

WYBRANE NIELINIOWE UKŁADY DYNAMICZNE I ICH OTOCZENIE
W ZAGADNIENIACH FIZYKI MEDYCZNEJ

Analiza wybranych danych doświadczalnych, wsparta badaniem numerycznym
modeli nieliniowych układów dynamicznych

DR INŻ. TEODOR BUCHNER



**Wydział
Fizyki**

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

Wydział Fizyki
Politechnika Warszawska

SPIS TREŚCI

I	AUTOREFERAT	2
A	DANE PERSONALNE	3
B	POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE	3
C	INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH	3
D	WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	3
D.1	Tytuł osiągnięcia naukowego	3
D.2	Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	3
E	OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘCIA WYNIKÓW WW. PRAC WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA	4
E.1	Wprowadzenie	4
E.2	Cel prowadzonych badań	6
E.3	Szczegółowe omówienie prac składających się na cykl publikacji, będących podstawą wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego	10
E.4	Podsumowanie i perspektywy rozwoju	17
F	OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH	18
F.1	Przed uzyskaniem stopnia doktora	18
F.2	Po uzyskaniu stopnia doktora	18
	BIBLIOGRAFIA	23
II	WYKAZ OPUBLIKOWANYCH PRAC NAUKOWYCH ORAZ INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, WSPÓŁPRACY NAUKOWEJ I POPULARYZACJI NAUKI	30
G	PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	31
G.1	Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	31
H	WYKAZ INNYCH OPUBLIKOWANYCH PRAC NAUKOWYCH (NIE WCHODZĄCE W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO ORAZ WSKAŹNIKI DOKONAŃ NAUKOWYCH	33
H.1	Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	33
H.2	Wynalazki oraz wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę i zostały wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach	35
H.3	Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych spoza bazy JCR	35
H.4	Opracowania zbiorowe, katalogi zbiorów, dokumentacja prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych	42
H.5	Sumaryczny impact factor (IF) według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania	42
H.6	Indeks Hirscha według bazy Web of Science	42
H.7	Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science	42

H.8	Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach	43
H.9	Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych	44
I	DOROBEK DYDAKTYCZNY I POPULARYZATORSKI ORAZ INFORMACJA O WSPÓŁPRACY MIĘDZYNARODOWEJ	47
I.1	Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych	47
I.2	Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych	47
I.3	Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych	49
I.4	Udział w konsorcjach i sieciach badawczych	50
I.5	Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych oraz we współpracy z przedsiębiorcami	51
I.6	Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż dotychczas wymienione	51
I.7	Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism	51
I.8	Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych	52
I.9	Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki	52
I.10	Opieka naukowa nad studentami	53
I.11	Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego	55
I.12	Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich	55
I.13	Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie	55
I.14	Udział w zespołach eksperckich i konkursowych	56
I.15	Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych	56
I.16	Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych	56
I.17	Inne osiągnięcia i pełnione funkcje nie wymienione powyżej	57

Część I
AUTOREFERAT

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, located in the bottom right corner of the page.

A DANE PERSONALNE

Imię i nazwisko: Teodor Emanuel Buchner

B POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

Stopień naukowy doktora nauk fizycznych nadany 25.IV.2002 r. przez Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Dynamika symboliczna i lokalne miary uporządkowania wybranych układów dynamicznych”, promotor: prof. dr hab. Jan J. Żebrowski, recenzenci: prof. dr hab. Janusz Hołyst, dr hab. Karol Życzkowski.

Tytuł magistra inżyniera fizyki uzyskany 3.X.1995 r. na Wydziale Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Warszawskiej. Tytuł pracy magisterskiej: „Wybrane metody analizy złożonych nieliniowych układów dynamicznych”, promotor: dr hab. Jan J. Żebrowski.

C INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

Obecne miejsce zatrudnienia: Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej Zakład Fizyki Układów Złożonych ul Koszykowa 75, 00-662 Warszawa

- 16.XII.2002-obecnie: adiunkt, Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej,
- 1995-zatrudniony na stanowisku asystenta-stażysty, Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej.

D WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

D.1 *Tytuł osiągnięcia naukowego*

Jako osiągnięcie naukowe w rozumieniu art. 16. ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65. poz. 595 ze zm.) przedstawiam cykl 9 publikacji [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9] pod wspólnym tytułem:

Wybrane nieliniowe układy dynamiczne i ich otoczenie w zagadnieniach fizyki medycznej

Metodą badawczą stosowaną w osiągnięciu jest analiza wybranych danych doświadczalnych, wsparta badaniem numerycznym modeli nieliniowych układów dynamicznych.

D.2 *Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego*

Na osiągnięcie naukowe, będące podstawą wniosku, składają się publikacje wymienione poniżej. Do cytowań nie są wliczone autocytaty i jeśli nie zostało zaznaczone, że jest inaczej, współczynnik wpływu (*impact factor*, IF) został podany dla roku, w którym artykuł został opublikowany.

9. T.Buchner, A quantitative model of relation between respiratory-related blood pressure fluctuations and the respiratory sinus arrhythmia, PMID: 30578447 DOI: 10.1007/s11517-018-1939-4, Med Biol Eng Comput (2018) $IF_{2018} = 1.971$ 0 cytowań **100%**, [1].
8. T.Sobiech, T.Buchner, P.Krzesiński, G.Gielerak, Cardiorespiratory coupling in young healthy subjects, Physiol Meas. 38(12):2186-2202 (2017) $IF_{2017} = 2.006$ 4 cytowania **50%**, [3].
7. T.Buchner, J. Pietkun, P. Kuklik, Complex activity patterns in arterial wall. Results from a model of calcium dynamics, Computers in Biology and Medicine 42(3):267-75 (2012) $IF_{2017} = 2.115$ 2 cytowania **80%**, [4].
6. T. Buchner HRV strongly depends on breathing. Are we questioning the right suspect? Proceedings of IEEE EMBS2011 Conference Boston. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:7739-42. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091907 (Boston 2011). **100%**, 5 cytowań, [2].
5. T.Buchner, J.J. Żebrowski, Oscylacje w układzie krążenia. Modele fizyczne w interpretacji zjawisk fizjologicznych, Kardiologia Polska 68, supl. V, 391-399 (2010), **70%**, $IF_{2017} = 1.213$ (czasopismo jest na liście A od 2011), 0 cytowań, [6].
4. T.Buchner, Dynamics of two coupled rotators kicked with delay – a model for cardiorespiratory synchronization, Acta Phys Pol B 41(5):1111-1126 (2010) $IF = 0.671$ 2 cytowania **100%** [5].
3. T. Buchner, M. Petelczyc, J.J. Żebrowski, A.Prejbisz, M.Kabat, A.Januszewicz, A.J.Piotrowska W.Szelenberger, On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: A stochastic process analysis, Chaos 19, 1 (2009) $IF = 1.795$ 8 cytowań **50%**, [7].
2. J.J. Żebrowski, P. Kuklik, T.Buchner, R. Baranowski Concealed Conduction Effects in the Atrium A Unified Model of the Atrium, Sinoatrial, and Atrioventricular Nodes, IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine 28 (6): 24-29 (2009) $IF = 1.081$ 1 cytowanie **25%**, [8].
1. J.J.Żebrowski, K.Grudziński, T.Buchner, P.Kuklik, J.Gac, G.Gielerak, P.Sanders, R.Baranowski, A Nonlinear Oscillator Model Reproducing Various Phenomena in the Dynamics of the Conduction System of the Heart, Chaos 17, Focus Issue „Cardiovascular Physics”, 015121 (2007) $IF = 2.188$, 27 cytowań **25%**, [9].

Całkowity *impact factor* ww. prac, wg aktualnego IF wynosi: **13.04**.

E OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘCIA WYNIKÓW WW. PRAC WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

E.1 Wprowadzenie

Prace dokumentujące osiągnięcie naukowe, będące przedmiotem wniosku są pracami interdyscyplinarnymi. Ich przedmiotem jest badanie dynamiki serca człowieka oraz układów

powiązanych bezpośrednio z układem krążenia. Formalnie układ ten należy do fizyki medycznej, jednak ze względu na użytą metodologię oraz sposób rozumowania są to prace bliższe dynamice nieliniowej niż fizjologii człowieka ¹.

Interdyscyplinarność prac stanowi jednocześnie szansę i zagrożenie. Szansę, ponieważ obszar styku dziedzin wymaga połączenia wiedzy dziedzinowej z dwóch odległych gałęzi nauki, co nie jest zadaniem łatwym. Wymaga to albo budowy bardzo dobrej komunikacji w zespołach badawczych albo integrowania wiedzy z dwóch dziedzin. Miałem przyjemność pracować w takich zespołach złożonych z klinicystów, fizjologów i fizyków, jednak w swoich badaniach postanowiłem samodzielnie pogłębiać wiedzę z dziedziny fizjologii i anatomii człowieka i zwierząt w ramach badań literaturowych.

Zagrożenie związane z interdyscyplinarnością wiąże się z dużym rozproszeniem tematyki pomiędzy czasopismami, w związku z tym rozpoznawalność i cytowalność prac jest mniejsza niż dla badań z jednej dziedziny. Tematykę moich prac można odnaleźć w czasopismach z dziedziny nauk klinicznych (kardiologia, neurologia, pediatria, anestezjologia) przyrodniczych (biologia eksperymentalna, biologia matematyczna, neurofizjologia, fizjologia, fizjologia stosowana (Physiological Measurement), elektrofizjologia) bioinżynierskich (bioinżynieria, wykorzystanie komputerów w kardiologii i medycynie, inżynieria medyczna) czy wreszcie fizyki (Chaos, Physica A, Phys Rev E, Acta Physica Polonica).

Wspólnym mianownikiem prac wchodzących w skład osiągnięcia, poza łącznością wynikłą z dziedziny której dotyczą, jest fakt, że dotyczą one problemu otoczenia nieliniowego układu dynamicznego. Otoczeniem tym może być zewnętrzna modulacja, równoważna sprzężeniu z układem o trywialnej (periodycznej) dynamice. Otoczeniem może być inny nieliniowy oscylator, sprzężony z danym w taki sposób, że własności ich obydwu są zmienione. Otoczeniem dla oscylatora może być również sieć tożsamyh oscylatorów; taki układ pozwala na modelowanie tkanki ośrodka aktywnego, takiego jak mięsień sercowy czy mięsień gładki. W każdej z powyższych sytuacji układ dynamiczny jest zmuszony przez swoje otoczenie do określonej reakcji, która ujawnia własności dynamiczne odmienne od tych obserwowanych dla układu swobodnego: ma miejsce efekt synergii. ²

Przedstawione tu prace dotyczą wybranego układu dynamicznego i jego otoczenia, jakim jest proces generujący rytm serca człowieka i powiązane z nim układy. W szczególności badania dotyczyły:

- Relacji między oscylatorami nieliniowymi, które traktujemy jako model układu bodźcotwórczego serca i tkanki przedsionka [9, 8].
- Relacji dynamiki nieliniowej oddechu i rytmu serca, badanego tak doświadczalnie [2, 3, 7], jak i teoretycznie za pomocą minimalnych, jakościowych modeli [5].
- Sprzężeń pomiędzy komórkami w modelu mięśnia gładkiego w naczyniu krwionośnym [4], które jest efektem regulacji naczyniowej ciśnienia krwi.

¹ Zauważmy, że fizykę można definiować dwojako: przez przedmiot i przez metodę. Definicja fizyki przez przedmiot dotyczy wszystkich tradycyjnych dziedzin fizyki: fizyki ciała stałego, optyki, fizyki jądra atomowego, fizyki półprzewodników itd. Definicja fizyki przez metodę pozwala na poszerzenie jej obszaru zainteresowań, czego wynikiem są takie działy fizyki jak: socjofizyka, ekonofizyka czy fizyka medyczna.

² Eubulides z Miletu był autorem paradoksu sterty: jeśli mamy kamień i wiele razy umieścimy przy nim kolejny kamień, w pewnym momencie stają się one sterta; powstaje ich tożsamość zbiorowa. W systemie złożonym jest to kwestia pytania o tożsamość rozróżnialnych podsystemów. Kiedy są silnie sprzężone: czy zachowują one tożsamość i czy są nadal oddzielnymi podsystemami? Zaś kiedy są słabo sprzężone: czy obserwacja jednego systemu jest wystarczająca dla reprezentacji systemu złożonego jako całości?

- Dynamiki regulacji ciśnienia tętniczego krwi oraz możliwego mechanizmu powstawania niestabilności w pętli regulacji ciśnienia [1].
- Przeglądu zjawisk nieliniowych, występujących w dynamice serca i oddechu [6].

Każdy z wymienionych powyżej elementów: oddech, mięsień gładki naczyń, regulacja ciśnienia, stanowi inny składnik otoczenia rytmu serca, powiązany z nim i mogący mieć nań niebagatelny wpływ. Do określenia kierunków badawczych dochodziłem stopniowo, obserwując zrazu zapisy rytmu serca z badań holterowskich z Pracowni Holterowskiej w Aninie, prowadzonej przez wielką nauczycielkę naszego zespołu, dr hab. Wandę Popławską. Kolejne kierunki dojrzeć zaczęły później, gdy obserwowałem pełniejsze fizjologicznie zapisy z testów pionizacyjnych z Pracowni Testów Pionizacyjnych szpitala WIM na Szaserów, prowadzonej przez gen. prof. Grzegorza Gieleraka, który wprowadzał nas w problematykę dynamiki ciśnienia.

Rolą badania powiązań pomiędzy obserwowalnymi doświadczalnie zmiennymi jest udzielenie odpowiedzi na proste pytania: czy badanie jednej zmiennej opisującej jeden z podukładów dostarcza wiedzy wystarczającej do oceny stanu całego układu? Czy można badać samą dynamikę rytmu serca w oderwaniu od pozostałych zmiennych? W jakim zakresie uzyskane dane będą miarodajne dla oceny stanu organizmu? Pytania te, poza walorem poznawczym, mają niebagatelne znaczenie dla diagnostyki medycznej. Jeśli zrozumiemy naturę relacji między zmiennymi i nauczymy się prawidłowo interpretować wyniki badań wielu sygnałów, być może będziemy potrafili powrócić do jednej zmiennej (którą łatwiej monitorować) i wyciągać z niej nowe wartościowe wnioski kliniczne.

E.2 Cel prowadzonych badań

E.2.1 Uwagi ogólne

Organizm żywy, traktowany jako układ złożony, jest niezwykle bogatym obiektem badawczym. Nieliczne zmienne, jakie możemy obserwować bez ingerencji w tkankę (nieinwazyjnie) pokazują, że w celu utrzymania stabilności środowiska wewnętrznego (postulat homeostazy) organizm musi uruchomić wiele pętli regulacyjnych. Regulowana jest temperatura, nasycenie krwi tlenem (saturacja), ciśnienie krwi, ukrwienie tkanek, poziom glukozy, poziom dwutlenku węgla, objętość wody i wiele innych zmiennych. Wszystkie te pętle regulacyjne są realizowane przez wyspecjalizowaną część układu nerwowego: autonomiczny układ nerwowy, który bez udziału woli człowieka uruchamia rozmaite efekty na podstawie informacji płynących z receptorów (ciepła, ciśnienia, pH, bólu itp) ³ Układ autonomiczny składa się przede wszystkim z ośrodków w mózgu i rdzeniu przedłużonym oraz dwóch grup (układów) nerwów: układu współczulnego i układu przywspółczulnego, z których pierwszy co do zasady pobudza, a drugi co do zasady hamuje pracę unerwionych przezeń narządów. Układy powyższe są uważane za przeciwstawne ale nie są w pełni symetryczne: przykładowo naczynia są unerwione wyłącznie przez układ współczulny, a serce, w tym jego

³ Efekty te to na przykład mięśnie gładkie w ścianach naczyń, które potrafią zmniejszyć promień naczyń, co zgodnie z prawem Poiseuille'a prowadzi do wzrostu oporu proporcjonalnie do r^4 . Warto wspomnieć, że jednym z pierwszych naukowców, którzy zaobserwowali relację pomiędzy naprężeniem a odkształceniem aorty, opisaną w ogólności przez moduł Younga, był wieloletni Stefan Hales (1677–1761), który badał hydraulikę łąg roślin i układu krwionośnego zwierząt [10]. Fizyka i biologia wzrastały razem w ramach filozofii przyrody a ich mariaż dostarczał wyników wartościowych dla obu stron.

naturalny rozrusznik - tzw. układ bodźcoprzewodzący, składający się w istocie z kaskady trzech sprzężonych węzłów (rozruszników), jest unerwione przez obydwie układy. Opis powyższy jest z konieczności zdawkowy, ponieważ ma wprowadzić minimum informacji o fizjologii potrzebnych do zrozumienia dziedziny interdyscyplinarnych badań.

E.2.2 Organizm żywy jako układ nieliniowy

Różne zmienne fizjologiczne wykazują złożoną, nieliniową dynamikę. W badaniach układu krążenia i układów pokrewnych wykryto już takie zjawiska dynamiczne jak chociażby:

- bifurkacje rytmu w konglomeracie komórek z embrionu serca kurczaka [11] czy w zapisach zmienności rytmu serca u dorosłego człowieka [12],
- bifurkacje w dynamice mięśni gładkich, które stanowią warstwę aktywną w ścianie naczyń krwionośnych i narządów wewnętrznych (m.in. jelita, macica) [13],
- sprzężenie nieliniowe pomiędzy kłębuszkami nerkowymi korzystającymi ze wspólnej tętnicy [14],
- obecność rozmaitych wzorców dynamicznych, na przykład fal spiralnych, typowych dla dynamiki ośrodka aktywnego, jakim jest tkanka mięśniowa przedsionków i komór serca. Obecność niektórych takich wzorców jest przejawem niestabilności elektrycznej serca [15], a nieleczone mogą prowadzić do groźnych dla życia arytmii, udarów mózgu i innych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ośrodki ciągłe takie jak tkanka mięśniowa stanowią dla fizyki przykład ośrodka aktywnego, dlatego celowe jest badanie ich przy użyciu metodologii ośrodków aktywnych [16].

Wszędzie tam, gdzie możemy wyróżnić kilka odrębnych ośrodków, które można modelować jako sprzężone nieliniowe oscylatory, ⁴ możemy obserwować rozmaite sprzężenia i synchronizacje pomiędzy nimi, skutkujące występowaniem złożonej dynamiki. Obecność sprzężeń nie ogranicza się wyłącznie do dynamiki kaskady rozruszników serca ⁵ ale dotyczy również innych układów, takich jak przede wszystkim generator rytmu oddechowego. Generator ten, który jest jednym z przedmiotów mojego szczególnego zainteresowania, wykazuje sprzężenia różnych rodzajów:

- wewnętrzne (sam składa się z kilku ośrodków nerwowych) [18],
- zewnętrzne (otrzymuje projekcje z różnych ośrodków w mózgu) [19],
- sprzężenie z rytmem lokomocyjnym [20],
- rytmem kołysania dziecka przez opiekuna [21].

Tych kilka przykładów nietrywialnej dynamiki w układach biologicznych nie wyczerpuje całości tematyki; wiele zmiennych dynamicznych obserwowanych nieinwazyjnie wykazuje złożoną, nieliniową dynamikę i literatura przedmiotu jest bardzo bogata. ⁶

⁴ Model rytmu serca i ciśnienia jako mapy dyskretnej zaproponował Karamaker i wsp. [17], zaś model dla oddechu Smith i wsp. [18].

⁵ Różne efekty ich wzajemnych oddziaływań są intensywnie badane w elektrokardiografii.

⁶ Przykładowo, ponad 1500 odnośników do pozycji literatury zawiera fundamentalna praca Arthura Winfree na temat geometrii czasu biologicznego; czas w biologii rozumie on jako uogólnienie cyklu [16].

Nieliniowość oddziaływań realizowanych przez pętle odruchowe jest oczywista choćby dlatego, że układy biologiczne mają skończony zakres regulacji. Ich odpowiedź jest w ogólności opisana funkcją sigmoidalną, która jest nieliniowa ⁷.

Dla nauk ścisłych układy biologiczne stanowią od lat źródło inspiracji. Inspiracja ta prowadzi nie tylko do akumulacji wiedzy, bowiem ma również duży potencjał aplikacyjny.

W kardiologii, tak jak w innych działach medycyny można zaobserwować szereg zachowań badanych sygnałów, które sugerują ich nieliniowe podłoże. W badaniach doświadczalnych dynamiki rytmu serca człowieka odkrywamy często trajektorie, które wyglądają jakby były wynikiem działania układu nieliniowego: zawierają fazy laminarne, bifurkacje homokliniczne, reset fazy i inne zjawiska nieliniowe [22, 11], badane m.in. w naszej Pracowni [12]. Rodzi to hipotezę, że można opisać układ bodźcoprzewodzący serca przy pomocy niskowymiarowego układu dynamicznego lub sprzężenia kilku takich układów.

Jest to podejście konkurencyjne do rozwijanego często podejścia maksymalistycznego, które zakłada budowę niezwykle złożonych modeli, z ogromną przestrzenią parametrów, bardzo kosztownych w symulacji. Przykładem tego podejścia jest brytyjsko-nowozelandzki projekt Whole Heart Model, rozwijany przez Dennisa Noble i współpracowników, stworzony w ramach projektu Physiome [23]. Alternatywą dla tego typu złożonych modeli jest rozwijanie prostych modeli, które biorą z rzeczywistości fizycznej to, co najważniejsze, czyli w szczególności istotę nieliniowości. Przykład takiego kierunku w modelowaniu podał na przykład Ott, który skonstruował uproszczony model przewidywania pogody na siatce 100 x 100 km, który okazał się dużo bardziej stabilny niż niezwykle wymagający numerycznie model oparty na filtrze Kalmana [24].

Istotne pytanie dotyczące nieliniowości rytmu serca, podnoszone, oprócz niniejszych badań, także przez Wessela [25] dotyczy źródła tej nieliniowości: czy jest nim sam układ bodźcoprzewodzący serca, czy raczej nieliniowe sprzężenie z oddechem, a może nieliniowość samego oddechu [19, 26, 18], o której świadczą też jego liczne sprzężenia [21, 20, 27], wspomniane powyżej.

W odniesieniu do wspomnianych powyżej zachowań „chaotycznych” można zadać szereg konkretnych pytań:

- Jakim zjawiskiem nieliniowym może być spowodowany obserwowany efekt?
- Czy istnieje miara złożoności, która jest czuła na taki efekt?
- Czy umiem zbudować model, który odtworzy to zachowanie?
- Czy parametry tego modelu mogę odtworzyć z eksperymentu?
- Czy mają one sens diagnostyczny? Czy umiem zdefiniować indeks kliniczny?
- Z jakiej fizjologii wynika to zachowanie?

Przywiązanie to tego podejścia, wraz z przekonaniem o możliwości znalezienia niskowymiarowej dynamiki prostych modeli do opisu złożonych układów biologicznych, zdecydowało o ukierunkowaniu moich badań. Mimo, iż badania zmienności rytmu serca odbywają się już od 40 lat, nadal jest w nim wiele zagadek, a jego potencjał diagnostyczny wydaje się nie do końca wykorzystany.

⁷ Cecha ta nie dotyczy wyłącznie układów biologicznych: odpowiedź ośrodka materialnego na pole zewnętrzne, opisywana przez pojedynczy współczynnik proporcjonalności, taki jak względna przenikalność elektryczna i magnetyczna, jest liniowa jedynie dla małych pól; podobnie jest np. z prawem Hooke’a.

E.2.3 Cel badań

Ogólnym celem moich badań jest wykazanie podobieństwa pomiędzy dynamiką makroskopowych zmiennych fizjologicznych, obserwowanych w organizmie człowieka za pomocą metod nieinwazyjnych a dynamiką nieliniową i występującymi w niej efektami. Kolejnym krokiem po wykazaniu analogii jest opracowanie sposobu wykorzystania odkrytych zjawisk i miar nieliniowych w diagnostyce medycznej i fizjologii.

Sformułowany powyżej cel sprowadza się do dwóch celów szczegółowych:

- Tradycyjnym celem badań prowadzonych w ramach pracowni Fizyki Układu Krążenia, do której należę, jest identyfikacja zjawisk nieliniowych, które można uważać za przyczynę różnych efektów dynamicznych, obserwowanych w fizjologii, w szczególności w rytmie serca człowieka. Korzyścią, jaką może z tych badań odnieść medycyna jest lepsze rozumienie istoty zjawisk fizjologicznych dzięki pokazaniu prostych zjawisk dynamicznych, leżących u podstaw złożonej, nieliniowej dynamiki obserwowanych zmiennych.
- Celem sformułowanym przeze mnie w toku opisywanych tu badań jest próba odpowiedzi na pytanie: w jakim stopniu analiza pojedynczej zmiennej, jaką jest rytm serca, jest w stanie dostarczyć informacji o stanie badanego układu; informacji, która byłaby użyteczna dla diagnostyki medycznej.

Dzięki realizacji powyższych celów można budować lepsze modele i lepsze miary złożoności, które można zastosować jako indeksy kliniczne. Z kolei dzięki indeksom klinicznym można realizować takie zadania jak:

- Rozwój diagnostyki w zakresie chorób układu krążenia, ale również innych schorzeń, w tym chorób cywilizacyjnych, takich jak chociażby nadciśnienie, zakażenie ogólnoustrojowe (sepsa, posocznica) czy depresja,
- Stratyfikacja ryzyka, rozumiana przez lekarzy przede wszystkim jako identyfikacja grupy pacjentów o zwiększonym ryzyku powikłań. Skuteczna identyfikacja takiej grupy pacjentów pozwala na optymalizację strategii terapeutycznych, co pozwala na zmniejszenie częstości występowania powikłań, a w konsekwencji na zmniejszenie śmiertelności, nie wspominając o redukcji nakładów na leczenie.
- Obiektywizacja badań w psychologii i psychiatrii, które oparte są na wywiadzie i obserwacjach, w związku z tym ocena stanu chorego jest subiektywna, a co za tym idzie obciążona dużą niepewnością pomiarową (a jeśli z chorym nie ma kontaktu wręcz niemożliwa)⁸.

Mimo iż badania należą co do zasady do badań podstawowych, przy obecnych możliwościach technicznych w zakresie pomiarów nieinwazyjnych możliwe jest szybkie wdrożenie wyników w postaci konstrukcji przenośnych systemów pomiarowych. Pierwszym, niezbędnym do tego, krokiem jest dla metod obliczeniowych ich opracowanie i walidacja w badaniach klinicznych, co pozwoli na standaryzację metodologii i ocenę ich skuteczności w roli indeksów klinicznych. Możliwość taka została wykazana w bardzo trudnym przypadku medycznym, jakim jest posocznica u noworodków z niską wagą urodzeniową [28]:

⁸ Negowanie niepewności pomiarowej w pracach klinicznych to temat zasługujący na oddzielne opracowanie.

zastosowanie entropii rytmu serca jako indeksu klinicznego pozwoliło na aż 30% redukcję śmiertelności w wieloośrodkowym badaniu klinicznym!

Zainteresowanie analizą rytmu serca przejawiają firmy z rynku elektroniki codziennego użytku; zarówno Apple jak i Samsung posiadają w ofercie produkty oferujące możliwość nieinwazyjnej rejestracji rytmu serca. Zegarek Apple Smart Watch dostał w 2018 roku certyfikację FDA (Federal Drug Administration) jako urządzenie medyczne do wczesnej diagnostyki migotania przedsionków. Stymulacja nerwu błędnego, którego aktywność widać pośrednio w rytmie serca, jest w USA przyjętą metodą wspomagania leczenia depresji klinicznej (temat okładkowy Scientific American w marcu 2015 roku); znana jest zależność pomiędzy aktywnością tego nerwu a chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choćby reumatyzm. Niezwykle ciekawa jest poznana ostatnio zdolność bakterii jelitowych do wytwarzania neurotransmiterów, które pobudzają gałęzie brzuszne nerwu błędnego do aktywności. Nieinwazyjne pomiary i zbudowane dla nich indeksy kliniczne mogą pomóc w ocenie progresji schorzeń autoimmunologicznych czy stratyfikacji ryzyka. Tematyce opisanej powyżej daleko od popularności genetyki czy biologii molekularnej, jednak warto pamiętać, że to choroby serca stanowią nadal, według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2016 roku, najczęstszą przyczynę zgonu na świecie (31 % zgonów i 37 % zgonów przedwczesnych, przed 70-tym rokiem życia) ⁹.

W rozdziałach poniżej omówione zostały wszystkie prace, wchodzące w skład cyklu, a zamieszczone na końcu wnioski pozwalają na ocenę stopnia realizacji postawionych powyżej celów.

E.3 *Szczegółowe omówienie prac składających się na cykl publikacji, będących podstawą wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego*

- E.3.1 J.J.Żebrowski, K.Grudziński, T.Buchner, P.Kuklik, J.Gac, G.Gielerak, P.Sanders, R.Baranowski, *A Nonlinear Oscillator Model Reproducing Various Phenomena in the Dynamics of the Conduction System of the Heart Chaos 17, Focus Issue „Cardiovascular Physics”, 015121 (2007) [9]*

Centralnym zagadnieniem pracy [9] jest próba znalezienia najprostszego modelu matematycznego, który odzwierciedlałby własności obserwowane w dynamice układu bodźcoprzewodzącego serca. Celem tego kierunku badawczego jest znalezienie prostego oscylatora nieliniowego, którego analiza pozwoliłaby na uniknięcie kosztownych symulacji numerycznych.

Najważniejszym osiągnięciem pracy [9] jest sformułowanie sposobu użycia modelu zmodyfikowanego oscylatora van der Pola, sformułowanego przez Grudzińskiego i Żebrowskiego [29] w celu modelowania układu bodźcoprzewodzącego serca. W pracy pokazaliśmy, w jaki sposób w modelu sformułować strukturę układu bodźcoprzewodzącego, bądź w postaci pojedynczych węzłów (model punktowy), bądź w postaci struktury przestrzennie rozciągniętej. Taki układ przestrzennie rozciągnięty, składa się z jednowymiarowego szeregu sprzężonych oscylatorów. Dwa skraje układu modelowane są przez zmodyfikowane oscylatory van der Pola, zaś węzły pomiędzy nimi przez oscylatory FitzHugh - Nagumo. Taki układ modeluje dwa rozruszniki serca, które fizjologicznie tworzą kaskadę: węzeł zatokowy i węzeł przedsionkowo-komorowy, przedzielone tkanką przedsionka.

⁹ [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

Wyniki pokazują rozmaite, obserwowane często w eksperymentach klinicznych, zachowania układu, odtworzone przy użyciu nieliniowych oscylatorów. Użycie modelu przestrzennie rozciągniętego, pozwoliło nam na symulowanie, znanego z diagnostyki EKG, tzw. bloku II stopnia, zjawiska asystolii oraz intermitencji typu I.

Mój wkład w badania sprawozdane w pracy [9] dotyczył modelowania sprzężenia badanego modelu układu bodźcoprzewodzącego z oddechem, co jest realizowane przez należący do przywspółczulnego układu nerwowego nerw błędny (vagal nerve). Zadania, które zrealizowałem były następujące:

- Opracowałem model sprzężenia oscylatora z autonomicznym układem nerwowym najbardziej przypominający fizjologiczną rzeczywistość.
- zmierzyłem w eksperymencie numerycznym jaki charakter ma relacja pomiędzy parametrem kontrolnym a długością okresu oscylatora. Relacja jest nieliniowa i występuje w niej efekt nasycenia (Rys. 4).
- zmierzyłem w eksperymencie numerycznym długość interwałów pomiędzy pobudzeniami serca (interspike intervals - ISI) dla różnych parametrów modelu.
- pokazałem, że model wykazuje tzw. paradoks wagalny: średnia wartość ISI zależy niemonotonicznie od wartości parametru kontrolnego, który reprezentuje aktywność przywspółczulną.

Wyniki moich zadań badawczych przedstawione są na Rys. Rys. 4, 8 9 i 10 pracy [9]. Stymulowanie oscylatora przez zewnętrzny sygnał ma charakter fazoczuły: skutkuje wydłużeniem lub skróceniem okresu oscylacji, w zależności od fazy, w której ta stymulacja nastąpi. Zjawisko to można opisać używając krzywej odpowiedzi fazowej (Rys. 8). Periodyczna stymulacja może prowadzić do powstania oscylacji o nieregularnym okresie, mimo iż bez stymulacji układ ma stały okres (Rys. 9), co było również obserwowane w eksperymencie. Najważniejszym otrzymanym przeze mnie wynikiem jest przedstawiony na Rys. 10 paradoks wagalny. Niemonotoniczny w funkcji okresu symulacji charakter zmian średniego okresu ISI w modelu rytmu serca jest związany z obecnością obszarów synchronizacji, które w istocie stanowią znane z dynamiki nieliniowej jezory Arnolda, zgodne z sekwencją tzw. drzewa Fareya (w praktyce obserwowane są tylko najsilniejsze sprzężenia, a więc 1:1, 2:1, 5:1). Efekt ten był obserwowany w eksperymencie, a w omawianej pracy udało się odtworzyć go w minimalnym modelu, nie wymagającym stosowanego przez inną grupę dwukierunkowego sprzężenia pomiędzy sercem i oddechem. Praca ukazała się w specjalnym numerze czasopisma Chaos, poświęconym zagadnieniom fizyki układu krążenia (Cardiovascular Physics). Jej wyniki w praktyce dowodzą nieliniowego charakteru zjawiska sterowania rytmem serca przez autonomiczny układ nerwowy oraz potwierdzają możliwość istnienia zjawisk nieliniowych w zjawiskach przewodnictwa w mięśniu sercowym.

E.3.2 J.J. Żebrowski, P. Kuklik, T.Buchner, R. Baranowski *Concealed Conduction Effects in the Atrium: A Unified Model of the Atrium, Sinoatrial, and Atrioventricular Nodes*, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 28 (6): 24-29 (2009) [8].

Wprowadzony w opisanej powyżej pracy [9] układ przestrzennie rozciągnięty, składający się z jednowymiarowego szeregu sprzężonych oscylatorów okazał się dostarczać bogatego materiału badawczego, więc prace nad nim były kontynuowane. W ramach tej pracy wykonałem

badanie literaturowe (w literaturze fizjologicznej) oraz część symulacji numerycznych. Pomiar mocy widmowej otrzymanego z modelu sygnału interwałów ISI wykazał w funkcji częstości oddechu obecność maksimum, które było także, jak się okazało, obserwowane doświadczalnie. Najstarsze prace eksperymentalne dotyczące tego zjawiska swoistego rezonansu, do których dotarłem podczas studium literaturowego realizowanego na potrzeby tej publikacji, to prace Hirsch i Bishop (1981) oraz Very Novak i wsp. (1993) (źródła [12] i [13] tamże), istnieją także metody obliczeniowe, pozwalające na odtworzenie tego zjawiska z ogromną precyzją [30].

- E.3.3 T. Buchner, M. Petelczyc, J.J. Żebrowski, A. Prejbisz, M. Kabat, A. Januszewicz, A.J. Piotrowska W. Szelenberger, *On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: A stochastic process analysis*, *Chaos* 19, 1 (2009) [7].

Praca stanowi kontynuację badań nad zjawiskiem sprzężenia pomiędzy oddechem i rytmem serca. Przedstawia ona wyniki oparte na unikalnych danych doświadczalnych: od momentu ukazania się tej pracy w 2009 roku, takie wyniki na takich grupach chorych (zaburzenia snu i nadciśnienie) nie zostały nigdy powtórzone. Oryginalność pracy polega nie tylko na wykorzystaniu unikatowych danych, ale również ciekawej metodologii, zaproponowanej przez Monikę Petelczyc, rozdzielenia dynamiki układu na część deterministyczną i stochastyczną przy użyciu rozwinięcia Kramersa-Moyala. Omawiana praca była jedną z pierwszych, w których na taką skalę przeprowadziłem analizę rytmu oddechowego, co okazało się niezwykle trudne technicznie. Podstawy doświadczalne dla omawianej pracy, w postaci źródeł [2-6,8-10,12-14,21-23] (tamże) były wynikiem mojego pogłębionego studium literaturowego w pracach fizjologicznych nad zjawiskiem sprzężenia sercowo-oddechowego. Studium doprowadziło do jednego z dwóch najważniejszych wyników tej pracy (poza wynikami modelu Kramersa-Moyala): a mianowicie do niepublikowanego wcześniej spostrzeżenia, że usunięcie sprzężenia pomiędzy rytmami prowadzi do tego, że rytm serca przyspiesza, zaś rytm oddechowy zwalnia. Stosunek rytmów poddanych sprzężeniu wynosi ok. 3:1, zaś po usunięciu sprzężenia: 8:1. Nieliniowe sprzężenie oscylatorów sprawia, że każdy z nich operuje z dala od swojej częstości własnej. W pracy zaprezentowałem również odkrycia doświadczalne potwierdzające tę obserwację. Jest to istotna przesłanka do tworzenia modeli, które pozwolą na zrozumienie zjawiska sprzężenia.

Z pracy wynika, że sprzężenie pomiędzy oddechem i sercem jest jednym z głównych źródeł zmienności rytmu serca, więc w dużym stopniu to właśnie charakterystyka dynamiczna tego sprzężenia jest obserwowana w eksperymencie. Stwierdzenie to stanowiło przełom w moim sposobie myślenia o badanym układzie i przekierowało moje zainteresowania w kierunku badania sprzężenia (z oddechem lub innymi zmiennymi) jako takiego.

- E.3.4 T. Buchner, *Dynamics of two coupled rotators kicked with delay – a model for cardiorespiratory synchronization*, *Acta Phys Pol B* 41(5):1111-1126 (2010) [5].

Dla budowy synergii pomiędzy fizyką doświadczalną a teoretyczną, w następstwie wiedzy pozyskanej z badań z poprzedniej pracy, postanowiłem opracować model dynamiczny, który pozwalałby na prosty opis zjawisk nieliniowych, obserwowanych w eksperymencie. W konstrukcji modelu, poza własnymi wynikami, kierowałem się spostrzeżeniami grupy Galletly i Larsena (źródła [11,14-16] tamże) oraz grupy prof. Kurthsa (źródła [9,24] tamże). Skądinąd, to właśnie praca prof Kurthsa opublikowana w *Nature* [31] stanowiła silny impuls,

świadczący o zainteresowaniu środowiska naukowego zjawiskiem synchronizacji sercowo-oddechowej. Opracowany przeze mnie model był niezwykle prosty; fazy dwóch rotatorów były opisane przez układ równań:

$$\dot{\varphi} = r + m\delta(t - t_j - \tau_1) \quad (0.1)$$

$$\dot{\Phi} = R + M\delta(t - t_i - \tau_2) \quad (0.2)$$

Parametry r , m i τ_1 oraz zmienna φ opisują odpowiednio: naturalną (niezaburzoną) prędkość kątową rotatora pierwszego, reprezentującego serce, skok fazy m jakiego doznaje on po czasie τ_1 od rozpoczęcia w chwili t_j kolejnego cyklu oddechowego (cyklu drugiego rotatora), oraz wreszcie samą fazę. Analogicznie, drugie równanie opisuje rotator reprezentujący oddech oraz wpływ jaki nań wywiera „kopnięcie” przy kolejnym pobudzeniu serca. Kierując się wynikami opublikowanymi w pracy [5], przyjąłem dla parametru $\omega = r/R$, czyli stosunku dwóch prędkości przyrostu fazy, wartość $\omega = 8$. Układy sprzężone w taki sposób (rotatory „kopane”) noszą angielską nazwę pulse-coupled oscillators i były używane m.in. w neurologii, zaś według mojej wiedzy, nigdy dotąd w kardiologii. W omawianej pracy opublikowany został ciekawy wynik teoretyczny, mianowicie udało się przez zastosowanie analizy na przekroju Poincaré (zdefiniowanym przez punkty resetu fazy jednego z rotatorów) uzyskać analityczną postać krzywej odpowiedzi fazowej. Inspiracją była tu praca Mirollo i Strogatza (źródło [12] tamże). W konsekwencji możliwe jest określenie dynamiki fazy rotatora poddanego sprzężeniu: czy mianowicie pod wpływem sprzężenia będzie on zachowywał stałą częstość, czy też częstość ta będzie ulegała zmianie. Pokazałem, wzorując się na wnioskowaniu Mirollo, że w badanym układzie dynamika fazy, a więc i powiązana z nią zmienność rytmu, jest zależna od dynamiki na przekroju Poincaré: stała częstość rytmu odpowiada punktowi stałemu na przekroju, zaś utrata stabilności wiąże się z pojawieniem się zmienności rytmu. Wynik ten nie wymaga założenia stałej częstotliwości rotatora „oddechowego” (wtedy wystarczyłby zwykły przekrój stroboskopowy). W konsekwencji pokazałem, że w badanym układzie, w jego zaproponowanej w pracy formie nie będą występowały jęzory Arnolda. Poza wynikami teoretycznymi, uzyskano również szereg wyników eksperymentu numerycznego, m.in. synchronogramy, które w pracach grupy Kurthsa (źródło [9] tamże) zaproponowane zostały jako wygodny sposób badania zjawisk synchronizacji fazowej i częstotliwościowej układu sprzężonych rotatorów.

Praca ta pokazała, że na gruncie teoretycznym da się zaproponować model matematyczny dwukierunkowego sprzężenia pomiędzy oddechem i rytmem serca, który stanowi połączenie z jednej strony modeli Galletty i Larsena, które zakładają, że to serce jest odpowiedzialne za genezę rytmu oddechowego, a z drugiej strony modeli takich jak Seidel-Herzel (źródło [23] tamże), które wychodzą z założenia, że to oddech wpływa, poza innymi zmiennymi, na genezę rytmu serca.

E.3.5 T. Buchner, J.J. Żebrowski, *Oscylacje w układzie krążenia. Modele fizyczne w interpretacji zjawisk fizjologicznych, Kardiologia Polska 68, supl. V, 391-399 (2010) [6].*

Zebrany podczas dotychczasowych badań materiał pozwolił na sformułowanie szeregu przemyśleń dotyczących zjawiska oscylacji w układzie krążenia. Zostały one zaprezentowane środowisku fizjologów i klinicystów najpierw na konferencji Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, a następnie w publikacji, która prezentowała te przemyślenia w sposób spójny. W pracy podniesiona została istotna rola fazowości,

która jest typowa dla układów nieliniowych, zaś jej rola w fizjologii człowieka bywa niezrozumiana i zatem niedoceniana. Inne zjawiska dynamiczne, o których warto mówić w odniesieniu do układów biologicznych, to na przykład opóźnione sprzężenie zwrotne, które prowadzi do bifurkacji Hopfa wywołanej opóźnieniem, czy też zjawiska synchronizacji fazowej i częstotliwościowej. W pracy podkreślony został fakt, iż aktywność nerwowa docierająca do efektorów takiego jak serce dzieli się na część toniczną i część fazową. Zmienność rytmu serca obserwowana w eksperymencie wynika wyłącznie z obecności części fazowej, bowiem część toniczna wpływa jedynie na przesunięcie wartości średniej częstości rytmu w stronę rytmów szybszych bądź wolniejszych. Subtelność ta nie zawsze jest uwzględniana w badaniach klinicznych. W kontekście dynamiki nieliniowej opisane jest również zjawisko dynamicznej niestabilności cyklu oddechowego, tak zwany oddech Cheyne-Stokesa. Badanie rytmu oddechowego jako takiego stanowiło wstęp dla kontynuowanych w następnej pracy przemyśleń.

Pomimo pogładowego w zamyśle charakteru pracy, uporządkowała ona moje myślenie na temat natury sprzężenia rytmu serca i oddechu i pozwoliła na spojrzenie na układ z szerszej perspektywy.

E.3.6 T. Buchner, HRV strongly depends on breathing. Are we questioning the right suspect? Proceedings of IEEE EMBS2011 Conference Boston. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:7739-42. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091907 (Boston 2011). [2].

W pracy kontynuowana była analiza danych doświadczalnych, wytworzonych w ramach pracy [7]. Praca, prezentowana w formie plakatu na prestiżowej konferencji inżynierii biomedycznej IEEE w Bostonie i opublikowana jako tzw 4-pager, składa się z kilku części. W części zawierającej wyniki własne oraz literaturowe, podsumowałem wszystkie aspekty dynamiczne sprzężenia oddechu z rytmem serca: dopasowanie wartości średnich obu rytmów; występowanie synchronizacji fazowej i częstotliwościowej oraz występowanie tzw. arytmii oddechowej rytmu serca - RSA (respiratory sinus arrhythmia), która polega na tym, że chwilowa częstość rytmu serca oscyluje z częstotliwością oddechową.

W części prezentującej oryginalne wyniki doświadczalne pokazałem, po raz pierwszy, że cechy przypisywane jak dotąd rytmowi serca, takie jak obecność widma $1/f$, obecność maksimum widmowego przy częstości 0.1 Hz ,¹⁰ są w nie mniejszym stopniu obecne również w widmie sygnału oddechowego. Fakt, że sygnał modulujący rytm serca może być sam z siebie już uprzednio zmodulowany stanowi pewne zaskoczenie, ale z perspektywy i fizyki i fizjologii jest całkowicie uzasadniony.

Praca pokazuje także, że typowa dla układów liniowych dekompozycja, której wyrazem jest stosowanie widma mocy, nie jest do końca możliwa, ze względu na łańcuch oddziaływań pośrednich i bezpośrednich: składowa naczyniowa dynamiki ciśnienia oddziałuje na rytm serca za pośrednictwem baroreceptora, ale także za pośrednictwem modulacji częstotliwościowej rytmu oddechowego. Oba te oddziaływania prowadzą do zwiększenia mocy widmowej w okolicach częstości 0.1 Hz , czego nie można przypisać wyłącznie działającemu przez układ współczulny odruchowi baroreceptorowemu, jak to się zazwyczaj robi.

¹⁰ Jego źródłem jest dynamika naczyń krwionośnych, poddanych modulacji przez współczulną gałąź autonomicznego układu nerwowego (tzw. fale Mayera).

E.3.7 T.Buchner, J. Pietkun, P. Kuklik, *Complex activity patterns in arterial wall. Results from a model of calcium dynamics, Computers in Biology and Medicine* 42(3):267-75 (2012) [4].

Odkrycie modulacji odddechu i rytmu serca przez składową naczyniową regulacji układu krążenia, opisane w pracy powyżej spowodowało moje rosnące zainteresowanie dynamiką tej składowej. Podczas analiz zapisów testu pochyleniowego pochodzących ze współpracy z Wojskowym Instytutem Medycznym zwróciłem uwagę na dominującą rolę składowej naczyniowej w regulacji ciśnienia. Dzięki czwartej potędze w prawie Poiseuille'a, wystarczy minimalna zmiana promienia, żeby w zasadniczy sposób zmienić opór naczyniowy.¹¹ Efektorem w naczyniu krwionośnym jest mięśniówka gładka - włókna mięśniowe okalające naczynie, które potrafią się kurczyć i rozkurczyć. Dynamika komórki mięśniowej jest tu inna niż w sercu, ponieważ opiera się na sprzężeniu dwóch oscylatorów. Pierwszy z nich to oscylator błonowy, który występuje również w komórkach serca. Drugi z nich to typowy dla mięśniówki gładkiej oscylator wapniowy, który steruje obrotem ważnego dla funkcji skurczowej jonu wapnia Ca^{2+} . Oscylator wapniowy tylko częściowo zależy od potencjału czynnościowego komórki i to zapewnia mu dużą stabilność i relatywną nieczułość na zewnętrzne stymulacje i sprzężenia. Omawiana praca oparta jest na wynikach eksperymentu numerycznego, wykonanego przy użyciu modelu matematycznego komórki mięśnia gładkiego, opracowanego w grupie prof. Meistera na szwajcarskiej politechnice EPFL w Lozannie. Obserwacja jego dynamiki sprowokowała mnie to do zadania prostego w sumie pytania: czy w naczyniach występują arytmie? Stanowią one przecież ośrodki aktywne, podobnie jak kardiomiocyty w tkance mięśnia sercowego, które przecież arytmie (niestety) wykazują.

Wynikiem pracy było odkrycie, że układ sprzężonych komórek mięśnia gładkiego wykazuje szereg ciekawych kolektywnych zachowań dynamicznych, na przykład fale spiralne, jednak stabilność oscylatora wapniowego chroni naczynia przed wnikaniem arytmii z mięśnia sercowego. Pokazaliśmy również, że powstanie fali spiralnej w naczyniu może zahamować naturalny przebieg aktywności wazomotorycznej i zaburzyć tym samym regulację ciśnienia. Badania do pracy zostały zrealizowane w ramach pracy magisterskiej Jakuba Pietkuna pod moim przewodnictwem.

Praca podkreśla bogactwo dynamiki ośrodka aktywnego, jakim jest mięśniówka gładka naczynia krwionośnego. Jest to istotne zarówno dla stabilności elektrycznej jak dla dynamiki ciśnienia krwi transportowanej przez to naczynie.

E.3.8 T.Sobiech, T.Buchner, P.Krzysiński, G.Gielerak, *Cardiorespiratory coupling in young healthy subjects, Physiol Meas.* 38(12):2186-2202 (2017) [3].

Realizowane wspólnie z Wojskowym Instytutem Medycznym badania nad zapisami z testów pochyleniowych, których wstępne wyniki opisane zostały w 2009 i 2010 roku [33, 34], doprowadziły do opublikowania pracy [3]. W pracy tej doświadczenia z prac [2] oraz [7] dotyczące pomiaru dynamiki oddechu zostały rozwinięte w kierunku doświadczalnego badania sprzężenia czasowego/fazowego pomiędzy oddechem i rytmem serca. Celem pracy było wykazanie w grupie zdrowych osób, że rytm serca ma własność inicjowania (stymulowania) oddechu. Taka teza została sformułowana w pracach zespołu Galletly i Larsena

¹¹ Opór naczyniowy, a więc wielkość opisująca tempo przepływu krwi z części tętniczej do żyłnej, odgrywa dominującą rolę w procesie utrzymania stałego (w sensie wartości średniej) ciśnienia tętniczego. Jeśli organizm człowieka zostanie poddany tzw. hypowolemii (utracie objętości krwi krążącej), włącza się bardzo stary w kategoriach ewolucyjnych i bardzo ciekawy mechanizm silnego acz wolnego pulsowania naczyń (aktywność wazomotoryczna, fale Mayera), który ułatwia, a czasem umożliwia utrzymanie stałego ciśnienia [32].

(najciekawsza ich praca z perspektywy dynamiki wykazuje istnienie jeźców Arnolda w synchronizacji oddechu z rytmem serca [26]). Udało nam się wykazać, że histogram odległości RI pomiędzy początkiem wdechu a poprzedzającym go pobudzeniem serca (określonym przez położenie załamka R krzywej EKG) ma wyraźne maksimum dla odstępu ok 500 ms (definicja interwału RI: por. Rys 3, wyniki: por. Rys. 5 tamże). Maksimum to jest wyraźniejsze w jednostkach czasu (coordigram) niż jednostkach fazy (synchrogram) (por. Rys. 6 tamże) - wynik jest istotny dla określenia natury czasu biologicznego w tych eksperymentach. Poza naszymi badaniami, efekt był analizowany m.in przez grupę Nielsa Wessela (ref. Krause 2017 tamże), w eksperymentach u królików podobny efekt obserwował jeszcze w latach 70-tych John Karemaker [35], z którym koresponduję. Nasze wyniki, uzyskane wspólnie z doktorantem, Tomaszem Sobiechem stanowią silny argument za prawdziwością tez Galletly i Larsena, pokazaliśmy również jako pierwsi dwoistą naturę histogramu RI, która może być odbiciem postulowanego przez nich dwoistego mechanizmu generacji oddechu, zaś sama praca doczekała się w ciągu roku trzech cytowań i 153 pobrań. W pracy formułujemy również postulat, że ciśnienie tętnicze może stanowić sygnał sterujący zarówno dla rytmu serca jak i dla oddechu. W ten sposób te dwa rytmy byłyby sprzężone za pośrednictwem wspólnego sygnału sterującego. Ponadto praca zawiera kolejne rozwinięcie opisu zjawisk zachodzących przy synchronizacji rytmów wzbogacone tym razem o poglądy grupy Wessela i wyniki Karemakera.

Praca dokumentuje próbę zastosowania moich poglądów na temat złożonej natury zjawiska sprzężenia serce-oddech do badań doświadczalnych. Wyniki otrzymane w pracy mogą posłużyć do konstrukcji indeksów klinicznych, opartych o dwukanałowy pomiar: rytmu oddechu i rytmu serca.

E.3.9 *T.Buchner, A quantitative model of relation between respiratory-related blood pressure fluctuations and the respiratory sinus arrhythmia, Med Biol Eng Comput, DOI: 10.1007/s11517-018-1939-4 (2018) [1]*

Obserwacje zapisów z testów pochyleniowych miały poza prezentacją wyników doświadczalnych [33, 3] również swoje konsekwencje w postaci prac nad nieliniowym modelem dynamicznym obserwowanych zjawisk. Wczesna wersja tej publikacji została opublikowana w repozytorium ArXiv [34], natomiast po dopracowaniu i zmianie implementacji modelu numerycznego została opublikowana jako oddzielna praca [1]. W pracy tej zaproponowałem model matematyczny, który pozwala na wyjaśnienie trudnego do interpretacji wzrostu fluktuacji ciśnienia w pozycji leżącej. Wzrost ten następuje pod wpływem zmian rytmu serca, które (jak się spodziewamy) powinny stabilizować fluktuacje ciśnienia (i w pozycji stojącej rzeczywiście to robią) [36], a w pozycji leżącej wręcz przeciwnie. Zaproponowany model jest uproszczony do maksimum (zgodnie z metodologią właściwą fizykom, a nie bioinżynierom) i pokazuje, że obserwowany w eksperymencie efekt można osiągnąć jeśli założymy, że zmiana pozycji ciała wiąże się z przesunięciem w fazie pomiędzy oddechem a wywołaną przezeń modulacją ciśnienia.¹² Opiswane przesunięcie przepływu w fazie względem oddechu mogłoby być spowodowane przez zmianę rozkładu pionowego przepływów

¹² Oddech wytwarza podciśnienie, które powoduje ściśnięcie lub rozciągnięcie naczyń krwionośnych w klatce piersiowej. Różnica przepływu krwi przez płuca pomiędzy pozycją stojącą a leżącą byłaby wywołana przez zmianę płaszczyzny hydrostatycznej, co bywa w literaturze dyskutowane przy okazji oceny używanego przez anestezjologów wskaźnika *ventillation/perfusion ratio*.

krwi w naczyniach płucnych wynikającą ze zmiany pozycji ciała. Badanie doświadczalne, które potwierdziłoby słuszność postawionej przeze mnie hipotezy jest trudne ale wykonalne, co potwierdziłem w korespondencji z grupą prof. Mai Elstad z Uniwersytetu w Oslo. Jest ona jednym z autorów eksperymentu [36], którego wynikiem była ta praca.

Zależności fazowe pomiędzy zmiennymi nieinwazyjnymi (ciśnienie, rytm serca, oddech) są znane już od czasu prac Triedmana i Saula [37], jednak natura ich zależności od pozycji ciała pozostawała nieznana. Wyniki pracy mają też konsekwencje metodologiczne w kontekście pytania zadanego przez Gieleraka, w naszej wspólnej pracy [34]: czy można badać barorefleks w pozycji horyzontalnej ciała, jeśli w tej pozycji ten refleks jest w zasadzie nieczynny (jeśli nie przeciwnie, co pokazuje ta praca).

E.4 Podsumowanie i perspektywy rozwoju

Mimo iż zjawiska dynamiki nieliniowej obserwowane są w biologii od ponad pół wieku, wciąż zachodzi potrzeba ich badania. Powszechne badania rytmu serca, które wykonuje woluntarystycznie każdy właściciel inteligentnego zegarka mierzącego tętno, nie są wykorzystane pod względem całego swojego potencjału diagnostycznego¹³; ze względu na złożoność zjawiska zmienności rytmu serca nadal niewiele jest powszechnie przyjętych technik, które mogłyby oceniać zdrowie i dobrostan badanego. Złożoność autonomicznego układu nerwowego, na którą zwracają ambitnym fizykom uwagę fizjologowie [38], stanowi nadal ogromne wyzwanie. Ze względu na rosnące rozpowszechnienie chorób cywilizacyjnych, rośnie obciążenie budżetów kosztami ochrony zdrowia. W związku z tym można bez przesady stwierdzić, że rozwój (zwłaszcza wczesnej) diagnostyki nieinwazyjnej stanowi nadal ogromne wyzwanie cywilizacyjne. W zarysowaną w ten sposób perspektywę badań wpisują się opisane powyżej, prowadzone przeze mnie, badania dynamiki rytmów fizjologicznych i ich modeli, pokazujące wpływ otoczenia na dynamikę układu fizycznego. Ambicją tych badań jest dostarczanie narzędzi i wizji fizjologom i klinicytom, zaś ważnym skutkiem dla fizyki jest odkrywanie coraz to nowych efektów nieliniowych w układach dynamicznych. Innym wynikiem dla fizyki jest tworzenie nowych klas inspirowanych przez naturę modeli układów dynamicznych.

Wchodzące w skład omawianego osiągnięcia prace dotyczą analizy kilku zmiennych dynamicznych, które w organizmach żywych występują w naturalnym powiązaniu (ciśnienie, rytm serca, rytm oddechowy, aktywność naczyniowa). Organizm ludzki nie poddaje się metodzie redukcyjnej, która zakłada wyizolowanie jednego czynnika (bodźca) przy ustaleniu pozostałych i badania odpowiedzi na ten bodziec; nie jest to możliwe z przyczyn etycznych, a często również technicznych. Z uwagi na to w typowych warunkach doświadczalnych pomiędzy różnymi zmiennymi badanymi występują sprzężenia, a ich badanie staje się centralnym zagadnieniem dla badań dynamiki. W moim odczuciu dopiero kiedy badanie wielu zmiennych zostanie uwieńczone zrozumieniem natury ich dynamiki, można powrócić do badania jednej zmiennej, takiej jak rytm serca, który w warunkach doświadczalnych można mierzyć stosunkowo prosto.

Podsumowując przedstawiony cykl prac, uważam, że spełniły one swoją rolę, jaką jest budowanie w środowisku naukowym przeświadczenia o ważnej roli oddechu i ciśnienia w badaniach dynamiki rytmu serca. Myśl taka jest obecna również w pracach innych badaczy, m.in. w cytowanych powyżej pracach Wessela i Vossa, oraz w badaniach prowadzonych meto-

¹³ dr Jan Gierałtowski, komunikacja prywatna.

dami teorii informacji przez Faesa czy Javorkę, nie wspominając o badaniach prowadzonych w ramach Pracowni Fizyki Układu Krążenia. Na ich tle moje prace wyróżnia kontrast pomiędzy literaturą nieliniową a literaturą kliniczną i fizjologiczną. Możliwość wykorzystania moich wyników w celu budowy indeksów klinicznych na bazie opublikowanych przeze mnie modeli i miar, stoi otworem.

F OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

F.1 *Przed uzyskaniem stopnia doktora*

Swoje badania podczas studiów magisterskich i studium doktoranckiego prowadziłem w pracowni prof. Jana J. Żebrowskiego, co określało ich tematykę. Moja praca dyplomowa prezentowała częściowe wyniki badania zmienności rytmu serca człowieka przy użyciu nieliniowych miar złożoności (badania uwieńczone serią publikacji [40, 41, 39]). Po obronie i przyjęciu na studia doktoranckie poprzedzonym stażem asystenckim, nadal zajmowałem się miarami złożoności które mogły posłużyć do badania układów biologicznych [42], jednak w celu lepszej kontroli przedmiotu badanego używałem ich do badania modeli nieliniowych układów dynamicznych. Zaowocowało to odkryciem kilku ciekawych tematów badawczych: układów dyskretnych z opóźnionym sprzężeniem zwrotnym [43] oraz lokalnych miar symbolicznych [44]. Okazało się, że lokalne miary symboliczne zdradzają położenie niestabilnych orbit periodycznych w przestrzeni fazowej. Jednak, ze względu na problemy techniczne w rozszerzeniu metodologii dynamiki symbolicznej na układy o większej liczbie wymiarów, badania te nie były kontynuowane w odniesieniu do modeli matematycznych niskowymiarowych układów dynamicznych. Zdobyte przeze mnie doświadczenie w zakresie dynamiki symbolicznej zostało wykorzystane w badaniach poświęconych wykorzystaniu miar złożoności w analizie rytmu serca w różnych grupach pacjentów.

Równoległe z badaniami naukowymi od 1995 roku prowadziłem działalność jako inżynier kliniczny.

Pierwszym z moich zadań było zaprojektowanie i budowa oprogramowania do filtracji adaptacyjnej dla Kliniki Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Aninie, które zaowocowało serią publikacji naukowych, dotyczących wykrywania obecności późnych potencjałów komorowych w zapisach wysiłkowego elektrogramu wysokiej rozdzielczości [47, 45, 46]; publikacje te weszły w skład rozprawy habilitacyjnej dr. hab. Romana Kępskiego.

F.2 *Po uzyskaniu stopnia doktora*

Po uzyskaniu stopnia doktora i zatrudnieniu na Wydziale Fizyki, na stanowisku adiunkta w Zakładzie Dynamiki Układów Złożonych, mogłem w ramach Pracowni Fizyki Układu Krążenia zająć się dynamiką układów biologicznych, a w szczególności badaniem sprzężeń, jako głównym tematem badawczym. Moje działania koncentrowały się w kilku kierunkach, opisanych poniżej.

F.2.1 *Badanie literaturowe dynamiki autonomicznego układu nerwowego*

W badaniach Pracowni, w których uczestniczyłem jako członek zespołu, moją ambicją było zawsze jak najściślejsze trzymanie się rzeczywistości fizjologiczno-klinicznej, tak aby re-

alizowane przez nas badania były przede wszystkim użyteczne dla lekarzy klinicystów i fizjologów, co nie oznacza bynajmniej rezygnacji z całego dynamicznego bogactwa badanych zjawisk. W tym celu rozwinąłem szerokie badania literaturowe dotyczące autonomicznego układu nerwowego, a przede wszystkim mechanizmów jego oddziaływania na rytm serca. Badania te umożliwiły mi stawianie nowych, ciekawych tematów badawczych oraz wzbogaciły interpretację wyników i dyskusję prac realizowanych w Pracowni. Część materiału weszła ponadto do pracy przeglądowej, sprawozdawanej jako część osiągnięcia [6]. Prowadziłem również i prowadzę korespondencję na interesujące mnie tematy badawcze z wielu naukowcami: prof. Johnem Karemakerem z Amsterdamu, dr. Julianem Patonem z Bristolu UK, prof. Mają Elstad z Uniwersytetu w Oslo, prof. J.J. Meisterem z uniwersytetu w Lozannie, prof. Aloną Ben Tal z Auckland w Nowej Zelandii, prof. D.W. Richterem z Niemiec, prof. Jose Jalife z UK, dr. Danilą Scepanovicem z MIT USA, prof. Andrzejem Beręsewiczem z Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, dr. hab. Wiktorem Niewiadomskim z Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, prof. Tomaszem Wierzbą z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego czy prof. Michalem Javorką z Uniwersytetu Martin na Słowacji.

Jednym z najważniejszych tematów rozwijanych w ramach naszej pracowni było badanie sprzężenia oscylatorów, zarówno do celu modelowania tkanki (doktoraty dr. dr. Pawła Kulklika i Piotra Podziemskiego) jak i do celu modelowania układu bodźcoprzewodzącego serca (doktorat dr. Krzysztofa Grudzińskiego [29]). Tematyka ta weszła do prac, sprawozdawanych w ramach osiągnięcia [9, 8], w których pełniłem rolę eksperta od oddziaływania układu autonomicznego na rytm serca i tkankę serca.

W Pracowni kontynuowane były również badania nad nowymi miarami złożoności, w których okazjonalnie brałem udział [48], a czasem je prowadziłem [49].

F.2.2 Badanie dynamiki sprzężenia oddechu i ciśnienia z rytmem serca

Temat ten opisany wyczerpująco w ramach osiągnięcia przyniósł, poza omówionymi już publikacjami także rozdział w monografii [33], poświęcony zagadnieniu przepływu informacji, badanego za pomocą liniowych korelacji. Ciekawym wynikiem tam zamieszczonym była propozycja użycia niestacjonarności sygnału, takich jak westchnienia, do badania związków przyczynowo skutkowych, co w badaniach korelacji jest niemożliwe. Kontynuacją tych badań są działania prowadzone przez dwoje doktorantów, którymi się opiekuję: mgr inż. Tomasza Sobiecha, z którym opublikowaliśmy pracę na temat sprzężenia serce-oddech [3], oraz mgr inż. Judytę Salamon, której praca magisterska przyniosła kilka nowych, oczekujących jeszcze na opublikowanie wyników.

Z kolei kierunek modelowania komórek doczekał się kontynuacji w postaci pracy dyplomowej inżynierskiej inż. Jacka Rosińskiego. Praca poświęcona jest analizie złożonego modelu matematycznego komórki węzła zatokowego, opublikowanego w doktoracie Danilo Scepanovica z MIT. Tematyka ta została otwarta, ale nie doczekała się jeszcze zamknięcia w postaci publikacji.

F.2.3 Badanie przepływu krwi i zjawisk powiązanych

Innym tematem realizowanym z inspiracji zespołu WIM, wspomnianego już prof. Grzegorza Gieleraka i dr. hab. Pawła Krzesińskiego było badanie kardioimpedancji. Jest to ciekawa technika nieinwazyjnej oceny rzutu serca (objętości wyrzutowej), która ma znaczenie dla

badania wydolności, co jest istotne zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca. Dzięki pomocy prof. Karemakera odnalazłem w literaturze dowody na to, że źródłem obserwowanych w pomiarze zmian nie jest jedynie rozszerzenie naczyń związane z przejściem fali tętna, tylko anizotropia oporności elektrycznej erytrocytów, w powiązaniu z porządkowaniem ich orientacji, wywołanym przez przepływ fali tętna. Temat dynamiki procesu porządkowania erytrocytów został zarysowany w postaci publikacji konferencyjnej i czeka na dalszy ciąg. W publikacji tej sugerowałem możliwość użycia wykorzystywanego w teorii ciekłych kryształów hamiltonianu Leibwohl-Lasher do opisanego zjawiska porządkowania erytrocytów. Tematem pokrewnym było badanie wraz z Tomaszem Sobiechem dynamiki przepływu krwi w drzewie tętniczym, sprawozdawane na kilku konferencjach. Z tej grupy tematów pochodzą również: praca inżynierska inż. Łukasza Mazura (prędkość fali tętna), praca inżynierska i magisterska inż. Alicji Filipek oraz praca inżynierska Mateusza Lorkowskiego; trzy ostatnie poświęcone są zjawisku absorpcji światła i wykorzystaniu tego zjawiska do pomiaru ciśnienia tętniczego.

Ciekawe zagadnienie badania przepływu w obecności eksperymentalnie wywołanego skrzepu stanowi temat linii prac inżynierskich, poświęconych analizie obrazu z mikroskopu konfokalnego (praca dyplomowa inżynierska p. Magdaleny Kai), a na obecnym etapie również jego interpretacji. Badania są prowadzone wraz z zespołem z Wydziału Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

f.2.4 Rozwój technik pomiarowych sygnału EKG oraz powiązane projekty badawcze

Największym wyzwaniem w mojej praktyce inżynierskiej było opracowanie i wdrożenie metody analizy załamka QT w sygnale EKG, w badaniu holterowskim (24-godzinnym) metodą beat-by-beat, czyli pobudzenie po pobudzeniu, co pozwala na obserwację dynamiki tej wielkości, ocenę powtarzalności doba do doby [50], czy też ocenę relacji regresyjnej pomiędzy repolaryzacją reprezentowaną przez QT a zmiennością rytmu serca, której miarą jest odstęp RR [51]. Również w tym badaniu utworzenie narzędzia zaowocowało dużą liczbą publikacji naukowych, realizowanych przez zespół Pracowni Holterowskiej Instytutu Kardiologii, kierowany przez doc. Wandę Popławską i prof. Rafała Baranowskiego: [50, 51] (oraz wystąpienia konferencyjne) oraz [52, 53, 54]. Moja aktywność w tej dziedzinie zaowocowała podpisaniem kontraktu z firmą Del Mar Avionics, która w latach 70-tych była pionierem i liderem rynku w zakresie techniki holterowskiej. W latach 90-tych przeświadczenie o możliwościach polskich programistów nie było tak rozpowszechnione jak obecnie. Współpracę z firmą Del Mar Avionics i jej prawnymi następcami oraz dystrybutorami prowadziłem przez kolejnych 15 lat, wdrażając w sumie 5 (łącznie z QT) kolejnych projektów informatycznych, które dotyczyły tak analizy sygnału (HRV - analizator zmienności rytmu serca dla koncernu Spacelabs, MPA - multi potential analysis - analiza późnych potencjałów komorowych dla koncernu Spacelabs, HRT - implementacja metody Heart Rate Turbulence dla Instytutu Kardiologii w Aninie, Sleep Apnea dla belgijskiej firmy Impulse blbv) jak projektów nie związanych z analizą sygnału, w których starałem się, w miarę możliwości, uwypuklać aspekt badawczy (projekt bazy danych dla pracowni holterowskiej [55]). Nabyta wiedza ekspercka bywała wykorzystywana przez kardiologów w ramach prac interdyscyplinarnych [56, 57].

Doświadczenie w zakresie technik holterowskich wykorzystałem wspierając wschodzącą podówczas spółkę MedicAlgorithmics, która zajmuje obecnie ważne miejsce na światowym rynku technik telemedycznych. Położyłem tam podstawy pod pierwszy w historii firmy system holterowski. Współpraca z firmą była za krótka abym po okresie transferu mojej

wiedzy mógł wykorzystać kontakt do realizacji wspólnych prac badawczych, za to otworzyła możliwości zatrudniania absolwentów Fizyki Medycznej (łącznie 3 osoby). Okazjonalnie wspieram firmę jako ekspert i łowca talentów.

F.2.5 Rozwój technik obliczeniowych indeksów klinicznych ciśnienia tętniczego oraz powiązane projekty badawcze

Inny kierunek mojej aktywności inżynierskiej związany był z wspieraniem Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Aninie, dla której zaimplementowałem szereg metod obliczeniowych, wykorzystywanych w licznych publikacjach jako indeksy kliniczne. Kontakt ten doprowadził do otwarcia dla naszej pracowni unikalnego zbioru danych: grupy pacjentów z zaburzeniami snu i jednocześnie z nadciśnieniem tętniczym. Analiza tego zbioru przyniosła wiele ciekawych wyników, w tym wyniki raportowane w ramach osiągnięcia [7, 2], zaś pozyskane doświadczenie służyło ostatnio podczas realizacji projektu statutowego WIM (patrz rozdział H.8, grant Gr.3).

F.2.6 Badania i rozwój technik pomiarowych w zakresie biopotencjałów

Z działań dydaktycznych przy uruchamianiu na Wydziale Fizyki specjalności Fizyka Medyczna oraz doświadczenia w badaniu biopotencjałów, opisanego powyżej, wynikło sformułowanie nowego kierunku badań, dotyczącego analizy fizycznych i biochemicznych aspektów propagacji potencjału czynnościowego. Kierunek ten rozwijałem początkowo we współpracy z dr. Janem Gierałtowskim oraz Kołem Naukowym BIOS działającym przy Wydziale Fizyki. Ciekawym środowiskiem, które żywo reaguje na wyniki tych działań jest, poza środowiskiem kardiologów klinicznych, środowisko kardiologów eksperymentalnych, w którego ramach prowadzę dyskusje naukowe z prof. Andrzejem Beręsewiczem z Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego i prof. Tomaszem Wierzbą z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Temat ten jest opisany w dwóch publikacjach, z których jedna została przyjęta do druku w *Physica A* [58], zaś drugą przygotowuję wspólnie z doktorantką, mgr inż Anną Perką, dla której jest to główny temat badań do doktoratu. Temat ma duży potencjał, zarówno teoretyczny (rola dyfuzji w elektrofizjologii) jak i aplikacyjny (działanie elektrody EKG i możliwości jej badań i rozwoju). Kierunek ten uważam obecnie za jeden z podstawowych kierunków moich działań badawczo-rozwojowych. W ramach tego kierunku odkryłem również ciekawą a niezwykle rzadko eksploatowaną analogię pomiędzy elektrofizjologią a fizyką przewodników superjonowych i elektrochemią.

F.2.7 Inne projekty technologiczne i badawcze

Rozstanie z firmą *MedicAlgorithmics* spowodowało potrzebę zdefiniowania nowych kierunków rozwoju zawodowego, związanych z rynkiem IT a nie z bioinżynierią czy fizyką medyczną, które w związku z tym nie wywoływały efektu synergii. Trend ten odwrócił się za sprawą zainteresowania kryptologią, które doprowadziło mnie do tezy, że istnieje analogia pomiędzy nieliniowymi układami dynamicznymi a układami wykorzystywanymi w kryptografii. Póki co badania przyniosły dwa plakaty i jedną pracę inżynierską p. Aleksandra Kubania (I.2, prace 19 i 20), badania te są obecnie kontynuowane (praca zgłoszona do *Physica A*).

W przebiegu działalności zawodowej zostałem zatrudniony na stanowisku specjalisty d/s projektów badawczo-rozwojowych w firmie *Exatel S.A.* - spółce skarbu państwa, obsługującej

państwowe łącza telekomunikacyjne. Dzięki zajętej pozycji mam możliwość organizowania wspólnych działań na styku uczelni i biznesu, co jest prostsze o tyle, że specyfika działania obu stron tego partnerstwa jest mi dobrze znana. Obecnie uczestniczę w realizacji dwóch grantów badawczo-rozwojowych poświęconych realizacji dwóch rozwiązań z zakresu telekomunikacji i bezpieczeństwa komputerowego Gr.1, Gr.2. Nadzoruję i koordynuję realizację badań przemysłowych w tych projektach; jeden z nich jest realizowany razem z Politechniką Warszawską [59]. Exatel ma ambicje działania w charakterze ośrodka badawczo-rozwojowego, w celu rozwijania innowacji, które będą miały bezpośrednie przełożenie na wyniki rynkowe spółki. W ramach wspierania ciekawych inicjatyw naukowych uczestniczyłem np. w podpisaniu listów intencyjnych dla projektu dotyczącego przemysłowego wykorzystania grafenu, kryptografii kwantowej, technologii światłowodów, tworzyłem również założenia innowacyjnego rozwiązania z zakresu zorientowanych na bezpieczeństwo technologii sieciowych, wykorzystujące modele statystyczne.

Podsumowując przebieg mojej drogi zawodowej; zarówno w jej aspektach badawczych, jak i inżynierskich, chciałbym podkreślić, że zgromadzone portfolio gotowych do realizacji pomysłów badawczych będzie w przyszłych latach podstawą aktywności naukowej zespołu badawczego. Chciałbym taki zespół zbudować w ramach Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej, korzystając z szerokiej sieci kontaktów naukowych i zawodowych oraz zgromadzonego doświadczenia w zarządzaniu zespołami i projektami.



Teodor Buchner

BIBLIOGRAFIA

- [1] Teodor Buchner. „A quantitative model of relation between respiratory-related blood pressure fluctuations and the respiratory sinus arrhythmia”. W: *Med Biol Eng Comput* (2018). DOI: [10.1007/s11517-018-1939-4](https://doi.org/10.1007/s11517-018-1939-4).
- [2] Teodor Buchner. „HRV strongly depends on breathing. Are we questioning the right suspect?” W: *2011 ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY (EMBC)*. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference Proceedings. 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering-in-Medicine-and-Biology-Society (EMBS), Boston, MA, AUG 30-SEP 03, 2011. IEEE; Engn Med & Biol Soc (EMBS). 2011, 7739–7742. ISBN: 978-1-4244-4122-8.
- [3] Tomasz Sobiech, Teodor Buchner, Paweł Krzesiński i Grzegorz Gierelak. „Cardiorespiratory coupling in young healthy subjects”. W: *PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT* 38.12 (grud. 2017), 2186–2202. ISSN: 0967-3334. DOI: [10.1088/1361-6579/aa9693](https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa9693).
- [4] Teodor Buchner, Jakub Pietkun i Paweł Kuklik. „Complex activity patterns in arterial wall: Results from a model of calcium dynamics”. W: *COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE* 42.3, SI (mar. 2012), 267–275. ISSN: 0010-4825. DOI: [10.1016/j.combiomed.2011.12.001](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.12.001).
- [5] Teodor Buchner. „Dynamics of two coupled rotators kicked with delay - A model for cardiorespiratory synchronization”. W: *ACTA PHYSICA POLONICA B* 41.5 (maj 2010). 22nd Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics, Zakopane, POLAND, SEP 12-17, 2009, 1111–1126. ISSN: 0587-4254.
- [6] Teodor Buchner i Jan Żebrowski. „Oscylacje w układzie sercowo-naczyniowym - modele fizyczne w interpretacji zjawisk fizjologicznych”. pl. W: *KARDIOLOGIA POLSKA* 68.5 (list. 2010), S391–S399. ISSN: 0022-9032.
- [7] Teodor Buchner, Monika Petelczyc, Jan Żebrowski, Aleksander Prejbisz, Marek Kabat, Andrzej Januszewicz, Anna Justyna Piotrowska i Waldemar Szelenberger. „On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: A stochastic process analysis”. W: *CHAOS* 19.2 (czer. 2009). ISSN: 1054-1500. DOI: [10.1063/1.3152008](https://doi.org/10.1063/1.3152008).
- [8] Jan Żebrowski, P. Kuklik, Teodor Buchner i R. Baranowski. „Concealed conduction effects in the atrium”. W: *IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY MAGAZINE* 28.6 (list. 2009), 24–29. ISSN: 0739-5175. DOI: [10.1109/MEMB.2009.934628](https://doi.org/10.1109/MEMB.2009.934628).
- [9] J. J. Żebrowski, K. Grudziński, Teodor Buchner, P. Kuklik, Jakub Gac, G. Gierelak, P. Sanders i R. Baranowski. „Nonlinear oscillator model reproducing various phenomena in the dynamics of the conduction system of the heart”. W: *CHAOS* 17.1 (mar. 2007). ISSN: 1054-1500. DOI: [10.1063/1.2405128](https://doi.org/10.1063/1.2405128).
- [10] G. S. Kassab. „Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example”. W: *J R Soc Interface* 3.11 (grud. 2006), s. 719–740.

- [11] M. R. Guevara i L. Glass. „Phase locking, period doubling bifurcations and chaos in a mathematical model of a periodically driven oscillator: a theory for the entrainment of biological oscillators and the generation of cardiac dysrhythmias”. W: *J Math Biol* 14.1 (1982), s. 1–23.
- [12] Jan Żebrowski, K Grudzinski i Rafał Baranowski. „Observations and Modeling of Unusual Patterns in Human Heart Rate Variability”. W: *Acta Physica Polonica B - ACTA PHYS POL B* 36 (maj 2005), s. 1881–1895.
- [13] M. Koenigsberger, R. Sausser, M. Lambole, J. L. Beny i J. J. Meister. „Ca²⁺ dynamics in a population of smooth muscle cells: modeling the recruitment and synchronization”. W: *Biophys. J.* 87.1 (lip. 2004), s. 92–104.
- [14] N. H. Holstein-Rathlou, K. P. Yip, O. V. Sosnovtseva i E. Mosekilde. „Synchronization phenomena in nephron-nephron interaction”. W: *Chaos* 11.2 (czer. 2001), s. 417–426.
- [15] P. Kuklik, P. Sanders, L. Szumowski i J. J. Żebrowski. „Attraction and repulsion of spiral waves by inhomogeneity of conduction anisotropy—a model of spiral wave interaction with electrical remodeling of heart tissue”. W: *J Biol Phys* 39.1 (sty. 2013), s. 67–80.
- [16] A.T. Winfree. *The Geometry of Biological Time*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer New York, 2001. ISBN: 9780387989921. URL: <https://books.google.pl/books?id=5YktgBuog1AC>.
- [17] R. W. deBoer, J. M. Karemaker i J. Strackee. „Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model”. W: *Am. J. Physiol.* 253.3 Pt 2 (wrz. 1987), H680–689.
- [18] J. C. Smith, A. P. Abdala, I. A. Rybak i J. F. Paton. „Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem”. W: *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 364.1529 (wrz. 2009), s. 2577–2587.
- [19] D. Paydarfar, F. L. Eldridge i J. A. Paydarfar. „Phase resetting of the respiratory oscillator by carotid sinus nerve stimulation in cats”. W: *J. Physiol. (Lond.)* 506 (Pt 2) (sty. 1998), s. 515–528.
- [20] C. L. Lafortuna, E. Reinach i F. Saibene. „The effects of locomotor-respiratory coupling on the pattern of breathing in horses”. W: *J. Physiol. (Lond.)* 492 (Pt 2) (kw. 1996), s. 587–596.
- [21] M. P. Sammon i R. A. Darnall. „Entrainment of respiration to rocking in premature infants: coherence analysis”. W: *J. Appl. Physiol.* 77.3 (wrz. 1994), s. 1548–1554.
- [22] M. R. Guevara, A. Shrier i L. Glass. „Phase resetting of spontaneously beating embryonic ventricular heart cell aggregates”. W: *Am. J. Physiol.* 251.6 Pt 2 (grud. 1986), H1298–1305.
- [23] E. J. Crampin, M. Halstead, P. Hunter, P. Nielsen, D. Noble, N. Smith i M. Tawhai. „Computational physiology and the Physiome Project”. W: *Exp. Physiol.* 89.1 (sty. 2004), s. 1–26.
- [24] Edward Ott, Brian R. Hunt, Istvan Szunyogh, Aleksey V. Zimin, Eric J. Kostelich, Matteo Corazza, Eugenia Kalnay, D.J. Patil i James A. Yorke. „A local ensemble Kalman filter for atmospheric data assimilation”. W: *Tellus A: Dynamic Meteorology and Oceanography* 56.5 (2004), s. 415–428. DOI: [10.3402/tellusa.v56i5.14462](https://doi.org/10.3402/tellusa.v56i5.14462).

- [25] N. Wessel, M. Riedl i J. Kurths. „Is the normal heart rate "chaotic" due to respiration?" W: *Chaos* 19.2 (czer. 2009), s. 028508.
- [26] M. McGuinness, Y. Hong, D. Galletly i P. Larsen. „Arnold tongues in human cardiorespiratory systems". W: *Chaos* 14.1 (mar. 2004), s. 1–6.
- [27] D. Cysarz, D. von Bonin, H. Lackner, P. Heusser, M. Moser i H. Bettermann. „Oscillations of heart rate and respiration synchronize during poetry recitation". W: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287.2 (sierp. 2004), H579–587.
- [28] J. R. Moorman i in. „Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial". W: *J. Pediatr.* 159.6 (grud. 2011), s. 900–906.
- [29] Krzysztof Grudziński i Jan J Żebrowski. „Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators". W: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 336.1 (2004). Proceedings of the XVIII Max Born Symposium Statistical Physics outside Physics, s. 153–162. ISSN: 0378-4371. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2004.01.020>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437104000433>.
- [30] J. Piskorski, P. Guzik, T. Krauze i S. Żurek. „Cardiopulmonary resonance at 0.1 Hz demonstrated by averaged Lomb-Scargle periodogram". W: *Central European Journal of Physics* (2009), [7].
- [31] C. Schafer, M. G. Rosenblum, J. Kurths i H. H. Abel. „Heartbeat synchronized with ventilation". W: *Nature* 392.6673 (mar. 1998), s. 239–240.
- [32] C. Julien. „The enigma of Mayer waves: Facts and models". W: *Cardiovasc. Res.* 70.1 (kw. 2006), s. 12–21.
- [33] Teodor Buchner, Jan Żebrowski, Grzegorz Gielerak i Monika Grzęda. „Direction of Information Flow Between Heart Rate, Blood Pressure and Breathing". W: *COMPLEX DYNAMICS IN PHYSIOLOGICAL SYSTEMS: FROM HEART TO BRAIN*. Red. Dana, SK and Roy, PK and Kurths, J. Understanding Complex Systems Springer Complexity. International Workshop on Complex Dynamics of Physiological Systems, Presidency Coll, Dept Phys, Calcutta, INDIA, FEB, 2007. 2009, s. 33+. ISBN: 978-1-4020-9142-1. DOI: {10.1007/978-1-4020-9143-8_3}.
- [34] Teodor Buchner, Jan Żebrowski i Grzegorz Gielerak. „Buffering blood pressure fluctuations by respiratory sinus arrhythmia may in fact enhance them: a theoretical analysis". W: *arXiv:1007.2229* (2010).
- [35] J.M. Karemaker. „Vagal effects of the baroreflex on heart rate". dissertation. University of Amsterdam, 1980. URL: <http://dare.uva.nl/document/180718>.
- [36] M. Elstad, K. Toska, K. H. Chon, E. A. Raeder, R. J. Cohen i R. J. Cohen. „Respiratory sinus arrhythmia: opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans". W: *J. Physiol. (Lond.)* 536.Pt 1 (paź. 2001), s. 251–259.
- [37] J. K. Triedman i J. P. Saul. „Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes". W: *Circulation* 89.1 (sty. 1994), s. 169–179.
- [38] John M Karemaker. „An introduction into autonomic nervous function". W: *Physiological Measurement* 38.5 (2017), R89. URL: <http://stacks.iop.org/0967-3334/38/i=5/a=R89>.

- [39] JJ Zebrowski, W Poplawska, R Baranowski i T Buchner. „Symbolic dynamics and complexity in a physiological time series”. W: *CHAOS SOLITONS & FRACTALS* 11.7 (czer. 2000), 1061–1075. ISSN: 0960-0779.
- [40] J.J. Żebrowski, W. Poplawska, R. Baranowski i Teodor Buchner. „Local time properties of 24-hour Holter recordings of RR intervals: A nonlinear quantitative method through pattern entropy of 3-D return maps”. W: *COMPUTERS IN CARDIOLOGY* 1995. Red. Murray, A. 22nd Annual Scientific Meeting of Computers in Cardiology, VIENNA, AUSTRIA, SEP 10-13, 1995. NIH, Div Comp Res & Technol; European Soc Cardiol; IEEE, Eng Med & Biol Soc. 1995, 377–380. ISBN: 0-7803-3053-6. DOI: {10.1109/CIC.1995.482664}.
- [41] Jan Żebrowski, W. Popławska, R. Baranowski i Teodor Buchner. „Phase space analysis of heart rate variability”. W: *Journal of Technical Physics*. T. 38. Institute of Fundamental Technological Research, 1997, s. 415–419.
- [42] Teodor Buchner i Jan Żebrowski. „Symbolic dynamics analysis of nonstationary data from a model of a magnetic system with solitons”. W: *PHYSICAL REVIEW E* 60.4, A (paź. 1999), 3973–3981. ISSN: 1063-651X. DOI: {10.1103/PhysRevE.60.3973}.
- [43] Teodor Buchner i Jan Żebrowski. „Logistic map with a delayed feedback: Stability of a discrete time-delay control of chaos”. W: *PHYSICAL REVIEW E* 63.1, 2 (sty. 2001). ISSN: 1539-3755.
- [44] Teodor Buchner i Jan Żebrowski. „Local entropies as a measure of ordering in discrete maps”. W: *CHAOS SOLITONS & FRACTALS* 9.1-2 (sty. 1998). International Conference on Applied Chaotic Systems, INOWŁODZ, POLAND, JUN, 1996, 19–28. ISSN: 0960-0779. DOI: {10.1016/S0960-0779(97)00045-3}.
- [45] R. Kępski, T. Buchner, J. Cytowski, L. Małecka i F. Walczak. „Adaptive filtering in exercise high resolution ECG as applied to the hypertrophic cardiomyopathy”. W: *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology* 24.8 (2001), s. 1216–1223.
- [46] R. Kępski, J. Cytowski, L. Małecka, F. Walczak, E. Koźluk, Ł. Szumowski, E. Szufladowicz, H. Masiak, T. Buchner i P. Her. „Recording of dynamically changing exercise electrocardiogram on the basis of adaptive filtration”. W: *Polski Przegląd Kardiologiczny* 3.2 (2001), s. 109–117.
- [47] R. Kępski, J. Cytowski, Teodor Buchner i L. Małecka. „Adaptive filtering in dynamically changing high resolution ECG”. W: , *Proceedings of 1997 International Conference on Information, Communications and Signal Processing*, 1997. ICICS. 1997, 1216–1220 vol.2. DOI: 10.1109/ICICS.1997.652177.
- [48] Jan Gieraltowski, Jan J. Zebrowski, Ewa Orłowska-Baranowska, Rafal Baranowski i Teodor Buchner. „Multifractal Property Assessment in the Very Low Frequency Range, in Subjects with Different Progression of Aortic Valve Stenosis Disease”. W: *2012 COMPUTING IN CARDIOLOGY (CINC), VOL 39*. Red. Murray, A. T. 39. Computing in Cardiology Series. 39th Conference on Computing in Cardiology, AGH Univ Sci & Technol, Krakow, POLAND, SEP 09-12, 2012. European Soc Cardiol; EMB; IEEE; PhysioNet; Silvermedia; Mortara; Drager; GE; Aspel; itAm; Physiol Measurement; Zoll; IBM. 2012, 921–924. ISBN: 978-1-4673-2074-0.

- [49] Teodor Buchner, G. Grzyb i Paweł Krzesiński. „Heart rate variability assessment with rational-dilation wavelet transform”. W: *Bio-Algorithms and Med-Systems* 9.1 (2013), s. 29–37. DOI: 10.1515/bams-2013-0004.
- [50] R. Baranowski, W. Popławska, Teodor Buchner, L. Chojnowska i W. Rydlewska-Sadowska. „Day-to-day reproducibility of Holter beat-by-beat analysis of repolarisation”. W: *ACTA CARDIOLOGICA* 58.3 (czer. 2003), 185–189. ISSN: 0001-5385. DOI: {10.2143/AC.58.3.2005277}.
- [51] R Baranowski i T Buchner. „The SLOPE software for continuous repolarisation analysis in 24-hour electrocardiogram”. W: *EUROPEAN HEART JOURNAL* 24.S (sierp. 2003). Congress of the European-Society-of-Cardiology, VIENNA, AUSTRIA, AUG 30-SEP 03, 2003, s. 154. ISSN: 0195-668X. DOI: {10.1016/S0195-668X(03)94226-6}.
- [52] R Baranowski, L. Chojnowska, E. Michalak, B. Kuśmierczyk, W. Popławska, T. Buchner i W. Rydlewska-Sadowska. „24-godzinna ocena repolaryzacji a ryzyko nagłego zgonu u pacjentów z kardiomiopatią przerostową”. W: *Folia Cardiologica* 7.B (2000), B37.
- [53] R Baranowski, L. Chojnowska, W. Popławska, E. Michalak, B. Kuśmierczyk-Droszcz, T. Buchner i W. Rydlewska-Sadowska. „24h analiza repolaryzacji u zdrowych członków rodzin z kardiomiopatią przerostową”. W: *Kardiologia Polska* 53.II (2000), s. II–83.
- [54] R Baranowski, W. Popławska, T. Buchner i W. Rydlewska-Sadowska. „Propozycja norm dla parametrów analizy repolaryzacji w 24h EKG”. W: *Kardiologia Polska* 53.II (2000), s. II–83.
- [55] R Baranowski, T Buchner i R Piotrowicz. „SQL database for Holter electrocardiogram lab”. W: *EUROPEAN HEART JOURNAL* 25.S (sierp. 2004). ESC Congress 2004, Munich, GERMANY, AUG 28-SEP 01, 2004, s. 444. ISSN: 0195-668X.
- [56] E. Piotrowicz, T. Buchner, W. Piotrowski i R. Piotrowicz. „Influence of home-based telemonitored Nordic walking training on autonomic nervous system balance in heart failure patients”. W: *EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE* 17.1, SI (maj 2015), s. 356. ISSN: 1388-9842.
- [57] Ewa Piotrowicz, Teodor Buchner, Walerian Piotrowski i Ryszard Piotrowicz. „Influence of home-based telemonitored Nordic walking training on autonomic nervous system balance in heart failure patients”. W: *ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE* 11.6 (grud. 2015), 1205–1212. ISSN: 1734-1922. DOI: {10.5114/aoms.2015.56346}.
- [58] Teodor Buchner. „On the physical nature of biopotentials, their propagation and measurement”. W: *Physica A* (2019). DOI: 10.1016/j.physa.2019.03.056.
- [59] *Znamy wyniki konkursu CyberSecIdent II udostępnione przez NCBR*. <https://www.pw.edu.pl/Uczelnia/Aktualnosci/Znamy-wyniki-konkursu-CyberSecIdent-II-udostepnione-przez-NCBR>. Dostęp: 1.X.2018.
- [60] M. Moser, M. Lehofer, R. Hoehn-Saric, D. R. McLeod, G. Hildebrandt, B. Steinbrenner, M. Voica, P. Liebmann i H. G. Zapotoczky. „Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance?” W: *J Affect Disord* 48.2-3 (mar. 1998), s. 115–124.
- [61] A. Pietak i M. Levin. „Exploring Instructive Physiological Signaling with the Bioelectric Tissue Simulation Engine”. W: *Front Bioeng Biotechnol* 4 (2016), s. 55.

- [62] J. Jalife, V. A. Slenter, J. J. Salata i D. C. Michaels. „Dynamic vagal control of pacemaker activity in the mammalian sinoatrial node”. W: *Circ. Res.* 52.6 (czer. 1983), s. 642–656.
- [63] M. A. Cohen i J. A. Taylor. „Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies”. W: *J. Physiol. (Lond.)* 542.Pt 3 (sierp. 2002), s. 669–683.
- [64] E. N. Lorenz. „Deterministic Nonperiodic Flow.” W: *Journal of Atmospheric Sciences* 20 (mar. 1963), s. 130–148. DOI: 10.1175/1520-0469(1963)020<0130:DNF>2.0.CO;2.
- [65] Jan J. Zebrowski, Monika Petelczyc, Teodor Buchner i Rafał Baranowski. „Stochastic analysis of heart rate variability: Respiration asymmetry and echocardiographic parameters”. W: *Journal of Critical Care* 26.2 (2011), e10. ISSN: 0883-9441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.12.037>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944111000566>.
- [66] JJ Zebrowski, W Poplawska, R Baranowski i T Buchner. „Measuring the complexity of non-stationary time series - Nonlinear interpretations of selected physiological processes”. W: *ACTA PHYSICA POLONICA B* 30.8 (wrz. 1999). XI Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics, ZAKOPANE, POLAND, SEP 01-05, 1998, 2547–2570. ISSN: 0587-4254.
- [67] Teodor Buchner i Tomasz Sobiech. „Vascular Resistance at Low Frequencies May Explain the Physiological Role of Mayer Waves: a Fractal Arterial Tree Model Study”. W: *2014 8TH CONFERENCE OF THE EUROPEAN STUDY GROUP ON CARDIOVASCULAR OSCILLATIONS (ESGCO)*. 8th Conference of the European-Study-Group-on-Cardiovascular-Oscillations (ESGCO), Trento, ITALY, MAY 25-28, 2014. Univ Studi Trento, Biomed Technologies; Univ Studi Milano; Provincia Autonoma Trento & Bruno Kessler Fdn, Healthcare Res Implementat Program; European Soc Hypertens; IEEE EMBS; European Study Grp Cardiovascular Oscillat. 2014, s. 173+. ISBN: 978-1-4799-3969-5.
- [68] A. Prejbisz i in. „OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND MORNING BLOOD PRESSURE SURGE IN NEVER TREATED HYPERTENSIVE PATIENTS”. W: *JOURNAL OF HYPERTENSION* 28.A (czer. 2010). 20th Annual Meeting of the European-Society-of-Hypertension, Oslo, NORWAY, JUN 18-21, 2010, E249. ISSN: 0263-6352.
- [69] J. Antoniewicz i in. „Ambulatory blood pressure profile and blood pressure variability in adolescents and adults with essential hypertension”. W: *JOURNAL OF HYPERTENSION* 26.1 (czer. 2008). 18th Scientific Meeting of the European-Society-of-Hypertension/22nd Scientific Meeting of the International-Society-of-Hypertension, Berlin, GERMANY, JUN 14-19, 2008, S508. ISSN: 0263-6352.
- [70] A. Prejbisz i in. „Relationship between ambulatory arterial stiffness index and intrarenal doppler blood flow parameters and target organ damage in patients with uncomplicated essential hypertension and normotensive subjects”. W: *JOURNAL OF HYPERTENSION* 26.1 (czer. 2008). 18th Annual Meeting of the European-Society-of-Hypertension/22nd Scientific Meeting of the International-Society-of-Hypertension, Berlin, GERMANY, JUN 14-19, 2008, S418–S419. ISSN: 0263-6352.
- [71] J. Antoniewicz i in. „Ambulatory arterial stiffness index in hypertensive adolescents and adults relationship with pulse pressure and target organ damage”. W: *JOURNAL OF HYPERTENSION* 25.2 (czer. 2007). 17th European Meeting on Hypertension, Milan, ITALY, JUN 15-19, 2007, S367–S368. ISSN: 0263-6352.

- [72] A. Prejbisz i in. „Reproducibility of ambulatory arterial stiffness index in hypertensive subjects”. W: *JOURNAL OF HYPERTENSION* 25.2 (czer. 2007). 17th European Meeting on Hypertension, Milan, ITALY, JUN 15-19, 2007, S307. ISSN: 0263-6352.
- [73] J Bryla, T Buchner i JJ Zebrowski. „Analysis of phase space structure of a 1-D discrete system using global and local symbolic dynamics”. W: *ACTA PHYSICA POLONICA B* 36.5 (maj 2005). 17th Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics, Zakopane, POLAND, SEP 04-09, 2004, 1457–1471. ISSN: 0587-4254.
- [74] JJ Zebrowski, W Poplawska, R Baranowski i T Buchner. „Tools for nonlinear dynamical assessment of the risk of cardiac arrest”. W: *NONLINEAR ANALYSIS-THEORY METHODS & APPLICATIONS* 30.2 (grud. 1997). 2nd World Congress of Nonlinear Analysis, ATHENS, GREECE, JUL 10-17, 1996, 1007–1017. ISSN: 0362-546X. DOI: {10.1016/S0362-546X(96)00154-X}.