wsparciu prof. Czosnyki powyżej opisanego modelu umożliwiło redefinicję wybranych parametrów hemodynamiki mózgowej (krytycznego ciśnienia zamknięcia tętnicy, stałej czasowej tętniczego łożyska naczyniowego) w sposób uwzględniający dynamiczne zmiany objętości krwi w mózgowiu. Współpraca z zespołem prof. Czosnyki miała kluczowe znaczenie dla rozwoju tej koncepcji badawczej i jej weryfikacji w warunkach badawczych w czasie pomiarów realizowanych u zdrowych ochotników.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

A. Uryga, M. Kasproicz, M. Burzyńska, **L. Calviello**, K. Kaczmarska, **M. Czosnyka**. *Cerebral arterial time constant calculated from healthy subjects' middle and posterior cerebral arteries*. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2019, vol. 33, nr 4, s. 605-613 <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0207-3>

K. Kaczmarska, M. Kasproicz, A. Uryga, **L. Calviello**, **GV. Varsos**, **Z. Czosnyka**, **M. Czosnyka**. *Critical closing pressure during controlled increase in intracranial pressure—comparison of three methods*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2018, 65(3), s.619–624 <https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2707547>

Wybrane wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista doniesień konferencyjnych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych".

13-14.03.2018; A. Uryga, M. Kasproicz, **M. Czosnyka**, *The changes of cerebral blood volume assessed using the pulsatile blood outflow model*, 3rd International Scientific Conference on Brain – Computer Interfaces BCI 2018, Opole

b) Laboratoire Charles Coulomb Université de Montpellier, Montpellier, Francja

Czas współpracy: 2013 – 2014

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. Lucyna Firlej

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: W ramach współpracy zrealizowano trzymiesięczny staż studencki od lipca do września 2013 dotyczący dynamiki makromolekularnej. Staż koncentrował się wokół tematów związanych z dynamiką makromolekularną i jej podstawami fizycznymi, obejmując zarówno wykłady prezentowane przez zaproszonych naukowców, laboratoria oraz ćwiczenia praktyczne. Poruszono tematykę budowy lipidów, liposomów, modelowania dwuwarstwy lipidowej, symulacji Monte Carlo, zapoznano ze strukturą plików *.NAMD*, *.PSF*, *.PBD* używanych w badaniach symulacyjnych. W części praktycznej zapoznałam się m.in. z ustawieniem pola siłowego oraz zapoznałam się z oprogramowaniem *NAMD* służącym do wykonania symulacji. Przeprowadziłam również badanie wnikania bromku cetylotrimetyloamoniowego (*CTAB*) w błony lipidowe przy wykorzystaniu dynamiki molekularnej.

Wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej.

12-13.04.2014; A. Uryga, A. Drzewicz, K. Walczak, **L. Firlej**, S. Kraszewski. *Wykorzystanie dynamiki molekularnej do wyznaczenia funkcji rozkładu radialnego (RDF) dla wybranych jonów*, III Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych Puzzel 2014

27-28.09.2013; A. Uryga, A. Drzewicz, K. Walczak, **L. Firlej**, S. Kraszewski *Characterization of the CTAB conformation in water solution in the presence of different force field*. 11th Workshop on Bioinformatics and 6th Symposium of the Polish Society, Wrocław

JEDNOSTKI KRAJOWE**c) Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu**

Czas współpracy: 2016 – 2019

Naukowcy z którymi współpracowałam: prof. dr hab. Andrzej Kübler,
dr n. med. Małgorzata Burzyńska

Potwierdzenie współpracy znajduje się w Załączniku nr 7.

Efekty współpracy: W czasie studiów doktoranckich współpraca z zespołem z Uniwersytetu Medycznego koncentrowała się na integracji wiedzy technicznej z praktyką kliniczną w zakresie monitorowania pacjentów z ciężkimi patologiami wewnątrzczaszkowymi. W ramach tej współpracy zapewniałam wsparcie w zakresie monitorowania wieloparametrowego — obejmujące zarówno aspekty techniczne jak i wstępną analizę sygnałów. Wspólnie realizowałam również projekt analizy

modelowych parametrów hemodynamiki mózgowej u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka. Dodatkowo opracowałam modele zależności pomiędzy stężeniem biomarkerów sercowych (troponiny typu I) a parametrami autoregulacji mózgowej. W efekcie przygotowano wspólną publikację, która ukazała się w *British Journal of Neurosurgery*, a także zaprezentowano doniesienia konferencyjne.

Wybrane wspólne artykuły naukowe. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista artykułów naukowych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych":

M. Burzyńska, A. Uryga, M. Kasproicz, J. Kędziora, E. Szewczyk, J. Woźniak, W. Jarmundowicz, A. Kübler. *Changes in the level of cardiac troponine and disorders in pulmonary gas exchange as predictors of short-and long-term outcomes of patients with aneurysm subarachnoid haemorrhage.* British Journal of Neurosurgery, 2017, 31(6), s. 653–660;
<https://doi.org/10.1080/02688697.2017.1339301>

A. Uryga, M. Kasproicz, **M. Burzyńska.** *Krwotok podpajęczynówkowy i neurogenne powikłania kardiologiczne - przegląd.* Acta Bio-Optica et Informatica Medica. 2016, vol. 22, nr 4, s. 267-272

Wybrane wspólne doniesienia konferencyjne. Za pomocą pogrubienia zaznaczono naukowca/naukowców z opisywanej jednostki badawczej. Pełna lista doniesień konferencyjnych znajduje się w Załączniku nr 3 "Wykaz osiągnięć naukowych".

22-23.06.2018; A. Uryga, **K. Forkasiewicz, M. Burzyńska,** *Znaczenie optymalnego ciśnienia perfuzyjnego w terapii i rokowaniu pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu-doniesienie wstępne.* IX Sympozjum Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych, Wrocław

02-04.06.2018; **M. Burzyńska, A. Uryga, M. Kasproicz, J. Kędziora, K. Forkasiewicz, A. Kübler,** Pathogenesis of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid haemorrhage—a multimodality monitoring study. European Society of Anaesthesiology (ESA)–Euroanaesthesia 2018, Kopenhaga, Dania

Oprócz wyżej opisanej współpracy podejmowano działania z innymi jednostkami zagranicznymi i krajowymi. Były to metodologiczne i kliniczne konsultacyjne, wsparcie w przeprowadzeniu dyskusji wyników i interpretacji rezultatów. Poniżej znajduje się zestawienie instytucji naukowych z którymi współpracowałam oraz efektów tej współpracy. Numeracja artykułów zaczerpnięta została z Załącznika nr 3.

Należy podkreślić istotny wpływ współpracy międzynarodowej i międzyuczelnianej na prowadzone badania:

A) w okresie **po uzyskaniu stopnia doktora** 22 artykuły naukowe spośród 33 artykułów naukowych z listy JCR zostało opublikowanych we współpracy z jednostką/jednostkami zagranicznymi, co stanowi **2/3 (67%)** mojego dorobku publikacyjnego;

B) w okresie **przed uzyskaniem stopnia doktora** 5 artykułów naukowych spośród 8 artykułów naukowych z listy JCR 5 zostało opublikowanych we współpracy z jednostką/jednostkami zagranicznymi, co stanowi **63%** mojego dorobku publikacyjnego.

Tabela 2 Zestawienie współpracy zagranicznej i krajowej z innymi jednostkami naukowymi i badawczymi, prowadzonej przeze mnie w okresie po uzyskaniu stopnia doktora oraz przed uzyskaniem stopnia doktora. H–publikacje wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego; A–publikacje z poza osiągnięcia habilitacyjnego K–konferencje naukowe.

Po uzyskaniu stopnia doktora			
Uczelnie/Jednostki naukowe zagraniczne			
Nazwa jednostki	H [H1-H9]	A [A1-A24]	K [K1-K52]
Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden <i>Eric Thelin, Emma Hammarlund</i>	H3	---	---
Department of Neurology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France <i>Nathalie Nasr</i>	H4		K35
	H7	A5	K39
	H8	A9	K44
	H9		K45
Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK <i>Marek Czosnyka, Karol P. Budohoski,</i> <i>Adam I. Pelah, Peter Smielewski</i>			K48
			K49
		A2	K16
		A5	K17
		A6	K18
		A7	K28
		A8	K29
		A9	K32
	H4	A10	K33
	H5	A12	K35
	H7	A15	K36
	H9	A16	K39
		A21	K44
		A22	K45
		A23	K47
		A24	K48
		L2	K52

Anesthesia and Critical Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology and Neuroscience, Genoa, Italy ; Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Genoa, Italy <i>Chiara Robba</i>	H5	A1 A5 A8 A10 A11 A12 A13 L2	K30
Department of Anaesthesia and Intensive Care, A.O.U. 'Policlinico-San Marco', Catania, Italy ; Anesthesia and Critical Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology and Neuroscience, Genoa, Italy <i>Filippo Sanfilippo</i>	---	A1 A8 L2	---
Department of Neurology, St. John of God Hospital, Vienna, Austria ; Medical Faculty, Sigmund Freud University, Vienna, Austria <i>Marek Sykora</i>	H9	---	---
RCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy <i>Antonio Messina</i>	---	A10	---
Targeted Hypothermia versus Targeted Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM2) trial research group	---	A1	---
CENTER-TBI research group	H5	A2 A6 A15	K7 K8 K17 K18 K32 K33 K36
Uczelnie/Jednostki naukowe krajowe			
Nazwa jednostki	H [H1-H9]	A [A1-A24]	K [K1-K52]
Klinika Neurochirurgii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław <i>Jowita Woźniak, Rafał Załuski, Paweł Tabakow</i>	H8	A4 A11 A13 A17 A19	K30 K40
Zakład Fizyki Układów Złożonych, Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska, Warszawa <i>Teodor Buchner</i>	H1 H6	---	K2 K12

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław <i>Piotr Urbański, Małgorzata Burzyńska, Jarosław Kedziora, Barbara Dragan, Waldemar Goździk, Ewa Lechowicz-Głogowska</i>	H1 H3 H4 H5 H6 H7 H8 H9	A4 A11 A12 A13 A14 A17 A18 A19 A20 A21 A22 L1	K1 K3 K5 K11 K13 K14 K15 K16 K24 K30 K31 K34 K38 K39 K40 K41 K42 K43 K44 K45 K46 K48 K50 K51
Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa <i>Sylwia Rychlewicz</i>	---	A3	---
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa <i>Katarzyna Kaczmarzka</i>	---	A21 A23	K52
Przed uzyskaniem stopnia doktora			
Uczelnie/Jednostki naukowe zagraniczne			
Nazwa jednostki	A [A25-A35]		K [K53-K82]
Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK <i>Marek Czosnyka, Leanne Calviello, Peter Smielewski</i>	A25		K59
	A26		K60
	A27		K69
	A28		
	A29		
	A32		

Department of Neurology, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen, Germany <i>Rolf R. Diehl</i>	A26	---
Laboratoire Charles Coulomb Université de Montpellier, Montpellier, France <i>Lucyna Firlej</i>	---	K77 K80
Uczelnie/Jednostki naukowe krajowe		
Nazwa jednostki	A [A25-A35]	K [K53-K82]
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa <i>Katarzyna Kaczmarek</i>	A26 A27 A28	---
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław <i>Małgorzata Burzyńska, Waldemar Goździk, Andrzej Kübler</i>	A25 A26 A29 A30 A31 A34 A35	K53 K54 K55 K56 K57 K58 K59 K61 K62 K63 K64 K65 K66 K67 K68 K70 K76
Klinika Neurochirurgii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław <i>Paweł Tabakow, Tomasz Szczepański, Jowita Woźniak, Włodzimierz Jarmundowicz</i>	A29 A30 A32 A33 A34	K55 K65 K67 K68 K75 K76

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ

6.1. Aktywność w przygotowaniu nowych zajęć i materiałów dydaktycznych na kierunku Inżynieria Biomedyczna

a) Opracowałam komplet instrukcji do kursu "Metody statystyczne w bioinżynierii" FTP001045L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki na kierunku Inżynieria Biomedyczna. Poniżej przedstawiono wybrane tytuły:

- instrukcja laboratoryjna "Test T-Studenta dla zmiennych niepowiązanych"
- instrukcja laboratoryjna "Test T-Studenta dla zmiennych powiązanych"
- instrukcja laboratoryjna "Test U Manna-Whitney'a"
- instrukcja laboratoryjna "Test Wilcozona i test znaków"
- instrukcja laboratoryjna "Jednoczynnikowa analiza wariancji"
- instrukcja laboratoryjna "Dwuczynnikowa analiza wariancji"
- instrukcja laboratoryjna "Jednoczynnikowa analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami w schemacie międzygrupowym"
- instrukcja laboratoryjna "Test Kruskala-Wallisa"
- instrukcja laboratoryjna "Test Friedmana"
- instrukcja laboratoryjna "Analiza korelacji"
- instrukcja laboratoryjna "Analiza regresji liniowej"
- instrukcja laboratoryjna "Analiza regresji linearyzowanej"
- instrukcja laboratoryjna "Regresja logistyczna"

b) Przeprowadziłam szkolenie i zapoznanie studentów z oprogramowaniem dodatkowym (JASP, JAMOVI) w ramach kursu Metody statystyczne w bioinżynierii FTP001045L;

c) Opracowałam dodatkowe prezentacje multimedialne dotyczące wybranych komponentów elektrotechnicznych oraz przygotowałam pomoce naukowe w postaci gotowych podzespołów elektronicznych wraz ze wskazaniem ich zastosowania we współczesnych urządzeniach – materiały do kursu Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa).

d) Opracowałam instrukcje pomocnicze do obsługi urządzeń pomiarowych na stanowiskach laboratoryjnych, uczestniczyłam w przygotowaniu nowych elementów dydaktycznych poprzez pracę nad uzupełnieniem danych technicznych istniejącego sprzętu laboratoryjnego, brałam udział w opracowaniu nowych kart z danymi katalogowymi sprzętu pomiarowego – materiały do kursu Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa).

e) Przeprowadziłam szkolenie dodatkowe z programu do bibliografii MENDELEY; opracowałam prezentacje wprowadzające w wyszukiwanie danych w najnowszych bazach naukowych oraz przygotowałam krótkie omówienie najnowszych programów graficznych (CANVA; Visme, Inscap) – materiały do kursu Zasady redagowania opracowań i prac naukowych (FTP002098P; projekt dla studentów I st. z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki na kierunku Inżynieria Biomedyczna).

6.2. Wkład w rozwój zaplecza laboratoryjnego, technicznego i pomiarowego

a) Ze środków grantu SONATA 18 UMO-2022/47/D/ST7/00229 zakupiłam Fotopletyzmograf FINAPRES NOVA, służący do nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi wraz z modulem trójelektrodowym do pomiaru EKG. Obecnie sprzęt ten znajduje się na wyposażeniu Laboratorium Neuroinżynierii Medycznej Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej i wykorzystywany jest do realizacji prac badawczych, projektów doktorskich oraz do realizacji prac dyplomowych.

b) Dzięki moim staraniom zakupiono holter firmy ASPEL (ASPEL HLT HOLCARD-712 v.301ALFA (Rejestrator zapisów EKG +Oprogramowanie). Obecnie sprzęt ten znajduje się na wyposażeniu Laboratorium Neuroinżynierii Medycznej Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej. Sprzęt ten został zakupiony w celu wsparcia realizacji grantu SONATA 18 UMO-2022/47/D/ST7/00229, przeznaczony jest również do realizacji prac badawczych i dyplomowych.

c) Brałam udział w przygotowaniu specyfikacji technicznej i przeprowadzeniu zakupu videootoskopu (HearScope Otokop Videootoskop Hearx Digit) Obecnie sprzęt ten znajduje się na wyposażeniu Laboratorium Neuroinżynierii Medycznej Katedry Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej. Sprzęt ten został zakupiony w celu wsparcia realizacji grantu OPUS-18 UMO-2019/35/B/ST7/00500, przeznaczony jest również do realizacji prac badawczych i dyplomowych.

6.3. Prowadzone zajęcia dydaktyczne

rok akademicki 2023/2024 oraz rok akademicki 2024/2025

Zatrudnienie na stanowisku badawczym w ramach grantu SONATA-18 (DEC-2022/47/D/ST7/00229), którego jestem kierownikiem.

rok akademicki 2022/2023

Obniżka pensum dydaktycznego o 50% z tytułu członkostwa w Akademii Iuvenum Politechniki Wrocławskiej

a) Metody statystyczne w bioinżynierii (FTP001045L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki na kierunku Inżynieria Biomedyczna

rok akademicki 2021/2022:

Obniżka pensum dydaktycznego o 50% z tytułu członkostwa w Akademii Iuvenum Politechniki Wrocławskiej

a) Metody statystyczne w bioinżynierii (FTP001045L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki na kierunku Inżynieria Biomedyczna)

rok akademicki 2020/2021:

a) Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa)

b) Zasady redagowania opracowań i prac naukowych (FTP002098P; projekt dla studentów I st. z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki na kierunku Inżynieria Biomedyczna)

c) Wprowadzenie do programowania (NP001031L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki na kierunku Inżynieria Biomedyczna)

rok akademicki 2019/2020:

a) Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa)

rok akademicki 2018/2019:

a) Podstawy elektrotechniki i elektroniki 1 (ETP 2001C; ćwiczenia rachunkowe dla studentów I st. Inżynieria Biomedyczna)

b) Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa)

c) Podstawy elektrotechniki i elektroniki 1 (ETP 2001C; ćwiczenia rachunkowe dla studentów I st. Inżynieria Biomedyczna)

rok akademicki 2017/2018:

a) Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa)

rok akademicki 2016/2017:

a) Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna/ Inżynieria Materiałowa)

rok akademicki 2015/2016:

a) Elektronika i elektrotechnika (ETP 1006L; laboratorium dla studentów I st. z Wydziału Chemicznego na kierunku Technologia Chemiczna)

6.4. Opieka naukowa nad studentami – wypromowane prace na stopień

Jestem promotorem 9 pracy dyplomowych inżynierskich oraz 4 prac dyplomowanych magisterskich. Dane dotyczące realizowanych tematów przedstawione są poniżej.

6.4.1. Studia inżynierskie (I stopnia)

rok akademicki 2024/2025:

- **Weronika Domczewska**, kier. Inżynierii Systemów, Wydział Informatyki i Telekomunikacji

Projekt i implementacja algorytmu do identyfikacji wzorców w biomedycznych szeregach czasowych i ich klasteryzacja u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu

- **Radosław Pławewski**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Implementacja dynamicznej transformaty czasowej do oceny podobieństwa biosygnatów u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym

- **Jakub Bogacz**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Comparative analysis of algorithms for signal alignment between sequences considering outliers

rok akademicki 2023/2024:

- **Natalia Łysiak**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Projekt i realizacja uchwytu do pomiarów otoskopowych z wykorzystaniem smartfonu

- **Julia Trościńsko**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Ocena autoregulacji mózgowej w mikrokrążeniu i makrokrążeniu mózgowym z wykorzystaniem funkcjonalnej spektroskopii w bliskiej podczerwieni oraz ultrasonografii Dopplerowskiej

- **Karolina Urbaniak**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Komputerowo wspomagana analiza zmian parametrów autonomicznego układu nerwowego pod wpływem leków działających na układ krążenia

rok akademicki 2022/2023:

- **Kinga Stępień**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Pomiar i analiza wpływu treningu pamięci krótkotrwałej na zmiany stężenia hemoglobiny utlenowanej i nieutlenowanej w czasie wykonywania zadań pamięciowych z wykorzystaniem funkcjonalnej spektroskopii bliskiej podczerwieni

- **Łucja Krawiec**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Pomiar i analiza zmian stężenia hemoglobiny utlenowanej i nieutlenowanej związanych z odpowiedzią na bodźce wywołujące strach z wykorzystaniem funkcjonalnej spektroskopii bliskiej podczerwieni

rok akademicki 2021/2022:

- **Joanna Kotwica**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Opracowanie algorytmu do oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego w czasie narostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego

6.4.2. Studia magisterskie (II stopnia)

rok akademicki 2024/2025:

- **Monika Najdek**, kier. Big Data Analytics, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Comparison of Canonical Correlation Analysis and Deep Canonical Correlation Analysis to reveal the relationship between autonomic nervous system and cerebral autoregulation

rok akademicki 2022/2023:

- **Artur Stopa**, kier. Big Data Analytics, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Implementation of the algorithm for the selection and evaluation of the feature selection methods on the example of classification of patients for poor outcome after traumatic brain injury

- **Joanna Kotwica**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Opracowanie algorytmu do wyznaczenia parametrów pulsacji tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej w dziedzinie czasu i częstotliwości

rok akademicki 2021/2022:

- **Wiktoria Podyma**, kier. Inżynieria Biomedyczna, Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Opracowanie algorytmu do oceny zmian dobowych czułości baroreceptorów tętniczych, hemodynamiki systemowej i autoregulacji mózgowej u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętym tętniakiem

6.5. Indywidualny mentoring wybitnie uzdolnionych studentów i licealistów oraz prace naukowe i konferencyjne ze studentami

a) **Radosław Pławcki** (od sem. zimowego 2024/2025–obecnie)

Student realizował pod moim kierunkiem pracę naukową, związaną z oceną podobieństwa pomiędzy szeregiami czasowymi oraz identyfikacją wzorców i zależności w sygnałach biomedycznych. Rozwijał pod moim kierunkiem algorytm dynamicznej transformaty czasowej (DTW), który minimalizuje wpływ przesunięć i zniekształceń w czasie w analizowanych sygnałach. Efektami naszej współpracy są:

- doniesienie konferencyjne: 07-09.05.2025, **R. Pławcki, A. Uryga**, Implementation of a DTW algorithm to assess the similarity of biosignals in patients after aSAH, 71st International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- praca dyplomowa inżynierska (*Implementacja dynamicznej transformaty czasowej do oceny podobieństwa biosygnałów u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym*)

b) **Weronika Domczewska** (od sem. zimowego 2023/2024–obecnie)

Studentka realizowała pod moim kierunkiem pracę naukową, związaną z optymalizacją pod względem minimalizacji błędu średniokwadratowego modeli matematycznych z rodziny wielomianów ortogonalnych Czebyszewa w celu ich zastosowania do opisu wzorców w sygnałach biomedycznych. Efektami naszej współpracy są:

- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; **W. Domczewska, M. Najda, A. Uryga**, Time-trend patterns in baroreflex sensitivity and intracranial pressure after traumatic brain injury, 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- praca dyplomowa inżynierska (*Projekt i implementacja algorytmu do identyfikacji wzorców w biomedycznych szeregach czasowych i ich klasteryzacja u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu*).

c) **Ignacy Berent** (od sem. zimowego 2023/2024–obecnie)

Student realizował pod moim kierunkiem pracę naukową, związaną z rozwojem algorytmów do oceny entropii i złożoności zmienności rytmu zatokowego serca, a także entropii warunkowej i wzajemnej. Brał także aktywny udział w kierowanym przeze mnie projekcie SONATA-18, dotyczącym rozwoju metod do analizy związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową. Został laureatem stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) w 2025 roku. Efektami naszej współpracy są:

- artykuł naukowy: **A. Uryga, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański, M. Kasproicz, T. Buchner**. The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability. *Physiological Measurement*. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14;
- doniesienie konferencyjne: 23-25.05.2025, **I. Berent, A. Uryga**, Comparative Analysis of Transfer Entropy and Conditional Joint Transfer Entropy in Assessing Cerebral Autoregulation, BioMeeting 2025: Masłów Pierwszy

- doniesienie konferencyjne: 07-09.05.2025, **I. Berent, A. Uryga**, Influence of Sex and Resting Breathing on Autonomic Nervous System During Controlled Breathing using Transfer Entropy, 71st International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; **I. Berent, M. Najda, A. Uryga**, Machine-Learning Approach to Mortality Prediction After Brain Injury Using Volatility of Neurosignals 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 10-13.04.2024; **A. Uryga, M. Najda, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański**, Exploring the relationship between Autonomic Nervous System activity assessed by Phase-Rectified Signal Averaging and cerebral autoregulation during controlled breathing, Jubileuszowa 30. Konferencja Asocjacji elektrokardiologii nieinwazyjnej i telemedycyny PTK, Zakopane
- doniesienie konferencyjne: 21-24.03.2024; **I. Berent, M. Najda, A. Uryga**, Analiza doboru hiperparametrów algorytmu 'Phase rectified signal avergaing' (PRSA) na przykładzie kontrolowanego oddechu, XVI Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL 2024 "Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju", Lublin

d) **Damian Pietroń** (od sem. zimowego 2023/2024–obecnie)

Student realizował pod moim kierunkiem pracę naukową, związaną z analizą wpływu długości okna obliczeniowego i długości sygnału na metryki zmienności rytmu zatokowego oraz zmienności pulsu. Dodatkowo analizował wpływ zastąpienia sygnału EKG za pomocą nieinwazyjnego sygnału z fotopletyzmografii w analizie zmian rytmu zatokowego. Efektami naszej współpracy są:

- artykuł naukowy: **A. Uryga, B. Olszewski, D. Pietroń, M. Kasprowicz**. Impact of signal length and window size on heart rate variability and pulse rate variability metrics. Physiological Measurement. 2025, vol. 46, nr 7, art. 075006, s. 1-18.
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; **D. Pietroń, M. Najda, A. Uryga**, Reliability of the heart rate variability for assessing the autonomic nervous system in healthy volunteers, 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 02.12.2023; **D. Pietroń, M. Kasprowicz, A. Uryga**, Comparison of heart rate variability estimated using arterial blood pressure and electrocardiography in healthy volunteers, X Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP, Lublin

e) **Monika Najdek** (od sem. zimowego 2023/2024–obecnie)

Studentka realizowała pod moim kierunkiem pracę naukową, związaną z analizą kanoniczną korelacji oraz z zmodyfikowaną analizą korelacji przy zastosowaniu sieci neuronowych. Prowadziła prace nad analizą sygnałów rejestrowanych u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym. Pani Monika Najdek od roku akademickiego 2025/2026 będzie realizować studia doktoranckie na Politechnice Wrocławskiej, w ramach których będzie sprawować funkcję promotora pomocniczego. Efektami naszej współpracy są:

- artykuł naukowy: **A. Uryga**, M. Najdek, P. Urbański, M. Kasproicz, T. Buchner. *Relationship between the autonomic nervous system and cerebral autoregulation during controlled breathing*. European Journal of Applied Physiology. 2025. s. 1-18
- artykuł naukowy: A.I. Pelah, **M. Najdek**, M. Czosnyka, **A. Uryga**. Relationship between the amplitudes of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure using linear and non-linear approach. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2024,
- doniesienie konferencyjne: 14-17.07.2025, **M. Najdek**, C. Mataczyński, M. Burzyńska, **A. Uryga**. Using canonical correlation analysis to assess the risk of paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury, The Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Kopenhaga, Dania
- doniesienie konferencyjne: 07-09.05.2025, **M. Najdek**, **A. Uryga**, Assessment of cerebral autoregulation in SAH patients using deep canonical correlation analysis, 71st International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 23-25.05.2025, **M. Najdek**, C. Mataczyński, M. Burzyńska, **A. Uryga**, Assessment of paroxysmal sympathetic hyperactivity risk in TBI patients using deep canonical correlation analysis, BioMeeting 2025: Masłów Pierwszy
- doniesienie konferencyjne: 07-09.05.2025, **M. Najdek**, **A. Uryga**, Assessment of cerebral autoregulation in SAH patients using deep canonical correlation analysis, 71st International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 25-27.10.2024, **M. Najdek**, C. Mataczyński, M. Burzyńska, **A. Uryga**, The relationship between neurometric parameters and autonomic nervous system metrics in traumatic brain injury patients using canonical correlation analysis, 12th Aspects of Neuroscience, Warszawa
- doniesienie konferencyjne: 23-25.10.2024, **A. Uryga**, C. Mataczyński, **M. Najdek**, M. Najda, T. Buchner, Nonlinear method to assess autonomic modulation during controlled breathing, 13th ESGCO Meeting International conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, Saragossa, Hiszpania
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; **M. Najdek**, M. Najda, **A. Uryga**, Joint symbolic analysis of blood flow velocity during controlled breathing in healthy volunteers, 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice

f) **Agata Gut** (od sem. letniego 2023/2024–obecnie)

Studentka realizowała pod moim kierunkiem pracę naukową, związaną z badaniem związku pomiędzy entropią rytmu zatokowego a biomarkerami bariery krew-mózgu u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym. Efektami naszej współpracy są:

- a) doniesienie konferencyjne: 07-09.05.2025, **A. Gut**, **A. Uryga**, Association of Entropy Measure with Brain-Specific Biomarkers in Traumatic Brain Injury, 71st International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- b) doniesienie konferencyjne: 25-27.10.2024, **A. Gut**, A. Kazimierska, M. Kasproicz, **A. Uryga**, Analysis of the relationship between cerebral autoregulation and arterial baroreceptor sensitivity, 12th Aspects of Neuroscience, Warszawa

g) **Mikołaj Najda** (od sem. zimowego 2023/2024–do sem. letniego 2024/2025)

Student realizował pod moim kierunkiem pracę naukową w granie SONATA-18, którego byłem kierownikiem, związaną z rozwojem algorytmów do oceny synchronizacji pomiędzy szeregami czasowymi oraz zastosowaniem nowych metryk do oceny zmienności zależności pomiędzy dwoma szeregami czasowymi (m.in. zero-crossing rate). Obecnie student kontynuuje pracę badawczą na studiach doktoranckich w Maastricht University, Maastricht (Holandia). Efektami naszej współpracy są:

- artykuł naukowy: **M. Najda**, C. Mataczyński, M. Burzyńska, M. Kasprowicz, J. Kędziora, E. Hammarlund, E.P. Thelin, **A. Uryga**. Paroxysmal sympathetic hyperactivity risk modeling based on transients in time series describing the autonomic nervous system and cerebral hemodynamics. *Acta Neurochirurgica*. 2025, vol. 167, art. 158, s. 1-9;
- artykuł naukowy: **A. Uryga**, **M. Najda**, I. Berent, C. Mataczyński, P. Urbański, M. Kasprowicz, T. Buchner. The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability. *Physiological Measurement*. 2024, vol. 45, nr 9, art. 095004, s. 1-14
- doniesienie konferencyjne: 23-25.10.2024, **A. Uryga**, C. Mataczyński, M. Najdek, **M. Najda**, T. Buchner, Nonlinear method to assess autonomic modulation during controlled breathing, 13th ESGCO Meeting International conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, Saragossa, Hiszpania
- doniesienie konferencyjne: 27-28.09.2024, **A. Uryga**, **M. Najda**, C. Mataczyński, M. Burzyńska, Explainable artificial intelligence in predicting paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury, 13. Sympozjum "Współczesna Myśl Techniczna w Naukach Medycznych i Biologicznych, Wrocław
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; M. Najdek, **M. Najda**, **A. Uryga**, Joint symbolic analysis of blood flow velocity during controlled breathing in healthy volunteers, 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; W. Domczewska, **M. Najda**, **A. Uryga**, Time-trend patterns in baroreflex sensitivity and intracranial pressure after traumatic brain injury, 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; I. Berent, **M. Najda**, **A. Uryga**, Machine-Learning Approach to Mortality Prediction After Brain Injury Using Volatility of Neurosignals 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice
- doniesienie konferencyjne: 15-17.05.2024; D. Pietroń, **M. Najda**, **A. Uryga**, Reliability of the heart rate variability for assessing the autonomic nervous system in healthy volunteers, 70th International Medical Congress of Silesia SIMC, Katowice

h) **Emilia Romanek**, III Liceum Ogólnokształcące We Wrocławiu (sem. zimowy 2022/2023)

Projekt dot. przyczynowości w sygnałach biomedycznych prowadzony był w ramach programu, zapoczątkowanego przez dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej dla wybitnie uzdolnionych licealistów.

6.6. Nagrody za pracę uzyskane przez studentów, pracujących pod moim kierunkiem

a) Główna nagroda w konkursie Polskiego Towarzystwa Bioinformatycznego za najlepszą pracę inżynierską w roku 2025

W czerwcu 2025 główną nagrodę w konkursie Polskiego Towarzystwa Bioinformatycznego na najlepszą pracę inżynierską w roku 2025 uzyskała moja dyplomantka, pani inż. Weronika Domczewska (studentka Inżynierii Systemów, Wydział Informatyki i Telekomunikacji, Politechnika Wrocławska) za pracę dyplomową pt. *"Projekt i implementacja algorytmu do identyfikacji wzorców w biomedycznych szeregach czasowych i ich klasteryzacja u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu"*.

b) Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla studentów

W marcu 2025 student Inżynierii Biomedycznej (Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wrocławska) Ignacy Berent, którego jestem mentorem, uzyskał stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla studentów za znaczące osiągnięcia naukowe. Student był współautorem artykułu naukowego którego byłam wiodącym autorem oraz realizował pod moim kierunkiem prace nad rozwojem algorytmów obliczeniowych estymujących okresy przyspieszenia i zwolnienia akcji serca (asymetria rytmu zatokowego).

c) II nagroda w konkursie na najlepszą pracę inżynierską na Wydziale Informatyki i Telekomunikacji Politechniki Wrocławskiej

W lutym 2025 moja dyplomantka, pani inż. Weronika Domczewska, studentka Inżynierii Systemów (Wydział Informatyki i Telekomunikacji, Politechnika Wrocławska) uzyskała II nagrodę w konkursie na najlepszą pracę inżynierską na Wydziale Informatyki i Telekomunikacji Politechniki Wrocławskiej za pracę przygotowaną pod moim kierunkiem: *"Projekt i implementacja algorytmu do identyfikacji wzorców w biomedycznych szeregach czasowych i ich klasteryzacja u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu"*.

d) II nagroda w sesji "Neurology and Neurosurgery" za prezentację konferencyjną na konferencji International Medical Congress of Silesia SIMC 2024, Katowice

W maju 2024 pani inż. Weronika Domczewska, studentka Inżynierii Systemów (Wydział Informatyki i Telekomunikacji, Politechnika Wrocławska), której jestem mentorem, uzyskała II nagrodę w sesji "Neurology and Neurosurgery" za prezentację konferencyjną: *W. Domczewska, M. Najda, A. Uryga, Time-trend patterns in baroreflex sensitivity and intracranial pressure after traumatic brain injury*, Konferencja International Medical Congress of Silesia SIMC 2024, Katowice.

e) Główna nagroda w XVII konkursie Zarząd Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej na najlepszą pracę magisterską z dyscypliny/dziedziny inżynierii biomedycznej

W czerwcu 2024 moja dyplomantka, pani mgr inż. Joanna Kotwica, zdobyła główną nagrodę w XVII konkursie Zarząd Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej na najlepszą pracę magisterską z dyscypliny/dziedziny inżynierii biomedycznej, obronioną w 2023 roku. Praca magisterska nosiła tytuł: „*Development of an algorithm to determine the parameters of the cerebral blood flow velocity pulse waveform in the time and frequency domains*”.

6.7. Działalność organizacyjna

Działalność organizacyjna stanowi istotny aspekt mojego zaangażowania akademickiego. Aktywnie uczestniczę w inicjatywach mających na celu rozwój społeczności akademickiej. Mam doświadczenie zarówno w organizacji wydarzeń promujących Inżynierię Biomedyczną, jak i w koordynacji warsztatów o zasięgu międzynarodowym, w tym szkoleń specjalistycznych i wydarzeń popularnonaukowych. Podejmuję również działania organizacyjne w ramach struktur uczelnianych, pełniąc funkcje członkini komisji konkursowych, kolegium elektorów czy zespołów projektowych. Podejmowałam aktywne działania, współorganizując m.in. *Dni Otwarte* oraz *Dolnośląski Festiwal Nauki* na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej. Wspierałam również organizację międzynarodowych warsztatów dotyczących oprogramowania do monitoringu sygnałów biomedycznych (*Intensive Care Monitor*), a także *Światowego Kongresu Medycyny Spersonalizowanej (EPMA 2022)*. Poniżej przedstawiam szczegółowe zestawienie działań organizacyjnych, które podejmowałam zarówno przed, jak i po uzyskaniu stopnia doktora.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

- | | |
|---------------|--|
| kwiecień 2025 | Organizacja warsztatów z neuromonitoringu dla maturzystów w ramach Dni Otwartych na Politechnice Wrocławskiej |
| styczeń 2025 | Członek Komisji Konkursowej oceniającej aplikacje złożone w odpowiedzi na ogłoszony konkurs na stanowisko adiunkta badawczo-dydaktycznego (K65W11D04/46/2024) w Katedrze Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej |
| maj 2024 | Członek Kolegium Elektorów (grupa nauczycieli akademickich zatrudnionych na stanowiskach innych niż profesor i profesor uczelni) w wyborach Rektora Politechniki Wrocławskiej na kadencję 2024-2028 |
| kwiecień 2024 | Prezentacja zaplecza laboratoryjnego w Pracowni Neuroinżynierii Medycznej na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki w ramach Dni Otwartych na Politechnice Wrocławskiej |

- marzec 2024 Współorganizacja Dnia Kobiet w Nauce razem z Radiem LUZ i Akademią Młodych Uczonych i Artystów miasta Wrocławia
- czerwiec 2023 Organizacja warsztatów (razem z mgr inż. Cyprianem Mataczyńskim) dot. algorytmów do analizy semantycznej dla członków KN Signum
- maj 2023 Wsparcie organizacji Academia Europaea Wrocław Knowledge Hub Jubilee Event
- kwiecień 2023 Udział w European Human Resources Strategy for Researchers - meeting with EC auditors na Politechnice Wrocławskiej
- kwiecień 2023 Udział w organizacji wydziałowych Dni Otwartych promujących Inżynierię Biomedyczną poprzez współorganizowanie (razem z mgr inż. Cyprianem Mataczyńskim) warsztatów "Czy komputer zastąpi lekarza? Podstawy analizy semantyzmu w medycynie"
- marzec 2023 Współorganizacja Dnia Kobiet w Nauce razem z Radiem LUZ i Akademią Młodych Uczonych i Artystów miasta Wrocławia
- czerwiec 2022 Prezentacja zaplecza laboratoryjnego w Pracowni Neuroinżynierii Medycznej na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki w ramach Dni Otwartych na Politechnice Wrocławskiej
- czerwiec 2022 Współorganizowanie warsztatów, dotyczących wieloparametrowego monitorowania pacjentów przebywających na Oddziale Intensywnej Terapii przy wykorzystaniu programu *Intensive Care Medicine (ICM+)*. Odpowiadałam za rekrutację uczestników i promocję w mediach społecznościowych oraz kontakt z uczestnikami.
- marzec 2022 Złożenie wniosku "Opracowanie i wdrożenie na PWr oprogramowania wspierającego tworzenie planów zajęć" w konkursie Polytechnica Nova (wewnątrzuczelniany program pozyskania innowacyjnych projektów)
- wrzesień 2021 Wsparcie w opracowaniu dokumentów do ewaluacji dyscypliny Inżynieria biomedyczna na Politechnice Wrocławskiej. Jestem autorka opisu popularnonaukowego dotyczącego wdrożenia wieloparametrowego, przyłóżkowego monitorowania sygnałów medycznych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, wraz z przygotowaniem rysunków i przykładowych analiz
- wrzesień 2021 Wsparcie organizacji przez Katedrę Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej Światowego Kongresu Medycyny Spersonalizowanej (EPMA 2022). Odpowiadałam za wsparcie techniczne w zakresie przeprowadzenia zdalnego konferencji oraz byłam przewodniczącym sesji w czasie odbywania się konferencji
- kwiecień 2021 Udział w organizacji wydziałowych Dni Otwartych promujących Inżynierię Biomedyczną

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

rok akademicki 2015/2016	Współtworzenie Kodeksu Etyki Doktoranta (Zgodnie z delegacją wyrażoną w art. 208 ust. 1a ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym), jako członek Samorządu Doktorantów Politechniki Wrocławskiej
rok akademicki 2015/2016	Członek Rady Doktorantów Politechniki Wrocławskiej (m.in. regularne procedowanie w sprawach bieżących, pełnienie funkcji redaktora prowadzącego Elektroniczny Biuletyn Doktorantów Politechniki Wrocławskiej)
rok akademicki 2015/2016	Członek Rady Jakości Kształcenia (m.in. prace nad rozwijaniem otwartych zasobów edukacyjnych oraz Akademickim Centrum Przedmiotów Technicznych i Ścisłych AKCEPT przy Politechnice Wrocławskiej)
lata 2011-2014	Zastępca Redaktora Naczelnego ogólnouczelnianego miesięcznika studenckiego "ŻAK", wydawanego na Politechnice Wrocławskiej
sem. letni roku akademickiego 2013/2014	Redaktor Naczelna biuletynu informacyjnego dla studentów "eStudent", wydawanego przez Parlament Studentów Politechniki Wrocławskiej
rok akademicki 2012/2013	Członek Koła Naukowego "Micela", działającego przy Katedrze Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej
rok akademicki 2011/2012	Członek Koła Naukowego "Biomba", działającego przy Katedrze Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej

6.8. Popularyzacja nauki

Popularyzacja nauki stanowi ważną i integralną część mojej działalności naukowej i dydaktycznej. Podejmuję wysiłki zmierzające do przystępnego i angażującego przybliżania zagadnień z zakresu inżynierii biomedycznej, neuroinżynierii oraz sztucznej inteligencji. Swoje wystąpienia kieruję zarówno do młodzieży szkolnej jak i osób dorosłych. Moim celem jest nie tylko promocja osiągnięć naukowych, ale także inspirowanie młodych osób do podejmowania kariery naukowej oraz rozwijania interdyscyplinarnych zainteresowań. W tym celu wielokrotnie występowałam w lokalnym radiu, brałam udział w wydarzeniach popularnonaukowych (m.in. Dolnośląski Festiwal Nauki). Działam również w przestrzeni internetowej, prowadząc profile w mediach społecznościowych Akademii Iuvenum (w czasie trwania kadencji 2021-2023) oraz Laboratorium Neuroinżynierii Medycznej BrainLab:

<https://www.facebook.com/profile.php?id=100075663355273>

<https://www.facebook.com/profile.php?id=100078425250487>

Regularnie współpracuję ze szkołami średnimi, organizacjami studenckimi oraz stowarzyszeniami popularyzującymi naukę. Poniżej przedstawiam wyszczególnione działania podejmowane przeze mnie w ramach popularyzacji nauki.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

luty 2025	Prezentacja dot. Inżynierii Biomedycznej dla licealistów z I Liceum Ogólnokształcącego w Ostrzeszowie
wrzesień 2024	Udział jako prelegent w Dolnośląskim Festiwalu Nauki (DFN) z wykładem pt. "Jak nie zabłądzić w lesie... losowym? Podstawy uczenia maszynowego"
luty 2024	Udział w audycji radiowej Radia Luz "Kobiety w nauce" w programie "Na Synapsach" w ramach Międzynarodowego Dnia Kobiet i Dziewcząt w Nauce https://creators.spotify.com/pod/profile/na-synapsach/episodes/Midzynarodowy-Dzie-Kobiet-i-Dziewczat-w-Nauce-10-02-2024-e2fm6p6
grudzień 2023	Udział jako prelegent w Festiwalu Explory w Miliczu w I Liceum Ogólnokształcące im. Armii Krajowej w Miliczu
wrzesień 2023	Udział jako prelegent w Dolnośląskim Festiwalu Nauki (DFN) z wykładem pt. "Algorytmy do analizy zaburzeń autonomicznego układu nerwowego po urazach mózgu"
luty 2023	Udział w audycji radiowej Radia Luz "Kobiety w nauce" w programie "Na Synapsach" w ramach Międzynarodowego Dnia Kobiet i Dziewcząt w Nauce https://creators.spotify.com/pod/profile/na-synapsach/episodes/Midzynarodowy-Dzie-Kobiet-i-Dziewczat-w-Nauce-11-02-2023-e1ussu3/a-a9b0b8q
grudzień 2022	Udział w cyklu Radiowa Audycja Naukowa na antenie Radia RAM (wystąpienie jako prelegent) https://radiatoram.pl/articles/view/47325/Radiowa-Audycja-Naukowa-nieinwazyjne-badania-mozgu
listopad 2022	Udział w programie Radia Luz, dotyczącym serialu "Medycyna 4.0"
październik 2022	Udział w tworzeniu filmu popularnonaukowego (serial Pwr "MEDYCNA 4.0") odcinek "Pod presją czasu" : https://www.youtube.com/watch?v=kPYnfrQ591A&t=1s
wrzesień 2022	Udział jako prelegent w Dolnośląskim Festiwalu nauki z wykładem pt. "Takie tango, czyli oś mózg – serce"

kwiecień 2022	Współpraca z samorządem studenckim na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki przy tworzeniu filmu promującego studia na w/w wydziale; film promocyjny w końcowej wersji został zaprezentowany w mediach społecznościowych: https://www.facebook.com/wppt.pwr/videos/960147271272168
styczeń 2022	Udział w audycji radiowej Radia Luz "Na Synapsach" w odcinku "Academia Iuvenum: co oznacza bliskie spotkanie z neuroinżynierią": https://open.spotify.com/episode/5ehXiWYDBczTf4lvpqRTzU
sem. letni 2021/2022	Opracowanie propozycji projektu naukowego z zakresu Inżynierii Biomedycznej, koncentrującego się wokół przetwarzania sygnałów, dla uzdolnionej młodzieży licealnej z wrocławskich liceów (III Liceum ogólnokształcące we Wrocławiu, XIV Liceum ogólnokształcące we Wrocławiu, Akademickie Liceum Ogólnokształcące we Wrocławiu) oraz wsparcie przy tworzeniu oferty projektów ze strony Katedry Inżynierii Biomedycznej; następnie w czerwcu 2022 udział w Dniu Otwartym na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:

listopad 2013	Wsparcie przy organizacji prezentacji promujących Inżynierię Biomedyczną
czerwiec 2013	Przygotowanie i poprowadzenie interaktywnych stoisk dla uczestników II Olimpiady "Asy zdrowia" w Hali Stulecia we Wrocławiu
kwiecień 2013	Wsparcie przy organizacji "Tygodnia Zdrowia" na Politechnice Wrocławskiej, cyklicznej imprezy promującej zdrowy styl życia
maj 2012	Udział przy organizacji "Tygodnia Zdrowia" na Politechnice Wrocławskiej, cyklicznej imprezy promującej zdrowy styl życia

7. INNE WAŻNE INFORMACJE DOTYCZĄCE KARIERY ZAWODOWEJ

7.1. Uczestnictwo w organizacjach i towarzystwach

Jestem członkiem czynnym trzech organizacji naukowych:

- **International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN)**

Strona internetowa: <https://autonomicneuroscience.info/>

Od 2022 jestem członkiem International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN), międzynarodowego towarzystwa naukowego zrzeszającego badaczy zajmujących się autonomicznym układem nerwowym. ISAN integruje środowisko naukowe zajmujące się układem autonomicznym i promuje publikację wyników badań poprzez oficjalne czasopismo naukowe: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Członkostwo w ISAN pozwala mi aktywnie uczestniczyć w międzynarodowych inicjatywach naukowych i budować sieć kontaktów z czołowymi badaczami z dziedziny neurobiologii autonomicznego układu nerwowego. Posiadam w dorobku naukowym dwie publikacje opublikowane w czasopiśmie ISAN:

- **A. Uryga**, M. Czosnyka, M. Kasprowicz, M. Burzyńska, B. Dragan, K.P. Budohoski, N. Nasr. *Can ‘noisy data’ perform as well as ‘clean data’ in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage?* *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2025, vol. 260, art. 103292, s. 1-8
- **A. Uryga**, N. Nasr, M. Kasprowicz, J. Woźniak, W. Goździk, M. Burzyńska. *Changes in autonomic nervous system during cerebral desaturation episodes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2022, vol. 239, art. 102968, s. 1-10.

• European Federation of Autonomic Societies (EFAS)

Strona internetowa: <https://www.efasweb.com/net/index.php/about-efas>

Od 2022 jestem członkiem zwyczajnym European Federation of Autonomic Societies (EFAS). Członkostwo to pozwala mi na bieżące śledzenie najnowszych europejskich osiągnięć w dziedzinie badań nad autonomicznym układem nerwowym, uczestnictwo w konferencjach i warsztatach organizowanych przez EFAS oraz rozwijanie współpracy naukowej w międzynarodowym, europejskim gronie ekspertów.

• Akademia Młodych Uczonych i Artystów (AMUIA)

Strona internetowa: <https://akademia.wroc.pl/category/members/>

Zostałam członkiem Akademii Młodych Uczonych i Artystów (AMUIA) na kadencję 2023-2028. Akademia Młodych Uczonych i Artystów funkcjonuje jako zespół opiniodawczo-doradczy Prezydenta Wrocławia. W ramach pracy w AMUIA byłam członkiem panelu oceniającego kandydatury do stypendium naukowego dla doktorantów (Studencki Program Stypendialny Wrocławia). Uczestniczę w seminariach naukowych oraz angażuję się w działania popularyzatorskie.

• Academia Iuvenum

Strona internetowa: <https://pwr.edu.pl/uczelnia/academia-iuvenum>

W latach 2021-2023 byłam członkiem Akademii Iuvenum, prestiżowej organizacji działającej na Politechnice Wrocławskiej, skupiającej młodych, wybitnych naukowców. W ramach członkostwa w Akademii Iuvenum podejmowałam działania organizacyjne na rzecz uczelni, uczestniczyłam w dedykowanych szkoleniach i kursach, a także brałam udział w debatach i wyjazdach szkoleniowych.

7.2. Stypendia, nagrody i wyróżnienia

W ostatnich latach moja działalność naukowa, dydaktyczna oraz organizacyjna została wielokrotnie wyróżniona zarówno na szczeblu uczelnianym, ogólnopolskim, jak i międzynarodowym. Dwukrotnie uzyskałam nagrodę w programie SECUNDUS Politechniki Wrocławskiej za najwyższą sumę punktów za publikacje wśród młodych naukowców (2024, 2025), co potwierdza wysoką jakość oraz systematyczność prowadzonych badań. Jestem również czterokrotną laureatką programu PRIMUS w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna, dedykowanego najbardziej aktywnym badaczom, publikującym w wysoko punktowanych czasopismach. Moje zaangażowanie w proces dydaktyczny (dyplomowy) zostało docenione na arenie ogólnopolskiej – dwukrotnie otrzymałam tytuł promotora najlepszych prac dyplomowych (inżynierskiej i magisterskiej) w konkursach organizowanych przez Polskie Towarzystwo Bioinformatyczne oraz Polskie Towarzystwo Inżynierii Biomedycznej. W 2023 roku zostałam wybrana w drodze konkursu na członka Akademii Młodych Uczonych i Artystów Wrocławia (AMUiA), a wcześniej nominowana i wybrana w drodze konkursu do Akademii Iuvenum PWr (kadencja 2021-2023). Otrzymałam również wyróżnienie "Young Outstanding Scientist – Rising Star" od międzynarodowego towarzystwa Cerebral Haemodynamic Regulation network oraz byłam trzykrotnie nominowana do prestiżowej nagrody 'Iuvenes Wratislaviae' przyznawanej przez Polską Akademię Nauk (oddział Wrocławski). Moje wystąpienia naukowe zostały kilkakrotnie wyróżnione za najlepsze prezentacje konferencyjne. Powyższe osiągnięcia stanowią potwierdzenie dobrego poziomu prowadzonych przeze mnie badań naukowych, jak i zaangażowania w rozwój społeczności akademickiej. Poniżej przedstawiam zestawienie nagród, stypendiów i wyróżnień uzyskanych w okresie po uzyskaniu stopnia doktora oraz przed uzyskaniem stopnia doktora.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

rok akadem. 2024/2025	Laureatka programu PRIMUS w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna
czerwiec 2025	Promotor najlepszej pracy inżynierskiej z bioinformatyki w Polsce w ramach konkursu organizowanego przez Polskie Towarzystwo Bioinformatyczne za pracę dyplomowa pani Weroniki Domczewskiej <i>"Projekt i implementacja algorytmu do identyfikacji wzorców w biomedycznych szeregach czasowych i ich klasteryzacja u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu"</i>
czerwiec 2025	Wyróżnienie za najlepszy plakat <i>"Związek pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego, autoregulacją mózgową a biomarkerami uszkodzenia mózgu w ostrej fazie po urazie mózgu"</i> na konferencji XXXV Konferencja "Postępy w Anestezjologii i Intensywnej Terapii"

kwiecień 2025	Nagroda w programie SECUNDUS Politechniki Wrocławskiej za największą sumę wartości punktowych w publikacjach wśród młodych naukowców
listopad 2024	Promotor najlepszej pracy magisterskiej z inżynierii biomedycznej w Polsce w ramach konkursu organizowanego przez Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej za pracę dyplomowa pani Joanny Kotwicy " <i>Opracowanie algorytmu do wyznaczenia parametrów pulsacji tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej w dziedzinie czasu i częstotliwości</i> "
październik 2024	Nagroda Dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wrocławska
rok akadem. 2023/2024	Laureatka programu PRIMUS w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna
październik 2024	Nominacja do Nagrody 'Juvenes Wratislaviae' Wrocławskiego oddziału Polskiej Akademii Nauk (PAN)
kwiecień 2024	Nagroda w programie SECUNDUS Politechniki Wrocławskiej za największą sumę wartości punktowych w publikacjach wśród młodych naukowców
marzec 2024	Nominacja w ramach 9. Edycji Nagród Forum Inteligentnego Rozwoju - Naukowiec Przyszłości 2024
listopad 2023	Wyróżnienie 'Young Outstanding Scientists' przyznawane przez towarzystwo CARNET Cerebrovascular Research Network jako "Rising Star" w uznaniu za innowacyjność i wpływ moich badań
październik 2023	Nominacja do Nagrody 'Juvenes Wratislaviae' Wrocławskiego oddziału Polskiej Akademii Nauk (PAN)
rok akadem. 2022/2023	Laureatka programu PRIMUS w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna
wrzesień 2023	Najlepsza prezentacja w sesji: Mathematical and Computational, modelling in Physiology, Medicine and Biomedical Engineering w ramach konferencji PCBBE 2023
lipiec 2023	Członek Akademii Młodych Uczonych i Artystów Wrocławia (AMUA) na kadencję 2023-2028, wyłoniony w drodze konkursu wśród młodych naukowców
październik 2022	Nominacja do Nagrody 'Juvenes Wratislaviae' Wrocławskiego oddziału Polskiej Akademii Nauk (PAN)
rok akadem. 2021/2022	Laureatka programu PRIMUS w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna

czerwiec 2021	Nominacja do I kadencji Akademii Iuvenum na Politechnice Wrocławskiej na lata 2021-2023 w drodze konkursu wśród młodych naukowców
maj 2020	Roczne stypendia START dla wybitnych młodych uczonych na początku kariery naukowej (Fundacja na rzecz Nauki Polskiej (FNP), Warszawa)

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

czerwiec 2019	Laureatka stypendium Czesław M. Rodkiewicz Scholarship Foundation dla doktorantów, prowadzących badania w dziedzinie powiązania techniki z naukami medycznymi (Czesław M. Rodkiewicz Scholarship Foundation, Edmonton, Kanada)
listopad 2018	Nagroda Dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wrocławska
marzec 2018	II nagroda za najlepszą prezentację konferencyjną Komitetu Naukowego Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych", PAN, Wrocław
luty 2018	I nagroda za najlepszą prezentację konferencyjną Komitetu Naukowego 2nd Wroclaw Scientific Meetings
rok akadem. 2016/2017	Wyróżnienie Rektora Politechniki Wrocławskiej za pracę na rzecz środowiska doktoranckiego
rok akadem. 2016/2017	Stypendium naukowe dla najlepszych doktorantów Politechniki Wrocławskiej
rok akadem. 2016/2017	Stypendium projakościowe dla najlepszych doktorantów Politechniki Wrocławskiej
kwiecień 2016	I nagroda Zarządu Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej w Warszawie, w IX edycji konkursu na najlepszą pracę magisterską obronioną w 2015
rok akadem. 2015/2016	Stypendium projakościowe dla najlepszych doktorantów
listopad 2015	I miejsce w konkursie na najlepszą pracę magisterską, ogłoszonym przez Wrocławski Oddział SEP
listopad 2015	IX m-ce w konkursie na najlepszego absolwenta studiów II stopnia Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej
listopad 2015	List gratulacyjny Prorektora ds. Nauczania Politechniki Wrocławskiej z okazji ukończenia studiów magisterskich z oceną celującą

listopad 2015	List gratulacyjny Dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej z okazji ukończenia studiów magisterskich z oceną celującą
listopad 2014	List gratulacyjny Prorektora ds. Nauczania Politechniki Wrocławskiej z okazji ukończenia studiów inżynierskich z oceną celującą
listopad 2014	List gratulacyjny Dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej z okazji ukończenia studiów inżynierskich z oceną celującą
listopad 2014	V m-ce w konkursie na najlepszego absolwenta studiów I stopnia Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej
czerwiec 2014	Stypendium z Funduszu Własnego Politechniki Wrocławskiej dla najbardziej aktywnych studentów
rok akadem. 2013/2014	Stypendium Rektora Politechniki Wrocławskiej
czerwiec 2013	Stypendium z Funduszu Własnego Politechniki Wrocławskiej dla najbardziej aktywnych studentów
czerwiec 2013	Nagroda Dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej
Rok akadem. 2012/2013	Stypendium Rektora Politechniki Wrocławskiej
czerwiec 2012	Stypendium z Funduszu Własnego Politechniki Wrocławskiej dla najbardziej aktywnych studentów
maj 2012	Nagroda Rektora Politechniki Wrocławskiej
Rok akadem. 2011/2012	Stypendium Rektora Politechniki Wrocławskiej za wysoką średnią ocen
listopad 2011	Nagroda Dziekana Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej

7.3. Ukończone szkoły letnie, szkolenia i certyfikaty

Udział w licznych kursach i szkoleniach pozwolił mi znacząco poszerzyć kompetencje. Zdobyłam wiedzę z zakresu etyki badań naukowych, zasad dobrej praktyki klinicznej, zarządzania projektami oraz nowoczesnych metod analizy danych, w tym uczenia maszynowego. Uczestnictwo w szkoleniach z zakresu komunikacji naukowej, pracy zespołowej, a także zarządzania konfliktem umożliwiło mi rozwinięcie kompetencji interpersonalnych oraz umiejętności prowadzenia zespołu i współpracy w środowisku interdyscyplinarnym i międzynarodowym.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

maj 2025	Ukończenie kursu "Korupcja w administracji publicznej" (platforma e-learningowa CBA)
maj 2025	Ukończenie kursu "Korupcja w biznesie" (platforma e-learningowa CBA)
maj 2025	Ukończenie kursu "Przeciwdziałanie korupcji" (platforma e-learningowa CBA)
listopad 2024	Ukończenie kursu "Module 2 (2023) - Research Ethics Evaluation", organizowanego przez Training and Resources in Research Ethics Evaluation (TRREE)
listopad 2024	Ukończenie kursu "Module 1 (2023) - Introduction to Research Ethics", organizowanego przez TRREE
listopad 2024	Ukończenie kursu „ICH E6 (R2) Good Clinical Practice ver. 1.0., organizowanego przez Agencję Badań Medycznych
październik 2024	Uczestnik warsztatów "Zarządzanie emocjami i komunikacja efektywna w konflikcie międzykulturowym", organizowanych przez Dział Szkoleń i Rozwoju Wspólnoty, w ramach Akademii Kompetencji na Politechnice Wrocławskiej
czerwiec 2023	Udział w szkoleniu "Action learning – problems solving"
maj 2023	Udział w warsztatach "Ocena wniosków w Narodowym Centrum Nauki", organizowanych w ramach Dni NCN 2023
kwiecień 2023	Udział w szkoleniu dotyczącym polityki otwartego dostępu do danych Narodowego Centrum Nauki
sem. letni 2022/2023	Ukończenie kursów specjalistycznych dotyczących uczenia maszynowego i data science na platformie Coursera (Coursera IBM Exploratory Data Analysis for Machine Learning; Coursera IBM Introduction to Machine Learning; The State University of New York Practical Time Series Analysis; Coursera IBM Unsupervised Machine Learning)
sem. letni 2021/2022	Ukończenie Kursu Dydaktycznego Szkoły Wyższej (nr certyfikatu: 15/KD/II/W8N/2022)
wrzesień 2022	Uzyskanie certyfikatu "PRINCE 2 Foundation Certificate in Project Management"
czerwiec 2022	Uczestnik kursu świadomościowego dot. funkcjonowania osób z niepełnosprawnościami w ramach programu "Politechnika Nowych Szans"

kwiecień 2022	Uczestnik szkolenia dla wnioskodawców, organizowanego przez Narodowe Centrum Nauki
kwiecień 2022	Ukończenie Akademii Soft Skills Santander PWr dla doktorantów i młodych naukowców, w ramach której odbył się cykl wykładów online organizowanych przez Biuro Karier Politechniki Wrocławskiej oraz Santander Universidades
sem. letni 2021/2022	Ukończenie kursu Nature Masterclass w ramach którego odbyłam następujące szkolenia (https://masterclasses.nature.com/): – Writing and publishing a review paper – Writing a research paper – Publishing a research paper – Participating in a collaboration – Networking for Researchers – Narrative Tools for Researchers – Managing Research Data – Leading a collaboration – Introduction to collaboration – Interpreting scientific results – Focus on peer review
listopad 2021	Uczestnik szkolenia dotyczącego aplikowania o granty ERC (European Research Council): wydarzenie "Mentoring 2nd session"
październik 2021	Uczestnik szkolenia dotyczącego Horyzontu Europa "Plan komunikacji i upowszechnienia wyników badań naukowych"
październik 2021	Uczestnik szkolenia dotyczącego aplikowania o granty "Marie Skłodowska-Curie Action"

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

maj 2015	Warsztaty "Praktyczna lekcja zarządzania ryzykiem i bezpieczeństwa IT" w ramach VI edycji ogólnopolskiego projektu IAESTE CaseWeek
grudzień 2013	Kurs "4.01x: Take Your Medicine – The Impact of Drug Development" organizowany przez UTAustinX, interaktywny kurs na platformie edX (The University of Texas System)
marzec 2015	Szkolenie w ramach programu "Informatyka biznesowa" prowadzonych przez Stowarzyszenie Studenckie WIGGOR
czerwiec 2012	Letnia Szkoła Immunologii, Biochemii i Mikrobiologii organizowanej przez Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN w ramach projektu "Probiotyki: współpraca naukowa, transfer wiedzy i edukacja"

7.3. Finansowanie badań naukowych

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

4 projekty, w tym 2 prowadzonych jako kierownik projektu/działania naukowego

Realizowane:

- P1** Projekt SONATA 18, Narodowe Centrum Nauki,
UMO-2022/47/D/ST7/00229,
2023–2025 (24 miesiące), jednostka realizująca: Politechnika Wrocławska
Tytuł: *AUTOMATIC: Analiza związku pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a autoregulacją mózgową z wykorzystaniem metod uczenia maszynowego*
Funkcja w projekcie: **Kierownik projektu**; Budżet: 814 810 PLN

Zrealizowane:

- P2** Projekt MINIATURA 5, Narodowe Centrum Nauki,
DEC-2021/05/X/ST7/00454,
2021–2022 (12 miesięcy), jednostka realizująca: Politechnika Wrocławska
Tytuł: *Rozwój algorytmów i metod przetwarzania sygnałów biomedycznych do oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego w dziedzinie czasu i częstotliwości*
Funkcja w projekcie: **Kierownik projektu**; Budżet: 7 700 PLN
- P3** Projekt OPUS 18, Narodowe Centrum Nauki, UMO-2019/35/B/ST7/00500,
2020–2024 (48 miesięcy), jednostka realizująca: Politechnika Wrocławska
Tytuł: *Rozwój metod monitorowania podatności mózgowej na podstawie analizy kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu*
Funkcja w projekcie: **Wykonawca w projekcie**
Opis realizowanych działań: Odpowiadałam za opracowanie nieinwazyjnej metody pomiaru podatności mózgowej przy wykorzystaniu wideo rejestracji przemieszczeń błony bębenkowej u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym oraz wyznaczenie przemieszczenia błony bębenkowej na podstawie video zarejestrowanego u zdrowych ochotników w czasie zastosowania ucisku mankietem na żyłę szyjną przy użyciu algorytmu do wzmocnienia mikrodrgań błony bębenkowej; Budżet: 1 361 280 PLN
- P4** Akademickie Partnerstwa Międzynarodowe
Projekt Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (NAWA),
PPI/APM/2019/1/00085/U/00001
2019–2022 (36 miesięcy), jednostka realizująca: Politechnika Wrocławska

Tytuł: *Międzynarodowe partnerstwa akademickie Politechniki Wrocławskiej: fizyka i inżynieria dla przyszłych technologii elektronicznych, optycznych i medycznych (FizInż-EOM)*

Funkcja w projekcie: **Wykonawca projektu**

Opis realizowanych działań: Współorganizowałam międzynarodowe warsztaty szkoleniowe z obsługi zintegrowanego środowiska do rejestracji i analizy sygnałów biomedycznych na oddziałach intensywnej terapii medycznej ICM+ (Intensive Care Monitor); wydarzenie to odbyło się 10.06.2022. W warsztatach udział wzięło kilkunastu naukowców z krajowych i zagranicznych ośrodków (m.in. z Litwy); uczestniczyłam w wyjeździe konsultacyjnym 02-05.09.2022 gdzie wygłosiłam wystąpienie na seminarium zespołu pod kierunkiem prof. Czosnyki 'Brain Physics Laboratory'

Budżet: 1 965 998 PLN

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora: 2 projekty

- P5** Projekt OPUS 5, Narodowe Centrum Nauki, 2013/09/B/NZ4/01343, 2014–2018 (54 miesiące), jednostka realizująca: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Tytuł: *Rola stanu autoregulacji mózgowej, układu krążenia i stopnia uszkodzenia mózgu w rozwoju wtórnego niedokrwienia po krwawieniu podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka*

Funkcja w projekcie: **Student-stypendysta**; Budżet: 1 018 096 PLN

Opis realizowanych działań: *Opracowanie zarejestrowanych sygnałów i danych klinicznych oraz wykonanie analizy statystycznej i opracowanie modeli predykcyjnych, dotyczących śmiertelności u pacjentów z po krwawieniu podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka; opracowanie statystyczne wyników pomiarów hemodynamiki układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z aSAH.*

- P6** Projekt SONATA-BIS 13, Narodowe Centrum Nauki, 2013/10/E/ST7/00117, 2014–2018 (48 miesięcy), jednostka realizująca: Politechnika Wrocławska
- Tytuł: *Analiza dynamicznej autoregulacji mózgowej w połączonej dziedzinie czasu i częstotliwości*

Funkcja w projekcie: **Student-stypendysta**; Budżet: 856 220 PLN

Opis realizowanych działań: *Rejestracja sygnałów hemodynamiki mózgowej i systemowej w grupie ponad pięćdziesięciu młodych, zdrowych ochotników w czasie wykonywania protokołu modyfikującego działanie autoregulacji mózgowej; analiza wstępna zarejestrowanych sygnałów; zaproponowanie odpowiedniej metody dotyczącej filtracji sygnału, ograniczenia próbkowania i innych etapów przetwarzania wstępnego sygnałów biomedycznych; zaproponowanie metody analizy wpływu oddechu na parametry modelowe hemodynamiki mózgowej*

7.4. Podsumowanie aktywności naukowej

Tabela 3 Podsumowanie aktywności naukowej z zaprezentowaniem danych bibliometrycznych.

Aktywność	Pozycja	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	SUMA
Publikacje	Publikacje JCR	8	33	41
	Publikacje spoza listy JCR	3	0	3
	Rozdziały w monografiach	2	0	2
	Prace opublikowane w materiałach konf.	21	38	59
	Suma	34	73	107*
Wskaźniki [#]	IF	19.2	117.7	136.9
	IF do cyklu habilitacyjnego	----	24.0	24.0
	Indeks Hirscha - Scopus	H-2	H-9	H-9
	Indeks Hirscha - WoS	H-2	H-9	H-9
	Indeks Hirscha – Google Scholar	H-2	H-11	H-11
	Cytowania-Scopus	10	251	261
	Cytowania-Scopus bez autocytowań	6	194	200
	Cytowania – WoS	9	226	235
	Cytowania – WoS bez autocytowań	5	169	174
	Cytowania - Google Scholar	11	349	360
	Punktacja MNiSW (punktacja z aktualnej listy MNiSW)	347 (750)	3 390	3 737 (4 140)
	Punktacja MNiSW dla cyklu habilitacyjnego	----	840	840
Konferencje	Krajowe	26	28	54
	Międzynarodowe	4	24	32
	Postery	14	19	33
	Referaty	16	33	49
	Przewodniczenie sesji	0	3	3
	Organizacja konf./warsztatów	0	2	2
Projekty	Kierownik	2	2	4
	Wykonawca	2	2	4
	Wsparcie	0	1	1
Staże zagraniczne	Do 3 miesięcy	1	0	1
	Do 1 miesiąca	0	3	3
Wydawnictwa	Recenzje	0	55	55
Działalność dyd.	Opiekun pracy inż.	0	9	9
	Opiekun pracy mgr	0	4	4
	Suma prac dyplomowych	0	13	13

* Łączny dorobek z bazy Politechniki Wrocławskiej DONA (N=108) zawiera rozprawę doktorską, której nie uwzględniono w powyższej tabeli.

[#] Stan na dzień 09.09.2025

8. BIBLIOGRAFIA

- Abraham, M. K., & Chang, W.-T. W. (2016). Subarachnoid Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 34(4), 901–916. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.011>
- Ainslie, P. N., & Brassard, P. (2014). Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000Prime Reports*, 6, 14. <https://doi.org/10.12703/P6-14>
- Ainslie, P. N., & Duffin, J. (2009). Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(5). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.91008.2008>
- Airaksinen, J., Huikuri, H. V, Hubti, L., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U. O., Tulppo, M., Mäkikallio, T., Eckberg, D. L., Airaksinen, J., & Huikuri, H. V. (2001). Effects of noradrenaline on human vagal baroreflexes. *Annals of Medicine*, 33, 193–200. <https://doi.org/10.3109/07853890109002077>
- Baselli, G., Caiani, E., Porta, A., Montano, N., Signorini, M. G., & Cerutti, S. (2002). Biomedical signal processing and modeling in cardiovascular systems. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 30(1–3), 55–84. <https://doi.org/10.1615/CRITREVBIO MEDENG.V30.I123.40>
- Battisti-Charbonney, A., Fisher, J., & Duffin, J. (2011). The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *Journal of Physiology*, 589(12), 3039–3048. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.206052>
- Baumert, M., Baier, V., Truebner, S., Schirdewan, A., & Voss, A. (2005). Short- and long-term joint symbolic dynamics of heart rate and blood pressure in dilated cardiomyopathy. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 52(12), 2112–2115. <https://doi.org/10.1109/TBME.2005.857636>
- Baumert, M., Javorka, M., & Kabir, M. (2015). Joint symbolic dynamics for the assessment of cardiovascular and cardiorespiratory interactions. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 373(2034). <https://doi.org/10.1098/RSTA.2014.0097>
- Baumert, M., Javorka, M., & Kabir, M. M. (2013). Joint symbolic analyses of heart rate, blood pressure, and respiratory dynamics. *Journal of Electrocardiology*, 46(6), 569–573. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.07.009>
- Baumert, M., Javorka, M., Seeck, A., Faber, R., Sanders, P., & Voss, A. (2012). Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy. *Computers in Biology and Medicine*, 42(3), 347–352. <https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOMED.2011.03.019>

- Benarroch, E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), 988–1001.
[https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62272-1)
- Benarroch, E. E. (2008). The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. *Neurology*, 71(21), 1733–1738.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000335246.93495.92>
- Bernardi, L., Gabutti, A., Porta, C., & Spicuzza, L. (2001). Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *Journal of Hypertension*, 19(12), 2221–2229. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00016>
- Borutta, M. C., Gerner, S. T., Moeser, P., Hoelter, P., Engelhorn, T., Doerfler, A., Huttner, H. B., Schwab, S., Kuramatsu, J. B., & Koehn, J. (2022). Correlation between clinical severity and extent of autonomic cardiovascular impairment in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurology*, 269(10), 5541.
<https://doi.org/10.1007/S00415-022-11220-W>
- Buchner, T., Żebrowski Pracownia Fizyki Układu Krążenia, J. J., Fizyki, W., & Warszawska, P. (2010). Oscillations in the cardiovascular system - physical models for the interpretation of physiological phenomena. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, 68(V), 391–399. <https://doi.org/10.33963/V.KP.79577>
- Budohoski, K. P., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P. J., Smielewski, P., Steiner, L. A., & Pickard, J. D. (2013). Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology*, 9(3), 152–163.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.11>
- Budohoski, K. P., Czosnyka, M., Smielewski, P., Kasprowicz, M., Helmy, A., Bulters, D., Pickard, J. D., & Kirkpatrick, P. J. (2012). Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 43(12), 3230–3237.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.669788>
- Burzyńska, M., **Uryga, A.**, Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Dragan, B., & Kübler, A. (2020). The relationship between the time of cerebral desaturation episodes and outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a preliminary study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34(4), 705. <https://doi.org/10.1007/S10877-019-00377-X>
- Callaway, C. C. M., & Kosofsky, B. E. (2019). Autonomic dysfunction following mild traumatic brain injury. *Current Opinion in Neurology*, 32(6), 802–807.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000751>

- Campana, L. M., Owens, R. L., Clifford, G. D., Pittman, S. D., & Malhotra, A. (2010). Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. *Journal of Applied Physiology*, 108(6), 1668–1673. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00013.2010>
- Castiglioni, P., Merati, G., Parati, G., & Faini, A. (2023). Sample, Fuzzy and Distribution Entropies of Heart Rate Variability: What Do They Tell Us on Cardiovascular Complexity? *Entropy* 2023, Vol. 25, Page 281, 25(2), 281. <https://doi.org/10.3390/E25020281>
- Chakravarti, S. B., Mittnacht, A. J. C., Katz, J. C., Nguyen, K., Joashi, U., & Srivastava, S. (2009). Multisite Near-Infrared Spectroscopy Predicts Elevated Blood Lactate Level in Children After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 23(5), 663–667. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2009.03.014>
- Chand, K., Chandra, S., & Dutt, V. (2024). A comprehensive evaluation of linear and non-linear HRV parameters between paced breathing and stressful mental state. *Heliyon*, 10(11). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E32195>
- Chen, S., Feng, H., Sherchan, P., Klebe, D., Zhao, G., Sun, X., Zhang, J., Tang, J., & Zhang, J. H. (2014). Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Progress in Neurobiology*, 115, 64–91. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.002>
- Chen, T., Feng, G., Heiselman, C., Quirk, J. G., & Djurić, P. M. (2022). Improving phase-rectified signal averaging for fetal heart rate analysis. *Proceedings of the ... IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing. ICASSP (Conference)*, 2022, 1326–1330. <https://doi.org/10.1109/ICASSP43922.2022.9747860>
- Chen, T., & Guestrin, C. (2016). XGBoost: A scalable tree boosting system. *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, 13-17-August-2016*, 785–794. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
- Chen, W., Zhuang, J., Yu, W., & Wang, Z. (2009). Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn, and SampEn. *Medical Engineering & Physics*, 31(1), 61–68. <https://doi.org/10.1016/J.MEDENGGPHY.2008.04.005>
- Chen, Y. S., Lin, Y. Y., Shih, C. C., & Kuo, C. D. (2021). Relationship Between Heart Rate Variability and Pulse Rate Variability Measures in Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 749297. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.749297>
- Claassen, J. A. H. R., Thijssen, D. H. J., Panerai, R. B., & Faraci, F. M. (2021). Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiological Reviews*, 101(4), 1487–1559. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00022.2020>

- Cosentino, F., & Katušić, Z. S. (1994). Does endothelin-1 play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm? *Stroke*, 25(4), 904–908. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.4.904>
- Cossu, G., Messerer, M., Oddo, M., & Daniel, R. T. (2014). To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/628597>
- Costa, M. D., & Healey, J. A. (2003). Multiscale entropy analysis of complex heart rate dynamics: Discrimination of age and heart failure effects. *Computers in Cardiology*, 30, 705–708. <https://doi.org/10.1109/CIC.2003.1291253>
- Cowie, R. L., Conley, D. P., Underwood, M. F., & Reader, P. G. (2008). A randomised controlled trial of the Buteyko technique as an adjunct to conventional management of asthma. *Respiratory Medicine*, 102(5), 726–732. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2007.12.012>
- Crago, E. A., Kerr, M. E., Kong, Y., Baldisseri, M., Horowitz, M., Yonas, H., & Kassam, A. (2004). The impact of cardiac complications on outcome in the SAH population. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(4), 248–253. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.2004.00311.X>
- Crompton, M. R. (1963). Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*, 86(2), 301–314. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/86.2.301>
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Czosnyka, Z., Piechnik, S., Steiner, L. A., Schmidt, E., Gooskens, I., Soehle, M., Lang, E. W., Matta, B. F., & Pickard, J. D. (2003). Continuous assessment of cerebral autoregulation: Clinical and laboratory experience. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, 86(86), 581–585. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0651-8_118
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Laing, R. J., Menon, D., & Pickard, J. D. (1997). Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*, 41(1), 11–19. <https://doi.org/10.1097/00006123-199707000-00005>
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Menon, D. K., & Pickard, J. D. (1996). Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*, 27(10), 1829–1834. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.10.1829>
- Dart, A. M., Du, X. J., & Kingwell, B. A. (2002). Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*, 53(3), 678–687. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00508-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00508-9)
- Diehl, R. R., Linden, D., Lücke, D., & Berlit, P. (1995). Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure a clinical test of autoregulation. *Stroke*, 26(10), 1801–1804. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.10.1801>

- Dilraj, A., Botha, J. H., Rambiritch, V., Miller, R., & Van Dellen, J. R. (1992). Levels of catecholamine in plasma and cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 31(1), 42–51. <https://doi.org/10.1227/00006123-199207000-00007>
- Elgendi, M., Norton, I., Brearley, M., Abbott, D., & Schuurmans, D. (2013). Systolic Peak Detection in Acceleration Photoplethysmograms Measured from Emergency Responders in Tropical Conditions. *PLOS ONE*, 8(10), e76585. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0076585>
- Faes, L., Porta, A., Rossato, G., Adami, A., Tonon, D., Corica, A., & Nollo, G. (2013). Investigating the mechanisms of cardiovascular and cerebrovascular regulation in orthostatic syncope through an information decomposition strategy. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 178(1–2), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.013>
- Fedriga, M., Czigler, A., Nasr, N., Zeiler, F. A., Park, S., Donnelly, J., Papaioannou, V., Frisvold, S. K., Wolf, S., Rasulo, F., Sykora, M., Smielewski, P., & Czosnyka, M. (2021). Autonomic Nervous System Activity during Refractory Rise in Intracranial Pressure. *Journal of Neurotrauma*, 38(12), 1662–1669. <https://doi.org/10.1089/NEU.2020.7091>
- Findlay, J. M., Nisar, J., & Darsaut, T. (2016). Cerebral Vasospasm: A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(1), 15–32. <https://doi.org/10.1017/CJN.2015.288>
- Francoeur, C. L., & Mayer, S. A. (2016). Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*, 20(1), 277. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1447-6>
- Froese, L., Gomez, A., Sainbhi, A. S., Batson, C., Stein, K., Alizadeh, A., & Zeiler, F. A. (2022). Dynamic Temporal Relationship Between Autonomic Function and Cerebrovascular Reactivity in Moderate/Severe Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Network Physiology*, 0, 3. <https://doi.org/10.3389/FNETP.2022.837860>
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Badjatia, N., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2009). Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 40(6), 1963–1968. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544700>
- Giller, C. A. (1990). The frequency-dependent behavior of cerebral autoregulation. *Neurosurgery*, 27(3), 362–368. <https://doi.org/10.1227/00006123-199009000-00004>
- Goadsby, P. J. (2013). Autonomic nervous system control of the cerebral circulation. *Handbook of Clinical Neurology*, 117, 193–201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00016-X>
- Gregory, T., & Smith, M. (2012). Cardiovascular complications of brain injury. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 12(2), 67–71. <https://doi.org/10.1093/BJACEACP/MKR058>

- Guinto, B. G., & Guinto, Y. (2014). Nontraumatic subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome. *World Neurosurgery*, 81(1), 32–33. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.01.050>
- Hamner, J. W., & Tan, C. O. (2014). Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke*, 45(6), 1771–1777. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005293/-/DC1>
- Hasegawa, Y., Uchikawa, H., Kajiwara, S., & Morioka, M. (2022). Central sympathetic nerve activation in subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurochemistry*, 160(1), 34–50. <https://doi.org/10.1111/JNC.15511>
- Heffernan, D. S., Inaba, K., Arbabi, S., & Cotton, B. A. (2010). Sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury and the role of beta-blocker therapy. *The Journal of Trauma*, 69(6), 1602–1609. <https://doi.org/10.1097/TA.0B013E3181F2D3E8>
- Heliste, M., Pettilä, V., Berger, D., Jakob, S. M., & Wilkman, E. (2022). Beta-blocker treatment in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 54(1), 1994–2010. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2098376>
- Horie, N., Isotani, E., Honda, S., Oshige, H., & Nagata, I. (2014). Impact of aneurysm location on cardiopulmonary dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases The Official Journal of National Stroke Association*, 23(7), 1795–1804. <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2014.04.030>
- Ikram, A., Javaid, M. A., Ortega-Gutierrez, S., Selim, M., Kelangi, S., Anwar, S. M. H., Torbey, M. T., & Divani, A. A. (2021). Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases The Official Journal of National Stroke Association*, 30(11). <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2021.106064>
- Jaeger, M., Soehle, M., Schuhmann, M. U., & Meixensberger, J. (2012). Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43(8), 2097–2101. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659888>
- Javorka, M., Lazarova, Z., Tonhajzerova, I., Turianikova, Z., Honzikova, N., Fiser, B., Javorka, K., & Baumert, M. (2011). Baroreflex analysis in diabetes mellitus: linear and nonlinear approaches. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(3), 279–288. <https://doi.org/10.1007/S11517-010-0707-X>
- Jordan, J., Tank, J., Shannon, J. R., Diedrich, A., Lipp, A., Schröder, C., Arnold, G., Sharma, A. M., Biaggioni, I., Robertson, D., & Luft, F. C. (2002). Baroreflex buffering and susceptibility to vasoactive drugs. *Circulation*, 105(12), 1459–1464. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000012126.56352.FD>

- Krishnaiyan, R., & Thompson, J. P. (2013). Drugs affecting the autonomic nervous system. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 14(12), 548–553. <https://doi.org/10.1016/J.MPAIC.2013.09.004>
- Lanfranchi, P. A., & Somers, V. K. (2002). Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(4), R815–26. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00051.2002>
- Lavinio, A., Ene-Iordache, B., Nodari, I., Girardini, A., Cagnazzi, E., Rasulo, F., Smielewski, P., Czosnyka, M., & Latronico, N. (2008). Cerebrovascular reactivity and autonomic drive following traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, 102, 3–7. https://doi.org/10.1007/978-3-211-85578-2_1
- Lee, S. J., & Jang, S. H. (2021). Hypothalamic injury in spontaneous subarachnoid hemorrhage: a diffusion tensor imaging study. *Clinical Autonomic Research*, 31(2), 321–322. <https://doi.org/10.1007/S10286-020-00747-5>
- Lin, C. L., Dumont, A. S., Zhang, J. H., Zuccarello, M., & Muroi, C. (2014). Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Mechanism and Therapies. *BioMed Research International*, 2014(2014), 679014. <https://doi.org/10.1155/2014/679014>
- Lobato, R. D., Marin, J., Salaices, M., Rivilla, F., & Burgos, J. (1980). Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 53(4), 480–485. <https://doi.org/10.3171/JNS.1980.53.4.0480>
- Lopa, A. J., Bhattacharjee, S., Mishra, R. C., Ahmed, A., & Sinha, S. (2023). Vasopressor Therapy in Septic Shock. *The Sepsis Codex*, 121–133. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-88271-2.00011-0>
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Manley, G. T., Abrams, M., Åkerlund, C., Andelic, N., Aries, M., Bashford, T., Bell, M. J., Bodien, Y. G., Brett, B. L., Büki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Clark, D., Clasby, B., Cooper, D. J., Czeiter, E., Czosnyka, M., ... Zumbo, F. (2022). Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*, 21(11), 1004–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00309-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00309-X)
- Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)*, 389(10069), 655–666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
- Macmillan, C., Grant, I., & Andrews, P. (2002). Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: Time for active management? *Intensive Care Medicine*, 28(8), 1012–1023. <https://doi.org/10.1007/S00134-002-1382-7>

- Makino, M., Hayashi, H., Takezawa, H., Hirai, M., Saito, H., & Ebihara, S. (1997). Circadian Rhythms of Cardiovascular Functions Are Modulated by the Baroreflex and the Autonomic Nervous System in the Rat. *Circulation*, 96(5), 1667–1674. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.5.1667>
- Makowski, D., Pham, T., Lau, Z. J., Brammer, J. C., Lespinasse, F., Pham, H., Schölzel, C., & Chen, S. H. A. (2021). NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing. *Behavior Research Methods*, 53(4), 1689–1696. <https://doi.org/10.3758/S13428-020-01516-Y>
- Mankoo, A., Roy, S., Davies, A., Panerai, R. B., Robinson, T. G., Brassard, P., Beishon, L. C., & Minhas, J. S. (2023). The role of the autonomic nervous system in cerebral blood flow regulation in stroke: A review. *Autonomic Neuroscience Basic & Clinical*, 246. <https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2023.103082>
- Mayer, C. C., Bachler, M., Hörtenhuber, M., Stocker, C., Holzinger, A., & Wassertheurer, S. (2014). Selection of entropy-measure parameters for knowledge discovery in heart rate variability data. *BMC Bioinformatics*, 15(6), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-S6-S2>
- McNames, J., & Aboy, M. (2006). Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44(9), 747–756. <https://doi.org/10.1007/S11517-006-0097-2>
- Mejía-Mejía, E., & Kyriacou, P. A. (2023). Duration of photoplethysmographic signals for the extraction of Pulse Rate Variability Indices. *Biomedical Signal Processing and Control*, 80, 104214. <https://doi.org/10.1016/J.BSPC.2022.104214>
- Meyfroidt, G., Baguley, I. J., & Menon, D. K. (2017). Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *The Lancet Neurology*, 16(9), 721–729. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30259-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30259-4)
- Mitchell, D. A., Lambert, G., Secher, N. H., Raven, P. B., van Lieshout, J., & Esler, M. D. (2009). Jugular venous overflow of noradrenaline from the brain: a neurochemical indicator of cerebrovascular sympathetic nerve activity in humans. *The Journal of Physiology*, 587(11), 2589–2597. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2008.167999>
- Nabian, M., Yin, Y., Wormwood, J., Quigley, K. S., Barrett, L. F., & Ostadabbas, S. (2018). An Open-Source Feature Extraction Tool for the Analysis of Peripheral Physiological Data. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 6. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2018.2878000>
- Najda, M., Mataczyński, C., Burzyńska, M., Kasprowicz, M., Kędziora, J., Hammarlund, E., Thelin, E. P., & Uryga, A. (2025). Paroxysmal sympathetic hyperactivity risk modeling based on transients in time series describing the autonomic nervous system and cerebral hemodynamics. *Acta Neurochirurgica*, 167(1). <https://doi.org/10.1007/S00701-025-06566-9>

- Nakajima, K., Tamura, T., & Miike, H. (1996). Monitoring of heart and respiratory rates by photoplethysmography using a digital filtering technique. *Medical Engineering and Physics*, 18(5), 365–372. [https://doi.org/10.1016/1350-4533\(95\)00066-6](https://doi.org/10.1016/1350-4533(95)00066-6)
- Nardelli, M., Citi, L., Barbieri, R., & Valenza, G. (2023). Characterization of autonomic states by complex sympathetic and parasympathetic dynamics. *Physiological Measurement*, 44(3), 035004. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ACBC07>
- Naredi, S., Lambert, G., Edén, E., Zäll, S., Runnerstam, M., Rydenhag, B., & Friberg, P. (2000). Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 31(4), 901–906. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.4.901>
- Nasr, N., Czosnyka, M., Pavy-Le Traon, A., Custaud, M.-A., Liu, X., Varsos, G. V., & Larrue, V. (2014). Baroreflex and Cerebral Autoregulation Are Inversely Correlated. *Circulation Journal*, 78(10), 2460–2467. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0445>
- Nasr, N., Gaio, R., Czosnyka, M., Budohoski, K., Liu, X., Donnelly, J., Sykora, M., Kirkpatrick, P., Pavy-Le Traon, A., Haubrich, C., Larrue, V., & Smielewski, P. (2018). Baroreflex Impairment after Subarachnoid Hemorrhage Is Associated with Unfavorable Outcome. *Stroke*, 49(7), 1632–1638. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020729>
- Niemelä, M. J., Airaksinen, K. E. J., & Huikuri, H. V. (1994). Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(6), 1370–1377. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90379-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90379-4)
- Ogoh, S., Brothers, R. M., Eubank, W. L., & Raven, P. B. (2008). Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke*, 39(7), 1979–1987. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510008>
- Ogoh, S., Tzeng, Y.-C., Lucas, S. J. E., Galvin, S. D., & Ainslie, P. N. (2010). Influence of baroreflex-mediated tachycardia on the regulation of dynamic cerebral perfusion during acute hypotension in humans. *The Journal of Physiology*, 588(2), 365–371. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.180844>
- Ogura, T., Satoh, A., Ooigawa, H., Sugiyama, T., Takeda, R., Fushihara, G., Yoshikawa, S. I., Okada, D., Suzuki, H., Araki, R., Ishihara, S., Nishikawa, R., & Kurita, H. (2012). Characteristics and prognostic value of acute catecholamine surge in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research*, 34(5), 484–490. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000033>

- Panerai, R. B., Brassard, P., Burma, J. S., Castro, P., Claassen, J. A. H. R., van Lieshout, J. J., Liu, J., Lucas, S. J. E., Minhas, J. S., Mitsis, G. D., Nogueira, R. C., Ogoh, S., Payne, S. J., Rickards, C. A., Robertson, A. D., Rodrigues, G. D., Smirl, J. D., & Simpson, D. M. (2023). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A CARNet white paper 2022 update. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 43(1), 3–25. <https://doi.org/10.1177/0271678X221119760>
- Panerai, R. B., Simpson, D. M., Deverson, S. T., Mahony, P., Hayes, P., & Evans, D. H. (2000). Multivariate dynamic analysis of cerebral blood flow regulation in humans. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(3), 419–423. <https://doi.org/10.1109/10.827312>
- Perkes, I., Baguley, I. J., Nott, M. T., & Menon, D. K. (2010). A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Annals of Neurology*, 68(2), 126–135. <https://doi.org/10.1002/ANA.22066>
- Petek, B. J., Al-Alusi, M. A., Moulson, N., Grant, A. J., Besson, C., Guseh, J. S., Wasfy, M. M., Gremeaux, V., Churchill, T. W., & Baggish, A. L. (2023). Consumer Wearable Health and Fitness Technology in Cardiovascular Medicine: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 82(3), 245–264. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2023.04.054>
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(6), 2297. <https://doi.org/10.1073/PNAS.88.6.2297>
- Platasa, M. M., & Gal, V. (2006). Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures. *Physiological Measurement*, 27(2), 145–154. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/2/005>
- Plews, D. J., Laursen, P. B., Kilding, A. E., & Buchheit, M. (2012). Heart rate variability in elite triathletes, is variation in variability the key to effective training? A case comparison. *European Journal of Applied Physiology*, 112(11), 3729–3741. <https://doi.org/10.1007/S00421-012-2354-4>
- Porta, A., Marchi, A., Bari, V., Heusser, K., Tank, J., Jordan, J., Barbic, F., & Furlan, R. (2015). Conditional symbolic analysis detects nonlinear influences of respiration on cardiovascular control in humans. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 373(2034). <https://doi.org/10.1098/RSTA.2014.0096>
- Radaelii, A., Raco, R., Perfetti, P., Viola, A., Azzellino, A., Signorini, M. G., & Ferrari, A. U. (2004). Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor control of heart rate and blood pressure in healthy men. *Journal of Hypertension*, 22(7), 1361–1370. <https://doi.org/10.1097/01.HJH.0000125446.28861.51>

- Reinhard, M., Müller, T., Guschlbauer, B., Timmer, J., & Hetzel, A. (2003). Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation--a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations. *Physiological Measurement*, 24(1), 27–43. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/24/1/303>
- Reis, C., Ho, W., Akyol, O., Chen, S., Applegate, R., & Zhang, J. (2017). Pathophysiology of Subarachnoid Hemorrhage, Early Brain Injury, and Delayed Cerebral Ischemia. In L. R. Caplan, J. Biller, M. Leary, E. Lo, A. Thomas, M. Yenari, & J. H. Zhang (Eds.), *Primer on Cerebrovascular Diseases* (2nd ed., pp. 125–130). Elsevier Inc.
- Richman, J. S., & Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278(6). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.2000.278.6.H2039>
- Rickards, C. A., Ryan, K. L., Cooke, W. H., & Convertino, V. A. (2011). Tolerance to central hypovolemia: the influence of oscillations in arterial pressure and cerebral blood velocity. *Journal of Applied Physiology*, 111(4), 1048–1058. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00231.2011>
- Rizoli, S. B., Jaja, B. N. R., Di Battista, A. P., Rhind, S. G., Neto, A. C., da Costa, L., Inaba, K., da Luz, L. T., Nascimento, B., Perez, A., Baker, A. J., & de Oliveira Manoel, A. L. (2017). Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study. *Critical Care*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-017-1620-6>
- Salahuddin, N., Shafquat, A., Marashly, Q., Zaza, K. J., Sharshir, M., Khurshid, M., Ali, Z., Malgapo, M., Jamil, M. G., Shoukri, M., Hijazi, M., & Al-Ghamdi, B. (2018). Increases in Heart Rate Variability Signal Improved Outcomes in Rapid Response Team Consultations: A Cohort Study. *Cardiology Research and Practice*, 2018, 1590217. <https://doi.org/10.1155/2018/1590217>
- Sayin, E. S., Davidian, A., Levine, H., Venkatraghavan, L., Mikulis, D. J., Fisher, J. A., Sobczyk, O., & Duffin, J. (2022). Does breathing pattern affect cerebrovascular reactivity? *Experimental Physiology*, 107(2), 183–191. <https://doi.org/10.1113/EP090122>
- Schmidt, E. A., Despas, F., Traon, A. P. Le, Czosnyka, Z., Pickard, J. D., Rahmouni, K., Pathak, A., & Senard, J. M. (2018). Intracranial Pressure Is a Determinant of Sympathetic Activity. *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), 11. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2018.00011>
- Schulz, S., Koschke, M., Bär, K. J., & Voss, A. (2010). The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiological Measurement*, 31(3), 303–321. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/3/003>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5, 258. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2017.00258>

- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2014.01040>
- Shi, B., Zhang, Y., Yuan, C., Wang, S., & Li, P. (2017). Entropy Analysis of Short-Term Heartbeat Interval Time Series during Regular Walking. *Entropy* 2017, Vol. 19, Page 568, 19(10), 568. <https://doi.org/10.3390/E19100568>
- Soehle, M., Czosnyka, M., Pickard, J. D., & Kirkpatrick, P. J. (2004). Continuous Assessment of Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Anesthesia and Analgesia*, 98(4), 1133–1139. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000111101.41190.99>
- Solís-Montufar, E. E., Gálvez-Coyt, G., & Muñoz-Diosdado, A. (2020). Entropy Analysis of RR-Time Series From Stress Tests. *Frontiers in Physiology*, 11, 521118. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2020.00981>
- Stauss, H. M. (2014). Heart rate variability: just a surrogate for mean heart rate? *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)*, 64(6), 1184–1186. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03949>
- Steyerberg, E. W., Mushkudiani, N., Perel, P., Butcher, I., Lu, J., McHugh, G. S., Murray, G. D., Marmarou, A., Roberts, I., Habbema, J. D. F., & Maas, A. I. R. (2008). Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Medicine*, 5(8), 1251–1261. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0050165>
- Suarez, J. I., Tarr, R. W., & Selman, W. R. (2006). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In *The New England journal of medicine* (Vol. 354, Issue 4, pp. 387–396). <https://doi.org/10.1056/NEJMra052732>
- Subha, M., Pal, P., Pal, G. K., Habeebullah, S., Adithan, C., & Sridhar, M. G. (2016). Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, low-grade inflammation, and oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y. 1993)*, 38(8), 666–672. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1200596>
- Suhrbier, A., Riedl, M., Malberg, H., Penzel, T., Bretthauer, G., Kurths, J., & Wessel, N. (2010). Cardiovascular regulation during sleep quantified by symbolic coupling traces. *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, 20(4). <https://doi.org/10.1063/1.3518688>
- Sykora, M., Czosnyka, M., Liu, X., Donnelly, J., Nasr, N., Diedler, J., Okoroafor, F., Hutchinson, P., Menon, D., & Smielewski, P. (2016). Autonomic Impairment in Severe Traumatic Brain Injury: A Multimodal Neuromonitoring Study. *Critical Care Medicine*, 44(6), 1173–1181. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001624>

- Sykora, M., Diedler, J., Rupp, A., Turcani, P., Rocco, A., & Steiner, T. (2008). Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Critical Care Medicine*, 36(11), 3074–3079. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b306d>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A Practical Scale. *The Lancet*, 304(7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Tracy, L. M., Ioannou, L., Baker, K. S., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Giummarra, M. J. (2016). Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*, 157(1), 7–29. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000000360>
- Tzeng, Y.-C., Lucas, S. J. E., Atkinson, G., Willie, C. K., & Ainslie, P. N. (2010). Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. 1985)*, 108(5), 1162–1168. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01390.2009>
- Uryga, A.**, Czosnyka, M., Kasproicz, M., Burzyńska, M., Dragan, B., Budohoski, K., & Nasr, N. (2025). Can ‘noisy data’ perform as well as ‘clean data’ in outcome modeling after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 260. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103292>
- Uryga, A.**, Kasproicz, M., Burzyńska, M., Kazimierska, A., Czosnyka, M., & Nasr, N. (2022). Association between temporal patterns of baroreflex sensitivity after traumatic brain injury and prognosis: a preliminary study. *Neurological Sciences*, 44(5), 1653–1663. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06579-7>
- Uryga, A.**, Mataczyński, C., Pelah, A. I., Burzyńska, M., Robba, C., Czosnyka, M., Zeiler, F. A., Younsi, A., Wolf, S., Vilcinis, R., Vargiolu, A., Vajkoczy, P., Unterberg, A., Tenovuo, O., Tamosuitis, T., Takala, R., Sundstrom, N., Stocchetti, N., Smielewski, P., ... Anke, A. (2024). Exploration of simultaneous transients between cerebral hemodynamics and the autonomic nervous system using windowed time-lagged cross-correlation matrices: a CENTER-TBI study. *Acta Neurochirurgica*, 166(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/S00701-024-06375-6>
- Uryga, A.**, Najda, M., Berent, I., Mataczyński, C., Urbański, P., Kasproicz, M., & Buchner, T. (2024). The impact of controlled breathing on autonomic nervous system modulation: analysis using phase-rectified signal averaging, entropy and heart rate variability. *Physiological Measurement*, 45(9). <https://doi.org/10.1088/1361-6579/AD7778>
- Uryga, A.**, Najdek, M., Urbański, P., Kasproicz, M., & Buchner, T. (2025). Relationship between the autonomic nervous system and cerebral autoregulation during controlled breathing. *European Journal of Applied Physiology* 2025, 1–18. <https://doi.org/10.1007/S00421-025-05933-9>

- Uryga, A.**, Nasr, N., Kasprowicz, M., Budohoski, K., Sykora, M., Smielewski, P., Burzyńska, M., & Czosnyka, M. (2022). Relationship Between Baroreflex and Cerebral Autoregulation in Patients With Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, 12, 2397. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.740338>
- Uryga, A.**, Nasr, N., Kasprowicz, M., Woźniak, J., Goździk, W., & Burzyńska, M. (2022). Changes in autonomic nervous system during cerebral desaturation episodes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Autonomic Neuroscience*, 239, 102968. <https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2022.102968>
- Uryga, A.**, Olszewski, B., Pietroń, D., & Kasprowicz, M. (2025). Impact of signal length and window size on heart rate variability and pulse rate variability metrics. *Physiological Measurement*, 46(7). <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ADECE2>
- van der Jagt, M., & Miranda, D. R. (2012). Beta-blockers in intensive care medicine: Potential benefit in acute brain injury and acute respiratory distress syndrome. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, 7(2), 141–151. <https://doi.org/10.2174/157489012801227274>
- Voss, A., Schulz, S., & Baer, K. J. (2010). Linear and nonlinear analysis of autonomic regulation of heart rate variability in healthy first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2010*, 5395–5398. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626479>
- Wei, S. G., Yu, Y., Zhang, Z. H., & Felder, R. B. (2015). Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subfornical organ of the rat. *Hypertension*, 65(5), 1126–1133. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05112>
- Wesseling, K. H., Karemaker, J. M., Castiglioni, P., Toader, E., Cividjian, A., Settels, J. J., Quintin, L., & Westerhof, B. E. (2017). Validity and variability of xBRS: instantaneous cardiac baroreflex sensitivity. *Physiological Reports*, 5(22). <https://doi.org/10.14814/PHY2.13509>
- Wessel, N., Suhrbier, A., Riedl, M., Marwan, N., Malberg, H., Bretthauer, G., Penzel, T., & Kurths, J. (2009). Detection of time-delayed interactions in biosignals using symbolic coupling traces. *Europhysics Letters*, 87(1), 10004. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/87/10004>
- Westerhof, B. E., Gisolf, J., Stok, W. J., Wesseling, K. H., & Karemaker, J. M. (2004). Time-domain cross-correlation baroreflex sensitivity: performance on the EUROBAVAR data set. *J Hypertens Journal of Hypertension*, 22(22), 1–101. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000125439.28861.ed>

- Winchell, R. J., & Hoyt, D. B. (1997). Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *The Journal of Trauma*, 43(6), 927–933. <https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00010>
- Witter, T., Tzeng, Y. C., O'Donnell, T., Kusel, J., Walker, B., Berry, M., & Taylor, C. E. (2017). Inter-individual relationships between sympathetic arterial baroreflex function and cerebral perfusion control in healthy males. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 457. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00457>
- Yousef, K. M., Balzer, J. R., Crago, E. A., Poloyac, S. M., & Sherwood, P. R. (2014). Transcranial regional cerebral oxygen desaturation predicts delayed cerebral ischaemia and poor outcomes after subarachnoid haemorrhage: A correlational study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 30(6), 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.05.001>
- Yundt, K. D., Grubb, R. L., Dinger, M. N., & Powers, W. J. (1998). Autoregulatory Vasodilation of Parenchymal Vessels is Impaired during Cerebral Vasospasm. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18(4), 419–424. <https://doi.org/10.1097/00004647-199804000-00010>
- Zeiler, F. A., Ercole, A., Czosnyka, M., Smielewski, P., Hawryluk, G., Hutchinson, P. J. A., Menon, D. K., & Aries, M. (2020). Continuous cerebrovascular reactivity monitoring in moderate/ severe traumatic brain injury: a narrative review of advances in neurocritical care. *British Journal of Anaesthesia*, 124, 440–453. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.11.031>
- Zhang, R., Zuckerman, J. H., Iwasaki, K., Wilson, T. E., Crandall, C. G., & Levine, B. D. (2002). Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation*, 106(14), 1814–1820. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000031798.07790.FE>



PODPIS ZAUFANY
AGNIESZKA MAŁGORZATA
URYGA
22.09.2025 11:21:14 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

(podpis wnioskodawcy)