

# **AUTOREFERAT**

Dr n. med. Magdalena Wszędybył-Winklewska

Zakład Fizjologii Człowieka

Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa

i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Gdańsk 2017

**1. Imię i Nazwisko:** Magdalena Wszędybył-Winklewska

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:**

**1995** Lekarz medycyny, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku

**1999** Specjalista I stopnia w dziedzinie pediatrii, Akademia Medyczna w Gdańsku

**2003** Doktor nauk medycznych w zakresie medycyny, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku, na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej:  
**„Zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej i tętnienia wewnątrzczaszkowego okolicy czołowej oraz wybranych parametrów krążeniowych podczas próby Valsalvy i pracy statycznej”**

**2005** Specjalista II stopnia w dziedzinie pediatrii, Akademia Medyczna w Gdańsku

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:**

**1995 - 1996** Stypendium asystenckie, Samodzielna Pracownia Patomorfologii Instytutu Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku

**1996 – 2003** Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku, stanowisko: asystent

**1997** ZOZ nr 3 w Gdańsku, stanowisko: pediatra w trakcie specjalizacji

**2003-2005** Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej MEDCARE, ul. Waryńskiego 45b/2 w Gdańsku; stanowisko: konsultant w dziedzinie pediatrii i fizjologii; udział w 3 badaniach klinicznych III fazy porównujących skuteczność i tolerancję leków u dorosłych pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową o natężeniu umiarkowanym i ciężkim; Chiesi Farmaceutici S.p.A

**2003 – 2010** Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku, stanowisko: adiunkt

**05.2010** Zakład Fizjologii Człowieka, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku  
(GUMed), stanowisko: adiunkt

**4. Osiągnięcie naukowe wynikające z 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.):**

Osiągnięcie naukowe wynikające z 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 stanowi cykl 5 powiązanych tematycznie publikacji dotyczących oceny zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej pod wpływem hiperkapnii, bezdechu, zwiększonego oporu oddechowego i niedotlenienia u zdrowych ochotników. Cykl zawiera 4 prace oryginalne i jedną pracę przeglądową. Prace te, publikowane w latach 2012-2017, są rezultatem interdyscyplinarnej współpracy z Kliniką Nadciśnienia i Diabetologii GUMed, II Zakładem Radiologii GUMed, Zakładem Medycyny Nuklearnej GUMed, Zakładem Informatyki Radiologicznej i Statystyki GUMed oraz Katedrą Inżynierii Biomedycznej Politechniki Gdańskiej.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania **IF** prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi **22,561**. Łączna liczba punktów MNiSW prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi **185**.

**a) tytuł osiągnięcia naukowego:**

Ocena zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej powodowanych przez hiperkapnię, bezdech, zwiększony opór oddechowy i niedotlenienie u zdrowych ochotników.

**b) publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:**

4.1 Frydrychowski AF, **Wszedybyl-Winklewska M**, Guminski W, Lass P, Bandurski T, Winklewski PJ. Effects of acute hypercapnia on the amplitude of cerebrovascular

pulsation in humans registered with a non-invasive method. *Microvasc Res.* 2012; 83:229-36. **IF 2,929**; MNiSW 30. Udział w pracy: 45%

4.2 **Wszedybyl-Winklewska M**, Wolf J, Swierblewska E, Kunicka K, Gruszecki M, Guminski W, Winklewski PJ, Frydrychowski AF, Bieniaszewski L, Narkiewicz K. Pial artery and subarachnoid width response to apnoea in normal humans. *J Hypertens.* 2015; 33:1811-7; discussion 1817-8. **IF 5,062**; MNiSW 40. Udział w pracy: 70%

4.3 **Wszedybyl-Winklewska M**, Wolf J, Swierblewska E, Kunicka K, Mazur K, Gruszecki M, Winklewski PJ, Frydrychowski AF, Bieniaszewski L, Narkiewicz K. Increased inspiratory resistance affects the dynamic relationship between blood pressure changes and subarachnoid space width oscillations. *PLOS One* 2017; *PLOS One* 2017; 12 (6): e0179503. **IF 2,806**; MNiSW 35. Udział w pracy: 70%

4.4 **Wszedybyl-Winklewska M**, Wolf J, Swierblewska E, Kunicka K, Gruszecka A, Gruszecki M, Kucharska W, Winklewski PJ, Zabulewicz J, Guminski W, Pietrewicz M, Frydrychowski AF, Bieniaszewski L, Narkiewicz K. Acute hypoxia diminishes the relationship between blood pressure and subarachnoid space width oscillations at the human cardiac frequency. *PLOS One* 2017;12: e0172842. **IF 2,806**; MNiSW 35. Udział w pracy: 70%

4.5 **Wszedybyl-Winklewska M**, Wolf J, Szarmach A, Winklewski PJ, Szurowska E, Narkiewicz K. Central sympathetic nervous system reinforcement in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2017 DOI: 10.1016/j.smr.2017.08.006. **IF=8,958**; MNiSW 45. Udział w pracy: 40%

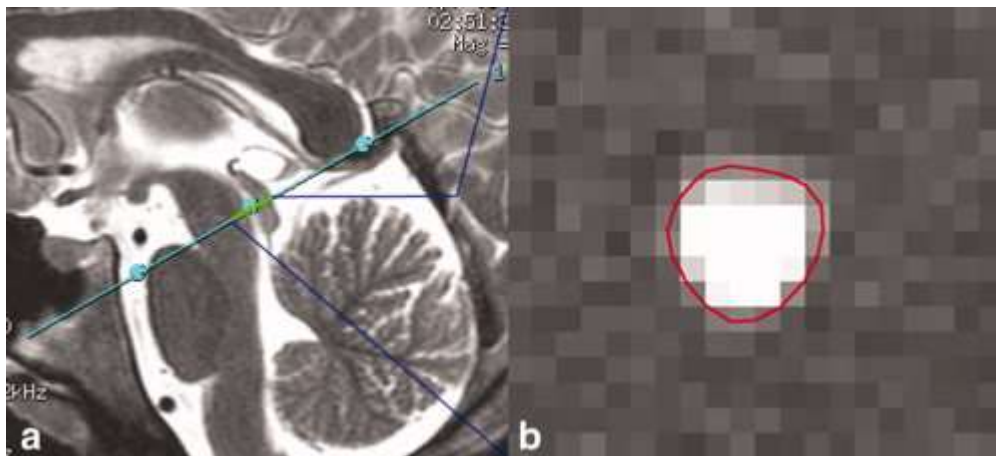
Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego autora w powstanie poszczególnych publikacji zamieszczono w załączniku nr 6. Oświadczenia habilitanta dotyczące wykonanych prac oraz procentowego w nich udziału znajdują się w załączniku nr 3.

**c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

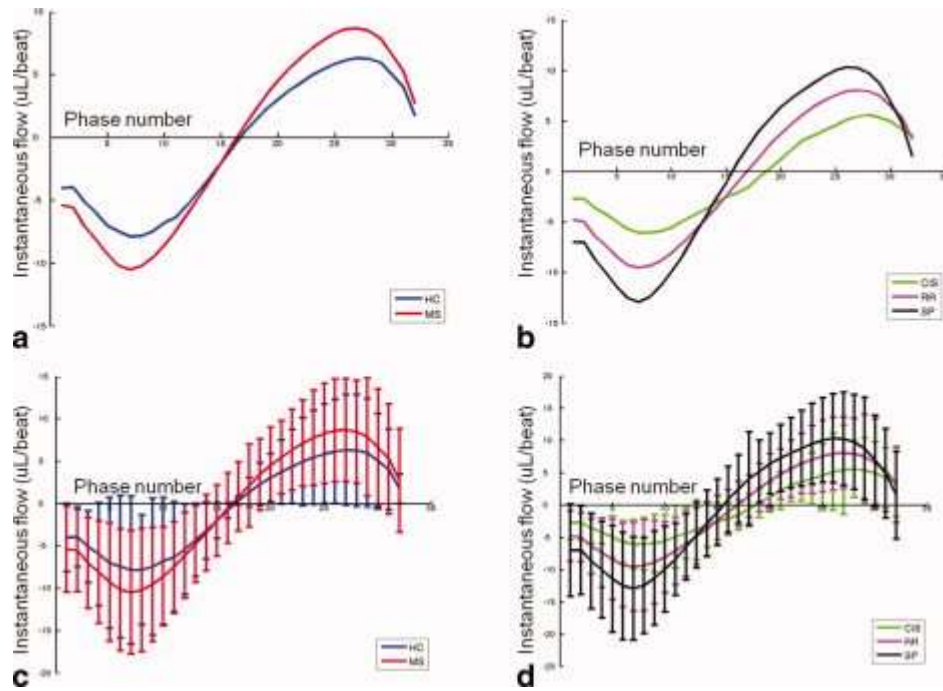
W ostatnich latach coraz częściej podnosi się znaczenie pulsacyjnego przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego (*ang. cerebrospinal fluid* - CSF) dla zachowania prawidłowej homeostazy wewnątrzczaszkowej [Linninger i wsp., 2005; Magnano i wsp., 2012; Beggs i wsp. 2016]. W szczególności wykazano, że zaburzenia pulsacyjnego przepływu CSF są powiązane z występowaniem zmian w obrębie istoty białej. Początkowo stwierdzono tego typu zależność u chorych na stwardnienie rozsiane [Magnano i wsp. 2012]. W 2016 Beggs i wsp. wykazali w grupie 101 chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez współistniejących chorób neurologicznych, że występowanie zmian w obrębie istoty białej mózgu jest silniej powiązane ze zwiększoną pulsacyjnością przepływu CSF niż z wiekiem. Praca Beggs-a i wsp. [2016] zwróciła uwagę na zaburzenie fizjologicznej charakterystyki tętnienia CSF jako problemu klinicznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Warto zauważyć, że teoretyczne podstawy znaczenia prawidłowego tętnienia CSF dla zachowania homeostazy wewnątrzczaszkowej zostały wcześniej zaproponowane przez Bateman-a i wsp. [2002]. Przepływ krwi w naczyniach krwionośnych jest generowany przez serce i ma charakter pulsacyjny. Zgodnie z prawem Monroe-Kellie-go, ponieważ czaszka ma stałą objętość, napływ krwi do krążenia mózgowego wywołany skurczem lewej komory serca musi zostać skompensowany odpływem CSF oraz krwi żyłnej. Pulsacyjne krążenie płynu mózgowo rdzeniowego wywołane akcją serca zostało potwierdzone radiologicznie w latach czterdziestych ubiegłego stulecia [Greitz i wsp., 1993]. W warunkach fizjologicznych przepływ kapilarny ma charakter ciągły (niepulsacyjny). Zatem krew napływająca do mikrokrążenia mózgowego posiada większą energię niż jest to potrzebne dla zachowania przepływu kapilarnego. Energia ta w warunkach fizjologicznych zostaje przekazana do CSF i krążenia żylnego, tworząc ich pulsacyjną charakterystykę przepływu. W przypadku zwiększonego tętnienia naczyń krwionośnych i/lub zaburzonej podatności naczyń żylnych (np. w nadciśnieniu tętniczym lub w procesie starzenia) dochodzi również do zaburzenia pulsacyjnej charakterystyki przepływu CSF [Bateman i wsp., 2002; Mitchell i wsp., 2011; Jolly i wsp., 2013; Beggs i wsp., 2014]. Zwiększenie amplitudy tętnienia szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej w przebiegu upośledzonego przepływu żylnego zostało również opisane przez zespół prof. Frydrychowskiego [Frydrychowski i wsp., 2012a].

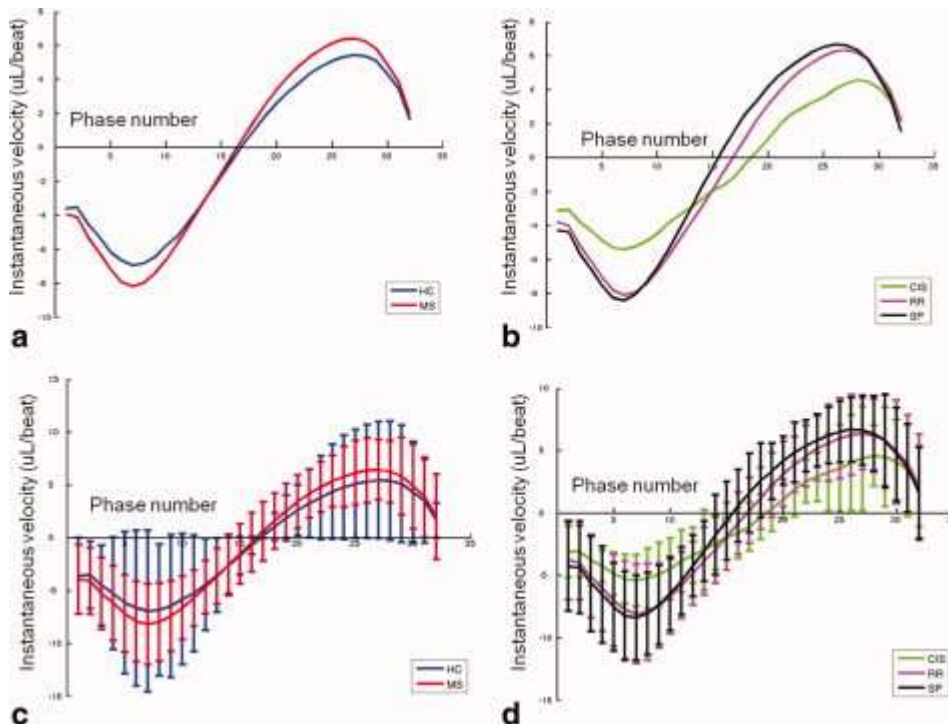
Metodą stosowaną do oszacowania przepływu CSF przez wodociąg Sylwiusza jest bramkowana akcją serca sekwencja gradientowa MRI (CINE MRI) o czasie echa 7.9 ms, czasie repetycji 40 ms, grubości warstwy 4 mm, kodowaniu prędkości na poziomie 20 cm/s i 32 fazach uzyskiwanych zgodnie z rytmem serca [Magnano i wsp., 2012]. Na rycinie 1 pokazano typowe miejsce pomiaru (wodociąg Sylwiusza), a na rycinach 2 i 3 odpowiednio wartość przepływu (w mm<sup>3</sup> / jeden cykl serca) i szybkość przepływu (w cm / sekundę).



Rycina 1 Typowe miejsce pomiaru przepływu CSF z zastosowaniem CINE MRI. Za Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, Wack DS, Lindzen E, Hojnacki D, Bergsland N, Kennedy C, Belov P, Dwyer MG, Poloni GU, Beggs CB, Zivadinov R. Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging. 2012;36:825-34.



Rycina 2 Objętość przepływu (w  $\text{mm}^3$  / cykl serca) w trakcie jednego cyklu serca (32 pomiary). Po lewej stronie (2a) wartości objętości u zdrowego człowieka, po stronie prawej (2b) u chorego na stwardnienie rozsiane. Na dole (2c, 2d) dodano odpowiednio odchylenia standardowe. Za Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, Wack DS, Lindzen E, Hojnacki D, Bergsland N, Kennedy C, Belov P, Dwyer MG, Poloni GU, Beggs CB, Zivadinov R. Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging. 2012;36:825-34.



Rycina 3 Szybkość przepływu (w mm / sekundę) w trakcie jednego cyklu serca (32 pomiary). Po lewej stronie (2a) wartości objętości u zdrowego człowieka, po stronie prawej (2b) u chorego na stwardnienie rozsiane. Na dole (2c, 2d) dodano odpowiednio odchylenia standardowe. Za Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, Wack DS, Lindzen E, Hojnacki D, Bergsland N, Kennedy C, Belov P, Dwyer MG, Poloni GU, Beggs CB, Zivadinov R. Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging. 2012;36:825-34.

Niezależnie od wpływu częstotliwości rytmu serca, czynnikiem, który istotnie moduluje charakterystykę przepływu CSF jest oddychanie. Głęboki wdech powoduje natychmiastowe przesunięcie CSF w kierunku rdzenia kręgowego [Schroth i Klose, 1992; Chen i wsp. 2015; Dreha-Kulaczewski i wsp., 2015]. Przesunięcie to powoduje również zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej (*ang. subarachnoid space width – SAS*) [Chen i wsp. 2015]. Fizjologicznym mechanizmem umożliwiającym wykonanie głębokiego wdechu jest obniżenie ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej (wskutek zwiększenia objętości klatki piersiowej przez mięśnie oddechowe). Obniżone ciśnienie w klatce piersiowej oddziałuje na CSF znajdujący się w rdzeniu kręgowym, a także ułatwia powrót krwi żyłnej oraz chłonki z obszaru głowy.



Głównym ograniczeniem CINE MRI jest niska rozdzielczość czasowa oraz konieczność bramkowania cyklu serca lub cyklu oddechowego. Metodą umożliwiającą ciągły pomiar zmian SAS z zachowaniem wysokiej rozdzielczości czasowej (70 Hz) jest transluminacja w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (*ang. Near InfraRed -Transillumination/Back Scattering Sounding - NIR-T/BSS*). Metoda NIR-T/BSS została od podstaw stworzona przez zespół naukowców z GUMed i Politechniki Gdańskiej, pod kierunkiem prof. Andrzeja Frydrychowskiego [Frydrychowski i wsp., 2002], i stanowi oryginalną polską myśl techniczną. W przeciwieństwie do spektroskopii w bliskiej podczerwieni (*ang. Near Infrared Spectroscopy - NIRS*), NIR-T/BSS nie ocenia zawartości utlenowanej hemoglobiny, tylko wykorzystuje przestrzeń podpajęczynówkową jako przewód optyczny w którym rozprasza się wiązka promieniowania podczerwonego. Przed omówieniem wyników badań będących przedmiotem osiągnięcia naukowego warto przedstawić zalety i wady tej metody.

Głównymi zaletami NIR-T/BSS są wysoka rozdzielczość czasowa oraz powtarzalność uzyskiwanych zapisów rejestrowanego sygnału. Wysoka rozdzielczość czasowa umożliwia wykorzystanie sygnału biologicznego rejestrowanego przez NIR-T/BSS do złożonych analiz matematycznych. NIR-T/BSS mierzy względne zmiany SAS na podstawie zmian ilości fotonów docierających do diod odbiorczych. Umożliwia zatem pośrednią ocenę pulsacyjnego przepływu CSF. Przemieszczenie CSF do obszaru rdzenia kręgowego powoduje zmniejszenie SAS, podczas gdy przepływ CSF w kierunku głowy powoduje zwiększenie CSF. Ta relatywnie prosta zależność została opisana ponad 20 lat temu przy pomocy badania MRI [Greitz i wsp., 1993], a następnie doprecyzowana w badaniach modelowych [Linninger i wsp., 2005]. Ekwiwalentność wyników dotyczących zmian SAS rejestrowanych metodami MRI i NIR-T/BSS została potwierdzona doświadczalnie [Frydrychowski i wsp., 2012b]. Wartości sygnału NIR-T/BSS podawane są w jednostkach umownych (*ang. arbitrary units*).

Pomimo, że NIR-T/BSS nie mierzy bezpośrednio zmian ciśnienia śródczaszkowego [*ang. intracranial pressure – ICP*], to należy zauważyć, że dla zaistnienia przepływu CSF do/z obszaru rdzenia kręgowego potrzebny jest gradient ciśnienia. NIR-T/BSS na obecnym etapie rozwoju nie umożliwia jednak oszacowania tych gradientów, ani stwierdzenia, czy mają one znaczenie kliniczne (tj. czy powodują klinicznie istotny wzrost ICP).

Zastosowanie zaawansowanych metod dekompozycji sygnału (*ang. empirical mode decomposition* – EMD) umożliwiło wyróżnienie dwóch części składowych oscylacji SAS rejestrowanych przez NIR-T/BSS. Składowa szybka ( $\geq 0.5$  Hz) odpowiada generowanym przez cykl serca zmianom objętości krwi w naczyniach mózgowych (*ang. cardiac component* - cc-TQ) [Kalicka i wsp., 2017]. Składowa wolna ( $< 0.5$  Hz) odpowiada zmianom wolniejszym od częstości akcji serca (*ang. slow subarachnoid space width component* – sas-TQ). cc-TQ wzrasta pod wpływem takich czynników jak: hiperkapnia, acetazolamid, hipoksja, papaweryna czy wstrząsy elektryczne (powodują rozszerzenie naczyń) [Frydrychowski i wsp., 2002, 2009, 2011a,b], natomiast maleje w odpowiedzi na wzrost ciśnienia tętniczego (*ang. blood pressure* – BP) wywołanego np. przez pracę statyczną (*ang. handgrip test* - HT) [Wszedybyl-Winklewska, 2012]. sas-TQ wydaje się być bardziej związana ze zmianami objętości krwi w krążeniu mózgowym (*ang. cerebral blood volume* – CBV) [Frydrychowski i wsp., 2013]. W badaniach na zwierzętach wykazano równoczesność zmian ICP i sas-TQ, nie wykazano natomiast istnienia zależności matematycznej pomiędzy ICP i sas-TQ [Frydrychowski i wsp., 2011c].

W pierwszej z prac [4.1] przeanalizowano wpływ zwiększonego stężenia dwutlenku węgla (CO<sub>2</sub>) u zdrowych ochotników na CBF oraz parametry SAS. Wykazano, że wzrost CBF (mierzony metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów, *ang. single-photon emission computed tomography* – SPECT) i CBFV (mierzony badaniem dopplerowskim) powodują zmniejszenie wolnej komponenty sygnału SAS sas-TQ, co jest związane ze wzrostem CBV. W trakcie hiperkapnii wykazano również zwiększenie amplitudy szybkiej komponenty SAS cc-TQ. Była to jedna z pierwszych prac, w której wykazano, że wyniki uzyskiwane metodą NIR-T/BSS są spójne z wynikami, które uzyskano powszechnie uznawanymi metodami (SPECT i Doppler przezczaszkowy) u ludzi.

W drugiej z publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego [4.2] opisałam wpływ bezdechu na zmiany SAS. Bezdech był wykonywany po swobodnym nabraniu powietrza przez ochotników (*ang. inspiration apnoea*), nie osiągając jednak maksymalnego wypełnienia płuc (*ang. total lung capacity*). Odpowiedź obydwu parametrów sygnału SAS (cc-TQ i sas-TQ) była wielofazowa. Wdech spowodował

obniżenie BP na samym początku bezdechu, z towarzyszącym wzrostem cc-TQ i sas-TQ, szybkość przepływu krwi (*ang. cerebral blood flow velocity* – CBFV) mierzona w tętnicy szyjnej wewnętrznej nie uległa zmianie. Spadek BP na początku bezdechu (spowodowany wdechem) został wcześniej opisany. Wyzwała on klasyczny odruch z baroreceptorów [Macefield i wsp. 1995, 2006]. Również w naszym badaniu widoczny był odruchowy wzrost częstości akcji serca (HR). Natomiast po raz pierwszy u ludzi wykazałam, że odruch z baroreceptorów może dotyczyć również hemodynamiki i stosunków objętościowych wewnątrz czaszki. Przemawiają za tym szybkie, o charakterze odruchowym, zmiany sygnału SAS, a szczególnie komponenty sercowej cc-TQ. W doświadczeniach prowadzonych w modelach zwierzęcych wykazano istnienie połączeń nerwowych, które umożliwiają potencjalne istnienie takiego łuku odruchowego [Ponte i wsp., 1974; Seylaz i wsp., 1988; Schreihöfer i Guyenet, 2002; Agassandian i wsp., 2002, 2003]. Wiadomo, że zaburzenia funkcjonowania odruchu z baroreceptorów związane są z częstszym występowaniem zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udarów [Sykora i wsp., 2008, 2009, 2012; Graff i wsp., 2013]. Zatem wykazanie wpływu odruchu z baroreceptorów na wewnątrzczaszkowe stosunki objętościowe i hemodynamiczne stanowi wkład do światowej nauki, i pozwala na lepsze zrozumienie patomechanizmów prowadzących do uszkodzenia naczyń mózgowych w szeregu jednostek chorobowych przebiegających z nieprawidłowo funkcjonującym odruchem z baroreceptorów, np. u chorych z zespołem bezdechu sennego.

W miarę trwania bezdechu uwidocznił się trend w kierunku zmniejszania się wolnej składowej sygnału SAS. Było to związane ze wzrostem CBFV i w konsekwencji ze wzrostem CBV. Pozostaje przedmiotem kontrowersji, czy długi bezdech powoduje wzrost ICP. Badanie NIR-T/BSS nie pozwala tutaj na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Wzrost CBV i związany z tym wzrost ICP pod wpływem hiperkapnii wykazano ponad 50 lat temu w doświadczeniach na zwierzętach [Reivich, 1964; Langfitt i wsp., 1965]. Ze względu na wysoką inwazyjność badania ICP u ludzi istnieje tylko jedna praca, w której potwierdzono wzrost ICP podczas bezdechu u chorych z zespołem bezdechu sennego [Jennum i Børgesen, 1989]. Ze zrozumiałych powodów bezpieczeństwa nie prowadzono inwazyjnych pomiarów ICP u zdrowych ochotników.

W pracy **4.2** wykazałam, że bezdech powoduje dynamiczne zmiany wewnątrzczaszkowe dotyczące stosunków objętościowych. Dopplerowski pomiar CBFV daje jedynie orientacyjny obraz zmian CBF. Wynika to z tego, że reaktywność tętnicy przedniej i środkowej mózgu jest dużo wyższa od reaktywności tętnicy tylnej mózgu [Sato i wsp., 2012; Skow i wsp., 2013; Szarmach i wsp., 2017]. Ponadto hiperkapnia może powodować zmiany średnic naczyń mózgowych [Willie i wsp., 2012; Szarmach i wsp., 2017]. Celem pracy **4.2** nie była jednak precyzyjna ocena CBF, wzrost tego parametru w przebiegu bezdechu był wielokrotnie opisywany [Przybyłowski i wsp., 2003; Heusser i wsp., 2009].

W kolejnej pracy **[4.3]** opisałam wpływ wzmożonego oporu oddechowego na SAS oraz na zależność pomiędzy zmianami BP i SAS. Zwiększony opór oddechowy powoduje konieczność wytworzenia przez mięśnie oddechowe bardziej ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej w celu przezwyciężenia tego oporu. Ujemne ciśnienie w klatce piersiowej wpływa na parametry pracy serca. Powoduje zwiększenie obciążenia następczego lewej komory serca (*ang. afterload*), zwiększenie powrotu żylnego i większe wypełnienia prawej komory serca. Niektórzy autorzy postulują wręcz występowanie ucisku wypełnionej krwią prawej komory serca na lewą komorę. Rzut serca (*ang. stroke volume*) zostaje dodatkowo zmniejszony wskutek skróconego czasu wypełniania lewej komory (konsekwencja przyspieszenia HR). Zagadnienia te przebadano w modelach zwierzęcych i opisano w latach 60- i 70-tych ubiegłego wieku [Guntheroth i wsp., 1967; Schrijen i wsp., 1975; Robotham i wsp., 1979]. W ostatnich latach zespół prof. Somers'a z Mayo Clinic, (Rochester, MN, USA) potwierdził występowanie podobnych zależności u ludzi [Orban i wsp., 2008; Koshino i wsp., 2010; Konecny i wsp., 2014]. W warunkach klinicznych wzmożony opór oddechowy występuje cyklicznie u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego.

Do analizy zależności BP i SAS wykorzystałam zaawansowane narzędzia matematyczne wypracowane wcześniej przez nasz zespół [Winklewski i wsp., 2015a,b,c]. Stosując analizę falkową [*ang. wavelet transform analysis*] wykazałam, że wzmożony opór oddechowy prowadzi do znaczących zaburzeń spójności amplitud [*ang. wavelet amplitude coherence*] sygnałów BP i SAS wyliczanych dla częstotliwości serca. Oznacza

to, że wywołane oporem oddechowym upośledzenie funkcji lewej komory wpływa na charakter tętnienia CSF, istotnie go zaburzając. Według mojej najlepszej wiedzy jest to pierwsze doniesienie w nauce światowej wskazujące na istnienie takiej zależności. Warto zauważyć, że do zmian ciśnienia w klatce piersiowej zachodzi również np. w warunkach sztucznej wentylacji, czy też przy leczeniu chorych z zespołem bezdechu sennego stale dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (*ang. continous positive airway pressure – CPAP*). Wpływ CPAP na wybrane parametry fizyki i hemodynamiki mózgu jest obecnie przedmiotem badań w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, GUMed.

W pracy [4.4] odniosłam się do kolejnego zjawiska występującego często u chorych z zespołem bezdechu sennego jakim jest niedotlenienie (hipoksja). Hipoksja w istotny sposób wpływa na układ krążenia. Pobudzenie chemoreceptorów obwodowych powoduje aktywację układu współczulnego i zahamowanie układu przywspółczulnego z następującym przyspieszeniem HR (tachykardią). Uważa się, że w krótkotrwałej hipoksji tachykardia jest dominującą przyczyną wzrostu objętości minutowej serca (*ang. cardiac output*), tzn., że krótkotrwała hipoksja nie powoduje wzrostu rzutu serca (*ang. stroke volume*) [Talbot i wsp., 2005]. Wzrost objętości minutowej serca w przebiegu hipoksji powoduje wzrost BP, CBF, CBV, a w konsekwencji niewielki obrzęk mózgu i wzrost ICP [Dubowitz i wsp., 2009]. Wzrost ICP w badaniu Dubowitz'a został oszacowany na podstawie danych z MRI, dyskretne objawy obrzęku mózgu nastąpiły po 20 minutach hipoksji.

Dla chorych z zespołem bezdechu sennego typowe są krótkotrwałe okresy niedotlenienia wywołane bezdechem. Z tego względu w naszej procedurze doświadczalnej zastosowaliśmy zaledwie 5 minutowy okres oddychania mieszką o obniżonej zawartości tlenu. Zaproponowany model doświadczalny charakteryzuje się dużą stabilnością hemodynamiki mózgu i wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych, co potwierdził brak zmian SAS w NIR-T/BSS oraz wskaźników pulsacyjności (*ang. pulsatility index*) i oporowości (*ang. resistivity index*) w badaniu dopplerowskim, wzrost CBFV nie przekraczał 10%. Wzrost BP, chociaż znaczący, mieścił się w zakresie autoregulacji przepływu mózgowego. Stosując analizę falkową (*ang.*

*wavelet transform analysis*), wykazałam, że krótkotrwały okres niedotlenienia powoduje obniżenie spójności amplitud [*ang. wavelet amplitude coherence*] sygnałów BP i SAS wyliczanych dla częstotliwości serca. Oznacza to, hipoksja wpływa na charakter tętnienia CSF, istotnie go zaburzając. Według mojej najlepszej wiedzy jest to pierwsze doniesienie w nauce światowej wskazujące na istnienie takiej zależności.

W pracy przeglądowej [4.5] opisałam mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do zmian czynnościowych i strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych z zespołem bezdechu sennego. W tym szerokim kontekście klinicznym starałam się umieścić znaczenie moich badań prowadzonych na zdrowych ochotnikach. W zaproponowanym przeze mnie modelu badań udało oddzielić się wpływ bezdechu, zwiększonego oporu oddechowego i niedotlenienia od innych dolegliwości typowych dla chorych z zespołem bezdechu sennego jak nadciśnienie, czy otyłość. Bezdech, zwiększony opór oddechowy i niedotlenienie powodują zmianę charakterystyki tętnienia CSF [4.2, 4.3, 4.4], jednak tylko bezdech zdaje się prowadzić do znaczących wewnątrzczaszkowych zmian hemodynamicznych i objętościowych (CBFV, CBV). W pracy przeglądowej [4.5] omówiłam szczegółowo aktualny stan wiedzy oraz znaczenie zmian hemodynamicznych i objętościowych (a także potencjalnych zmian ICP) powodowanych przez bezdech u chorych z zespołem bezdechu sennego. Starałam się także przedyskutować relacje pomiędzy zmianami o charakterze strukturalnych i funkcjonalnym, a w szczególności na ile ośrodkowy wzrost aktywności układu współczulnego jest skutkiem, a na ile przyczyną tych zmian. Przedstawiłam wreszcie najnowsze osiągnięcia z zakresu fizjologii dotyczące regulacji przepływu mózgowego, oraz wpływ tych osiągnięć na nasze rozumienie patomechanizmów występujących w zespole bezdechu sennego.

Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego [4.1-4.5] posiadają znaczące znaczenie aplikacyjne. Koncentrują się na mechanizmach fizjologicznych i patofizjologicznych dotyczących wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych i hemodynamicznych istotnych dla zrozumienia zmian strukturalnych zachodzących w obrębie ośrodkowego układu nerwowego charakterystycznych dla zespołu bezdechu

sennego. Wyniki badań przeprowadzone na zdrowych ochotnikach stanowią punkt odniesienia dla doświadczeń, których celem jest ocena hemodynamiki mózgu i oceny wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych u chorych z zespołem bezdechu sennego. Badania takie są obecnie prowadzone w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii w Gdańsku. Opisane przeze mnie mechanizmy, opublikowane w liczących się czasopismach naukowych, stanowią pewien bezpośredni wkład do światowej nauki.

#### **Piśmiennictwo:**

Agassandian K, Fazan VP, Adanina V, Talman WT. Direct projections from the cardiovascular nucleus tractus solitarius to pontine preganglionic parasympathetic neurons: a link to cerebrovascular regulation. *J Comp Neurol* 2002; 452:242–254.

Agassandian K, Fazan VP, Margaryan N, Dragon DN, Riley J, Talman WT. A novel central pathway links arterial baroreceptors and pontine parasympathetic neurons in cerebrovascular control. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23:463–478.

Bateman, GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002;44:740–748.

Beggs CB, Magnano C, Shepherd SJ, Marr K, Valnarov V, Hojnacki D, Bergsland N, Belov P, Grisafi S, Dwyer MG, Carl E, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Aqueductal cerebrospinal fluid pulsatility in healthy individuals is affected by impaired cerebral venous outflow. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40:1215-22.

Beggs CB, Magnano C, Shepherd SJ, Belov P, Ramasamy DP, Hagemeyer J, Zivadinov R. Dirty-Appearing White Matter in the Brain is Associated with Altered Cerebrospinal Fluid Pulsatility and Hypertension in Individuals without Neurologic Disease. *J Neuroimaging*. 2016;26:136-43.

Chen L, Beckett A, Verma A, Feinberg DA. Dynamics of respiratory and cardiac CSF motion revealed with real-time simultaneous multi-slice EPI velocity phase contrast imaging. *Neuroimage* 2015;122:281-7.

Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gärtner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci* 2015; 35:2485-91.

Dubowitz DJ, Dyer EA, Theilmann RJ, Buxton RB, Hopkins SR. Early brain swelling in acute hypoxia. *J Appl Physiol*. 2009;107: 244-52.

Frydrychowski AF, Gumiński W, Rojewski M, Kaczmarek J, Juzwa W. Technical foundations for noninvasive assessment of changes in the width of the subarachnoid space with near-infrared transillumination-backscattering sounding (NIR-TBSS). *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49:887-904.

Frydrychowski AF, Pankiewicz P, Sowinski P, Krzyzowski J. Cerebrovascular pulsation and width of subarachnoid space during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2009;25:99–105.

Frydrychowski AF, Wszedybyl-Winklewska M, Bandurski T, Winklewski PJ. Flow-induced changes in pial artery compliance registered with a non-invasive method in rabbits. *Microvasc Res*. 2011a;82:156–162.

Frydrychowski AF, Wszedybyl-Winklewska M, Guminski W, Lass P, Bandurski T, Winklewski PJ. Effects of acute hypercapnia on the amplitude of cerebrovascular pulsation in humans registered with a non-invasive method. *Microvasc Res*. 2011b;83:229–236.

Frydrychowski AF, Wszedybyl-Winklewska M, Guminski W, Przyborska A, Kaczmarek J, Winklewski PJ. Use of Near Infrared Transillumination / Back Scattering Sounding (NIR-T/BSS) to assess effects of elevated intracranial pressure on width of subarachnoid space and cerebrovascular pulsation in animals. *Acta Neurobiol Exp*. 2011c;71:313-21.

Frydrychowski AF, Winklewski PJ, Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One*. 2012a;7:e48245.

Frydrychowski AF, Szarmach A, Czaplewski B, Winklewski PJ. Subarachnoid space: new tricks by an old dog. *PLoS One*. 2012b;7:e37529.

Frydrychowski AF, Winklewski PJ, Szarmach A, Halena G, Bandurski T. Near-infrared transillumination back scattering sounding--new method to assess brain



microcirculation in patients with chronic carotid artery stenosis. *PLoS One* 2013;8:e61936.

Graff B, Gasecki D, Rojek A, Boutouyrie P, Nyka W, Laurent S, Narkiewicz K. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach. *J Hypertens* 2013; 31:1629–1636.

Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol.* 1993;34: 321–8.

Guntheroth WG, Morgan BC. Effect of respiration on venous return and stroke volume in cardiac tamponade. *Circ Res* 1967;20:381-390.

Heusser K, Dzamonja G, Tank J, Palada I, Valic Z, Bakovic D, Obad A, Ivancev V, Breskovic T, Diedrich A, Joyner MJ, Luft FC, Jordan J, Dujic Z. Cardiovascular regulation during apnea in elite divers. *Hypertension* 2009; 53:719–724.

Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95:279–283.

Jolly TA, Bateman GA, Levi CR, Parsons MW, Michie PT, Karayanidis F. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. *Front Hum Neurosci* 2013;7:782.

Kalicka R, Mazur K, Wolf J, Frydrychowski AF, Narkiewicz K, Winklewski PJ. Modelling of subarachnoid space width changes in apnoea resulting as a function of blood flow parameters. *Microvasc Res.* 2017;113:16-21.

Konecny T, Khanna AD, Novak J, Jama AA, Zawadowski GM, Orban M, Pressman G, Bukartyk J, Kara T, Cetta F Jr, Borlaug BA, Somers VK, Reeder GS. Interatrial pressure gradients during simulated obstructive sleep apnea: a catheter-based study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:1138-45.

Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Saleh HK, Konecny T, Kara T, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:282-9.

Langfitt TW, Kassell NF, Weinstein JD. Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology* 1965;15:761-73.

Linninger AA, Tsakiris C, Zhu DC, Xenos M, Roycewicz P, Danziger Z, Penn R. Pulsatile cerebrospinal fluid dynamics in the human brain. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:557–565.

Macefield VG, Wallin BG. Effects of static lung inflation on sympathetic activity in human muscle nerves at rest and during asphyxia. *J Auton Nerv Syst* 1995; 53:148–156.

Macefield VG, Gandevia SC, Henderson LA. Neural sites involved in the sustained increase in muscle sympathetic nerve activity induced by inspiratory capacity apnea: a fMRI study. *J Appl Physiol* 2006; 100:266–273.

Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, Wack DS, Lindzen E, Hojnacki D, Bergsland N, Kennedy C, Belov P, Dwyer MG, Poloni GU, Beggs CB, Zivadinov R. Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:825-34.

Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotlib JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011;134:3398-407.

Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, Konecny T, Villarraga HR, Kara T, Caples SM, Somers VK. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:1557-61.

Ponte J, Purves MJ. The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. *J Physiol* 1974; 237:315–340.

Reivich M. Arterial pCO<sub>2</sub> and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 1964;206:25-35.

Przybylowski T, Bangash MF, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA. Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 2003; 548:323–332.

Robotham JL, Rabson J, Permutt S, Bromberger-Barnea B. Left ventricular hemodynamics during respiration. *J Appl Physiol* 1979;47:1295-1303.

Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, Ogoh S Differential blood flow responses to CO<sub>2</sub> in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol* 2012;590:3277-90.

Schreihöfer AM, Guyenet PG. The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29:514–521.

Schrijen F, Ehrlich W, Permutt S. Cardiovascular changes in conscious dogs during spontaneous deep breaths. *Pflugers Archiv* 1975;355:205-215.

Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. II. Physiology of respiration-related pulsations. *Neuroradiology* 1992;35:10-5.

Seylaz J, Hara H, Pinard E, Mraovitch S, MacKenzie ET, Edvinsson L. Effect of stimulation of the sphenopalatine ganglion on cortical blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:875–878.

Skow RJ, MacKay CM, Tymko MM, Willie CK, Smith KJ, Ainslie PN, Day TA Differential cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in anterior and posterior cerebral circulations. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:76-86.

Sykora M, Diedler J, Rupp A, Turcani P, Rocco A, Steiner T. Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; 36:3074–3079.

Sykora M, Diedler J, Turcani P, Hacke W, Steiner T. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke? *Stroke* 2009; 40:e678–e682.

Sykora M, Steiner T, Rocco A, Turcani P, Hacke W, Diedler J. Baroreflex sensitivity to predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke* 2012; 43:714–719.

Szarmach A, Winklewski PJ, Halena G, Kaszubowski M, Dzierzanowski J, Piskunowicz M, Szurowska E, Frydrychowski AF. Morphometric evaluation of the delayed cerebral arteries response to acetazolamide test in patients with chronic carotid artery stenosis

using computed tomography angiography. *Folia Morphol* 2016; DOI: 10.5603/FM.a2016.0034.

Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2005;98: 1125–1139.

Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, Ainslie PN. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* 2012;590:3261-75.

Winklewski PJ, Gruszecki M, Wolf J, Swierblewska E, Kunicka K, Wszedybyl-Winklewska M, Guminski W, Zabulewicz J, Frydrychowski AF, Bieniaszewski L, Narkiewicz K. Wavelet transform analysis to assess oscillations in pial artery pulsation at the human cardiac frequency. *Microvasc Res*. 2015;99:86-91.

Winklewski PJ, Tkachenko Y, Mazur K, Kot J, Gruszecki M, Guminski W, Czuszyński K, Wtorek J, Frydrychowski AF. Sympathetic Activation Does Not Affect the Cardiac and Respiratory Contribution to the Relationship between Blood Pressure and Pial Artery Pulsation Oscillations in Healthy Subjects. *PLoS One*. 2015;10:e0135751.

Winklewski PJ, Barak O, Madden D, Gruszecka A, Gruszecki M, Guminski W, Kot J, Frydrychowski AF, Drvis I, Dujic Z. Effect of Maximal Apnoea Easy-Going and Struggle Phases on Subarachnoid Width and Pial Artery Pulsation in Elite Breath-Hold Divers. *PLoS One*. 2015;10:e0135429.

Wszedybyl-Winklewska M, Frydrychowski AF, Winklewski PJ. Assessing changes in pial artery resistance and subarachnoid space width using a non-invasive method in healthy humans during the handgrip test. *Acta Neurobiol Exp*. 2012;72:80-8.

## 5. **Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

Dorobek naukowy (szczegółowo w załączniku nr 3)

Łączna liczba publikacji pełnotekstowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC) (z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego): 13 (w tym pierwszy autor w 3 pracach, drugi autor w 2 pracach), suma **IF 19,609**; MNiSW 191.

w tym:

- przed doktoratem 5 publikacji o **IF 1,018**; MNiSW 3.

- po doktoracie 8 publikacji (w tym pierwszy autor w 3 pracach, drugi autor w 2 pracach) o **IF 18,591**; MNiSW 188.

Cykl habilitacyjny: 5 publikacji (w tym pierwszy autor w 4 pracach, autor drugi w 1 pracy), **IF 22,561**; MNiSW 185.

Sumaryczna liczba publikacji pełnotekstowych w czasopismach znajdujących się w bazie JRC (z pracami z cyklu habilitacyjnego):

18 (w tym pierwszy autor w 7 pracach, drugi autor w 3 pracach), **IF 42,17**, MNiSW **376**.

Łączna liczba streszczeń zjazdowych 30 (20 przed uzyskaniem stopnia doktora, 10 po uzyskaniu stopnia doktora): 11 na konferencjach zagranicznych i 19 na konferencjach krajowych.

Prace były cytowane **96** razy, a wyłączając autocytowania **74** razy wg danych z *Web of Science Core Collection/22.11.2017 r.*; Indeks Hirscha wynosi **7** (dane z *Web of Science Core Collection/22.11/2017r.*).

#### **Przebieg pracy naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora:**

Działalność naukową rozpoczęłam na piątym roku studiów w Studenckim Kole Naukowym (SKN) przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku, byłam wykonawcą studenckiego projektu badawczego A-18 „Ocena tonicznego wpływu angiotensyny II w układzie krążenia u szczura”. Opiekunem SKN był dr (obecnie dr hab.) Tomasz Wierzba. Kierownikiem Katedry był prof. Witold Juzwa.

Na szóstym roku studiów dostałam roczne (1995-1996) stypendium asystenckie w Samodzielnej Pracowni Patomorfologii Instytutu Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku, gdzie zajmowałam się analizą morfometryczną mięśniaków macicy.

Następnie zostałam zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku jako asystent. Rezultatem pracy w Katedrze i Zakładzie Fizjologii był cykl publikacji poświęconych ocenie farmakodynamiki analogów bradykininy:

Prahl A, Wierzba T, Winklewski P, **Wsędybył M**, Cherek M, Juzwa W, Lammek B. Influence of C-terminal modifications of bradykinin antagonists of their activity. Collect Czech Chem Commun. 1997;62:1940-1946. **IF 0,550**; MNiSW 0.

Prahl A, Wierzba T, **Wsędybył M**, Juzwa W, Lammek B. Design and synthesis of new bradykinin antagonists with N-terminal acylation. Pol J.Chem. 1997; 71:915-922. **IF 0,000**; MNiSW 0.

Z tego okresu pochodzą również dwie prace dotyczących wpływu wymiataczy wolnych rodników na parametry pracy preparatu izolowanego serca szczura:

Wierzba TH, Cherek M, Musiał P, **Wsędybył-Winklewska M**, Wypych Z. Postischemic dysfunction partially prevented by a nitroxide SOD mimic - the experimental study on isolated rat heart. Med Sport. 2001;17:S39-S43. **IF 0,000**; MNiSW 2.

Wierzba TH, Cherek M, **Wsędybył-Winklewska M**, Wypych Z. Effect of substituted piperidine nitroxides on functional characteristics of the isolated heart challenged with ischemia. Med Sport. 2001;17:S44-S48. **IF 0,000**; MNiSW 2.

Jestem również współautorem publikacji opisującej wpływ pionizacji na odpowiedzi sercowo-naczyniowe u szczura:

Cherek M, Wierzba TH, **Wsędybył-Winklewska M**. Odpowiedzi sercowo-naczyniowe na pionizację u szczura. Ann Acad Med Gedan. 2003;33:43-50. **IF 0,000**; MNiSW 3.

W 2003 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku obroniłam pracę doktorską. Promotorem mojej pracy doktorskiej był prof. Witold Juzwa. Rezultatem prac prowadzonych w ramach doktoratu są następujące publikacje (ukazały się po obronie pracy doktorskiej):

**Wszedybyl-Winklewska M**, Frydrychowski AF, Michalska BM, Winklewski PJ. Effects of the Valsalva maneuver on pial artery pulsation and subarachnoid width in healthy adults. *Microvasc Res.* 2011;82:369-73. **IF 2,828**; MNiSW 27.

**Wszedybyl-Winklewska M**, Frydrychowski AF, Winklewski PJ. Assessing changes in pial artery resistance and subarachnoid space width using a non-invasive method in healthy humans during the handgrip test. *Acta Neurobiol Exp.* 2012;72:80-8. **IF 1,977**; MNiSW 15.

**Wszedybyl-Winklewska M**, Frydrychowski AF, Winklewski PJ. Valsalva manoeuvre increases vagal baroreceptor unload reflex sensitivity in young healthy subjects. *Arterial hypertension.* 2017; DOI: 10.5603/AH.a2017.0016. **IF 0.000**; MNiSW 8.

Przedmiotem mojej pracy doktorskiej była ocena zmian wewnątrzczaszkowych stosunków hemodynamicznych i objętościowych w przebiegu typowych testów fizjologicznych: Valsalvy i pracy statycznej (*ang. handgrip test*). Po obronie doktoratu zajmowałam się głównie działalnością dydaktyczną Katedry i Zakładu Fizjologii, gdzie cały czas pracowałam oraz odbywałam liczne staże i kursy przygotowujące do egzaminu II stopnia z pediatrii, który zdałam w listopadzie 2005 roku.

W październiku 2006 roku po urodzeniu syna poszłam na urlop macierzyński a następnie na urlop wychowawczy (lipiec 2007-grudzień 2009). W związku z tym moja działalność naukowa i dydaktyczna została przerwana.

#### **Przebieg pracy naukowej po uzyskaniu stopnia doktora:**

W 2009 roku nawiązałam współpracę z dr hab. (obecnie prof.) Andrzejem Frydrychowskim, a następnie 1.05.2010 roku zostałam zatrudniona w Zakładzie Fizjologii Człowieka Wydziału Nauk o Zdrowiu GUMed. Spowodowało to pewne przyspieszenie mojego rozwoju naukowego.

Zagadnienia, którymi się zajmuję można ująć w cztery grupy tematyczne (nie licząc tematyki będącej przedmiotem osiągnięcia naukowego):

1. Rozwój metody NIR-T/BSS w kierunku jej klinicznego zastosowania,
2. Wpływ odczynu zapalnego w obrębie centralnego układu nerwowego na obwodową i ośrodkową hemodynamikę układu krążenia,
3. Rozwój nowych metod oceny wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych i hemodynamicznych,

#### 4. Wpływ ośrodkowej transmisji noradrenergicznej na funkcje poznawcze u ludzi.

##### Ad. 1 Rozwój metody NIR-T/BSS w kierunku jej klinicznego zastosowania.

Frydrychowski AF, **Wszedybyl-Winklewska M**, Guminski W, Przyborska A, Kaczmarek J, Winklewski PJ. Use of Near Infrared Transillumination / Back Scattering Sounding (NIR-T/BSS) to assess effects of elevated intracranial pressure on width of subarachnoid space and cerebrovascular pulsation in animals. *Acta Neurobiol Exp.* 2011;71:313-21. **IF 2,110**; MNiSW 15.

Celem badań była ocena wpływu zmian ICP w modelu zwierzęcym na wewnątrzczaszkowe stosunki objętościowe i hemodynamiczne w przebiegu: 1) podania określonej objętości soli fizjologicznej do przestrzeni podoponowej rdzenia kręgowego, 2) wprowadzenia i rozdęcia balonika w przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Każde podanie objętości soli fizjologicznej wywoływało natychmiastowe i spójne kierunkowo z pomiarem ICP zmiany SAS. Co ciekawe niewielkie zmiany objętości spowodowane wypełnianiem balonika powodowały zanikanie oscylacji oddechowych SAS. Oscylacje oddechowe mogą być ciekawym nieinwazyjnym markerem dyskretnych zmian ICP, ich znaczenie zostało ostatnio podniesione również przez Department of Clinical Neurosciences Uniwersytetu w Cambridge, UK<sup>1</sup>.

##### Ad 2. Wpływ odczynu zapalnego w obrębie centralnego układu nerwowego na obwodową i ośrodkową hemodynamikę układu krążenia.

Winklewski PJ, Radkowski M, **Wszedybyl-Winklewska M**, Demkow U. Brain inflammation and hypertension: the chicken or the egg. *J Neuroinflammation.* 2015;12:85. **IF 4,667**; MNiSW 40.

Rozwój odczynu zapalnego w obrębie ośrodkowych struktur kontrolujących eferentną impulsację współczulną stał się w ostatnich latach przedmiotem intensywnych badań. Publikacja przeglądowa w *J Neuroinflammation* stanowi podsumowanie ponad rocznych prac studyjnych naszego zespołu dotyczących tego tematu. Publikacja miała w ciągu pierwszych dwóch tygodni od opublikowania (03 maja 2015) ponad 1200 odsłon i została oznaczona przez pismo jako "highly accessed". W tym samym czasie

---

<sup>1</sup>Haubrich C, Diehl RR, Kasprowicz M, Diedler J, Sorrentino E, Smielewski P, Czosnyka M. Increasing Intracranial Pressure After Head Injury: Impact on Respiratory Oscillations in Cerebral Blood Flow Velocity. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:171-5.



zespół radiologów (II Zakład Radiologii GUMed), który z nami współpracuje, zaobserwował, iż u chorych z przewlekłym zwężeniem tętnicy szyjnej następuje wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg. Jest to radiologiczny marker odczynu zapalnego. Przepuszczalność bariery krew-mózg maleje po zabiegu udroźnienia tętnicy szyjnej, a zatem po zmniejszeniu niedotlenienia tkanki mózgowej<sup>2</sup>. Powiązanie zmian perfuzji oraz zmian zapalnych w obrębie mózgu mierzonych przy pomocy perfuzyjnej tomografii komputerowej z hemodynamicznymi zmianami w układzie krążenia (obwodowymi i ośrodkowymi) będą przedmiotem wspólnych badań naszego zespołu oraz radiologów z II Zakładu Radiologii GUMed. Warto podkreślić, że do oceny zmian hemodynamicznych planujemy zastosować stworzone już w tym celu i nadal rozwijane zaawansowane narzędzia matematyczne.

Ad 3. Rozwój nowych metod oceny wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych i hemodynamicznych.

Frydrychowski AF, **Wszedybyl-Winklewska M**, Bandurski T, Winklewski PJ. Flow-induced changes in pial artery compliance registered with a non-invasive method in rabbits. *Microvasc Res.* 2011;82:156-62. **IF 2,828**; MNiSW 30.

Jest to bardzo ciekawa praca metodyczna. Zastosowano w niej bramkowaną cyklem serca (załamkiem R) scyntyografię (z zastosowaniem Technetu-99) do oceny frakcji wyrzutowej lewej komory serca (*ang. left ventricle ejection fraction* – LVEF) oraz do oceny frakcji skurczowo-rozkurczowej krwi w krążeniu mózgowym. Badanie przeprowadzono w modelu zwierzęcym. Równocześnie zarejestrowano parametry NIR-T/BSS: sas-TQ i cc-TQ. CBFV mierzono w tętnicy szyjnej wewnętrznej (wprowadzonym do tętnicy czujnikiem elektromagnetycznym) a BP w tętnicy udowej (również wprowadzonym do tętnicy czujnikiem). Wykazano, że zarówno po podaniu acetazolamidu jak i glukagonu frakcja skurczowo-rozkurczowa krwi w krążeniu mózgowym koreluje silnie z LVEF. Zatem hemodynamika krążenia mózgowego wydaje się zależeć również od LVEF (a nie tylko od BP wg. *teorii autoregulacji Lassena*). Dawkę

---

<sup>2</sup>Szarmach A, Halena G, Kaszubowski M, Piskunowicz M, Studniarek M, Lass P, Szurowska E, Winklewski PJ. Carotid Artery Stenting and Blood-Brain Barrier Permeability in Subjects with Chronic Carotid Artery Stenosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E1008.

acetazolamidu dobrano w taki sposób, żeby możliwie jak najmniej ingerować w wewnątrzczaszkowe zmiany objętościowe, tzn., żeby wywołać zmiany hemodynamiczne przy zachowaniu stałej wolnej komponenty sygnału SAS rejestrowanego przez NIR-T/BSS (sas-TQ). Zmienna sercowa sygnału SAS (cc-TQ) rejestrowana przez NIR-T/BSS silnie korelowała z frakcją skurczowo-rozkurczową krwi w krążeniu mózgowym mierzoną badaniem scyntygraficznym.

Winklewski PJ, Gruszecki M, Wolf J, Swierblewska E, Kunicka K, **Wszedybyl-Winklewska M**, Guminski W, Zabulewicz J, Frydrychowski AF, Bieniaszewski, Narkiewicz K. Wavelet transform analysis to assess oscillations in pial artery pulsation at the human cardiac frequency. *Mircovasc Res.* 2015;99:86-91. **IF 2,300**; MNiSW 25.

Jest to kolejna praca metodyczna. Zastosowanie analizy falkowej dla częstotliwości 0,5 – 5,0 Hz umożliwiło opisanie dynamiki zależności pomiędzy oscylacjami BP i SAS, a w szczególności analizę wpływu serca na w/w zależność. Unikalna cecha analizy falkowej polega na możliwości równoczesnej oceny zależności pomiędzy sygnałami w czasie i dla określonych częstotliwości<sup>3</sup>. W tej pracy po raz pierwszy zastosowano analizę falkową do oceny bardzo szybkich zmian zależności pomiędzy oscylacjami BP i SAS. Stało się to możliwe dzięki zastosowaniu 10 sekundowych okien czasowych, odpowiadających 10-12 cyklom pracy serca. Wykazano, że 10 sekundowe okna czasowe dają porównywalną dokładność analizy z 70 sekundowymi oknami czasowymi. W praktyce oznacza to, że analizę falkową można stosować do oceny wpływu serca na bardzo szybkie zmiany zależności pomiędzy wybranymi sygnałami zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w warunkach klinicznych<sup>4</sup>. Metodykę tę zastosowałam do oceny zależności pomiędzy oscylacjami BP i SAS podczas zwiększonego oporu oddechowego [4.3] i hipoksji [4.4].

Narzędzia matematyczne do analizy sygnałów biologicznych są nadal rozwijane przez nasz zespół we współpracy z Zakładem Informatyki Radiologicznej i Statystyki GUMed,

---

<sup>3</sup>Latka M, Turalska M, Glaubic-Latka M, Kolodziej W, Latka D, West BJ. Phase dynamics in cerebral autoregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H2272-9.

<sup>4</sup>Winklewski P, Autoreferat, Gdańsk 2015

Politechniką Gdańską oraz prof. Anetą Stefanovską z Instytutu Fizyki Uniwersytetu w Lancaster w Wielkiej Brytanii. Prof. Aneta Stefanovska jest światowym liderem w rozwoju metod analizy sygnałów biologicznych w oparciu o analizę falkową. W miarę ich rozwoju będą one wykorzystywane do oceny danych klinicznych.

Obecnie uczestniczę w badaniach prowadzonych we współpracy z Kliniką Nadciśnienia i Diabetologii GUMed oraz Department of Clinical Neurosciences Uniwersytetu w Cambridge, UK (dr Chiara Robba z zespołu prof. Czosnyki). Ich przedmiotem jest nieinwazyjna ocena zmian ICP u chorych z zespołem bezdechu sennego, leczonych przy pomocy CPAP, z zastosowaniem metody doplerowskiej<sup>5</sup>. U chorych tych rejestrujemy również sygnał SAS (NIR-T/BSS), BP i CBFV. Celem badań jest równoczesna ocena wewnątrzczaszkowych stosunków objętościowych i hemodynamicznych oraz zmian ICP oszacowanych kilkoma metodami nieinwazyjnymi<sup>5</sup>.

Badania naukowe mające na celu weryfikację nowych metod diagnostycznych niewątpliwie obarczone są pewnym ryzykiem. Tym niemniej dostarczają również wiele satysfakcji, ze względu na praktyczne i aplikacyjne znaczenie tych badań w rozwoju medycyny. Mam nadzieję, że możliwości badań o charakterze aplikacyjnym zwiększą się jeszcze bardziej w GUMed wraz ze sfinalizowaniem projektu Centrum Medycyny Translacyjnej.

Ad. 4 Wpływ ośrodkowej transmisji noradrenergicznej na funkcje poznawcze u ludzi.

Winklewski PJ, Radkowski M, **Wszedybyl-Winklewska M**, Demkow U. Stress Response, Brain Noradrenergic System and Cognition. *Adv Exp Med Biol.* 2017;980:67-74. **IF 1,881**; MNiSW 25.

W pracy tej opisano znaczenie ośrodkowej transmisji noradrenergicznej dla zachowania prawidłowych interakcji z otoczeniem, funkcji poznawczych oraz odpowiedzi na stres. Miejsce sinawe (ang. *locus coeruleus*), gdzie produkowana jest większość powstającej w mózgu noradrenaliny, wpływa zarówno na funkcje poznawcze jak i odpowiedź stresową. Np. oddziaływanie na zaburzenia transmisji noradrenergicznej przy pomocy leków (metylofenidat) zwiększających stężenie amin

---

<sup>5</sup>Robba C, Bragazzi NL, Bertuccio A, Cardim D, Donnelly J, Sekhon M, Lavinio A, Duane D, Burnstein R, Matta B, Bacigaluppi S, Lattuada M, Czosnyka M. Effects of Prone Position and Positive End-Expiratory Pressure on Noninvasive Estimators of ICP: A Pilot Study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29:243-250

katecholowych w korze przedczołowej jest stosowane w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Badania powiązań pomiędzy ośrodkową transmisją noradrenergiczną a autonomicznym układem nerwowym (w szczególności jego komponentą współczulną) stanowią naturalny kierunek rozwoju naukowego naszego Zakładu. Szczególnie ciekawe są zależności pomiędzy ośrodkową transmisją noradrenergiczną a autonomiczną komponentą współczulną u chorych cierpiących z powodu zespołu bezdechu sennego. Uczestniczę obecnie w pracach studyjnych prowadzonych przez nasz zespół we współpracy z zespołem prof. Narkiewicza (Klinika Nadciśnienia i Diabetologii GUMed) dotyczących tego zagadnienia.

#### **Nagrody i wyróżnienia:**

1995 II nagroda za pracę: „Do angiotensin II and nitric oxide act together in cardiovascular system of normotensive rats? 3<sup>rd</sup> International Students' Scientific Conference, Gdańsk

1995 Wyróżnienie za pracę: „Ocena wpływu wyłączenia tonicznego działania angiotensyny II i tlenku azotu na rytm serca i efekty sercowo-naczyniowe adrenaliny, noradrenaliny i wazopresyny u szczura”. 9 Ogólnopolska Studencka Konferencja Kardiologiczna, Gdańsk

1998-2002 Trzy indywidualne i zespołowe nagrody dydaktyczno-organizacyjne za działalność w Komisji Rekrutacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku

2012 Zespołowa nagroda naukowa I stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe w 2011 roku – za badania autoregulacji mózgu nieurazową metodą NIRT w bliskiej podczerwieni

2013 Zespołowa nagroda naukowa I stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania homeostazy wewnątrzczaszkowej metodą transluminacji w bliskiej podczerwieni

2014 Zespołowa nagroda naukowa I stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za nieinwazyjne badania zaburzeń homeostazy wewnątrzczaszkowej

2016 Zespołowa nagroda naukowa I stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad zaburzeniami homeostazy wewnątrzczaszkowej

2016 Zespołowa nagroda naukowa I stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad wpływem zapalenia struktur mózgowych na aktywność układu współczulnego

## **5. Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska:**

**1996-2010** - ćwiczenia, seminaria, wykłady i zajęcia fakultatywne z fizjologii dla studentów Wydziału Lekarskiego i Oddziału Stomatologicznego; układanie pytań testowych na sprawdziany cząstkowe i egzaminy

**2003** przygotowanie materiałów dydaktycznych dotyczących fizjologii człowieka dla Wydawnictwa Pedagogicznego OPERON

**2005** tłumaczenie Działu V „ Czynność układu pokarmowego” (rozdział 25 i 26) podręcznika William F.Ganong Fizjologia; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie 1, Warszawa, 2007

**Od 2010** - wykłady, ćwiczenia i seminaria z fizjologii człowieka dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu, dla kierunków: pielęgniarstwo stacjonarne I rok; pielęgniarstwo niestacjonarne pomostowe A i C I rok; położnictwo stacjonarne I rok; dietetyka stacjonarna I rok, dietetyka niestacjonarna I rok, fizjoterapia stacjonarna I rok, fizjoterapia niestacjonarna I rok.; przygotowywanie zestawów pytań egzaminacyjnych dla w/w kierunków

**Obecnie** liczba godzin zajęć dydaktycznych w roku akademickim (pensum) wynosi 220 godzin/rok oraz nadgodziny powyżej pensum.

Kierunki, z którymi mam zajęcia: Dietetyka stacjonarna I rok, I stop.: Fizjologia człowieka wykłady 40 godz., ćwiczenia 40 godz./1 grupę; Dietetyka niestacjonarna I rok, I stop.: Fizjologia człowieka wykłady 24 godz., ćwiczenia 24 godz./1 grupę; Fizjoterapia stacjonarna I rok, I stop.: Zarys fizjologii człowieka wykłady 47 godz.,

ćwiczenia 15 godz./1 grupę, seminaria 5 godz./1 grupę; Elektroradiologia stacjonarna I rok, I stop.: Fizjologia seminaria 30 godz./1 grupę; Pielęgniarstwo stacjonarne I rok, I stop.: Fizjologia wykłady 20 godz., ćwiczenia 20 godz./1 grupę; Położnictwo stacjonarne I rok, I stop.: Fizjologia wykłady 20 godz., Fizjoterapia stacjonarna I rok, I stop.: Patologia ogólna wykłady 5 godz., ćwiczenia 10 godz./1 grupę; Ratownictwo medyczne stacjonarne I rok, I stop.: seminaria 20 godz., ćwiczenia/ 1 grupę.

**1993** Studencka praktyka zagraniczna: Department of Cardiology and Cardiosurgery, University Hospital Tampere, Finland

**1995** Członek Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego

**1998-2002** Sekretarz Wydziałowego Biura Rekrutacyjnego Akademii Medycznej w Gdańsku

**15-16.10.2015** IX konferencja Adeptów Fizjologii, Uniwersytet Gdański, prowadząca warsztat adeptów fizjologii; tytuł: „Nieinwazyjny pomiar wybranych parametrów hemodynamicznych mózgu u ludzi z wykorzystaniem NIR-T/BSS”

**2015** Opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Fizjologii Człowieka GUMed



*Dziękuję - Dinklerka*