

AUTOREFERAT

Dr n. fiz. Marcin Gruszecki

Zakład Informatyki Radiologicznej i Statystyki
Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Gdańsk 2019

1. Dane podstawowe

a) Dane personalne

Imię i nazwisko: Marcin Gruszecki

Miejsce pracy: Zakład Informatyki Radiologicznej i Statystyki

Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny
Morskiej i Tropikalnej

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Tuwima 15

80-210 Gdańsk

tel. (+48) 788-796-773

email: mgruszecki@gumed.edu.pl

b) Wykształcenie i stopnie naukowe

doktor nauk fizycznych

2009 r., Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej

***Symulacje numeryczne fal magnetohydrodynamicznych
w koronie słonecznej***

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Murawski

magister fizyki

2005r., Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej

Symulacje numeryczne fal MHD

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Murawski

c) Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowo-badawczych

2013 - #

Adiunkt, Zakład Informatyki Radiologicznej i Statystyki

Wydział Nauk o Zdrowiu

Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

2009 - 2011

Post-Doc, Center for Fusion, Space and Astrophysics

University of Warwick, UK

2005 - 2009

Doktorant, Katedra Fizyki Teoretycznej

Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej, Lublin, Polska

2. Osiągnięcia stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 16 ust. 2 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, z późniejszymi zmianami) jest jednotematyczny cykl publikacji naukowych pt. **Zastosowanie analizy falkowej do oceny oddziaływań pomiędzy oscylacjami ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ludzi**

Lista publikacji stanowiące monotematyczny cykl:

1.1 **M. Gruszecki**, M.K. Nuckowska, A. Szarmach, M. Radkowski, D. Szalewska, M. Waskow, E.

Szurowska, A.F. Frydrychowski, U. Demkow, P.J. Winklewski, [Oscillations of subarachnoid space width as a potential marker of cerebrospinal fluid pulsatility](#), 2018, **Adv. Exp. Med. Biol.**, 1070, 37-47 (IF: 1.76, MNiSW: 25)

Brałem czynny udział w pisaniu publikacji oraz w odpowiedzi na pytania recenzentów. Zgodnie z oświadczeniami współautorów (M.K.N.. – 1%, A.S. – 1%, M.R. – 1%, D.S. – 1%, M.W. – 1%, E.S.. – 1%, A.F.F. – 1%, U.D. - 1%, P.J.W. - 10%) oszacowałem swój wkład na 82 %.

1.2 P.J. Winklewski, **M. Gruszecki**, J. Wolf, E. Świerblewska, K. Kunicka, M. Wszędybył-Winklewska,

W. Gumiński, J. Zabulewicz, A.F. Frydrychowski, L. Bieniaszewski, K. Narkiewicz, [Wavelet transform analysis to assess oscillations in pial artery pulsation at the human cardiac frequency](#), **Microvasc. Res.**, 2015, 99, 86-91 (IF: 2.3, MNiSW: 25)

Mój wkład w powyższą pracę polegał na czynnym udziale w powstaniu koncepcji badań i interpretacji uzyskanych wyników. W wydanej publikacji dokonałem analizy wszystkich zebranych sygnałów i stworzyłem wszystkie rysunki. Brałem czynny udział w pisaniu publikacji oraz w odpowiedzi na pytania recenzentów. Zgodnie z oświadczeniami współautorów (P.J.W. – 45%, J.W. – 5%, E.Ś. – 2%, K.K. – 2%, M.W.W.. – 1%, W.G. – 1%, J.Z. – 1%, A.F.F. – 1%, L.B. – 1%, K.N. – 2%) oszacowałem swój wkład na 39 %.

1.3 **M. Gruszecki**, Y. Tkachenko, J. Kot, M. Radkowski, A. Gruszecka, K. Basiński, M. Waskow, W.

Guminski, J.S. Anand, J. Wtorek, A.F. Frydrychowski, U. Demkow, P.J. Winklewski, [Coupling of Blood Pressure and Subarachnoid Space Oscillations at Cardiac Frequency Evoked by Handgrip and Cold Tests: A Bispectral Analysis](#), 2019, **Adv. Exp. Med. Biol.**, doi: 10.1007/5584_2018_283 (IF: 1.76, MNiSW: 25)

Mój wkład w powyższą pracę polegał na czynnym udziale w powstaniu koncepcji badań i interpretacji uzyskanych wyników. Czynnie uczestniczyłem w rejestracji sygnałów pochodzących od ochotników. W wydanej publikacji dokonałem analizy wszystkich zebranych sygnałów i stworzyłem wszystkie rysunki. Brałem czynny udział w pisaniu publikacji oraz w odpowiedzi na pytania recenzentów. Zgodnie z oświadczeniami współautorów (Y.T. – 3%, J.K. – 1%, M.R. – 1%, A.G. – 1%, K.B. – 1%, M.W. – 1%, W.G. – 1%, J.S.A. – 1%, J.W.. – 1%, A.F.F. – 1%, P.J.W. – 10%) oszacowałem swój wkład na 78 %.

1.4 **M. Gruszecki**, G. Lancaster, A. Stefanovska, J.P. Neary, R.T. Dech, W. Guminski, A.F.

Frydrychowski, J. Kot, P.J. Winklewski, [Human subarachnoid space width oscillations in the resting state](#), 2018, **Scientific Reports**, 8, 1-10 (IF: 4.122, MNiSW: 40)

Mój wkład w powyższą pracę polegał na czynnym udziale w powstaniu koncepcji badań i interpretacji uzyskanych wyników. Czynnie uczestniczyłem w rejestracji sygnałów pochodzących od części ochotników. W wydanej publikacji dokonałem analizy wszystkich zebranych sygnałów i stworzyłem wszystkie rysunki. Brałem czynny udział w pisaniu publikacji oraz w odpowiedzi na pytania recenzentów. Zgodnie z oświadczeniami współautorów (G.L. –15% , A.S. – 8%, J.P.N. – 2%, R.T.D. – 1%, W.G. – 1%, A.F.F. – 1%, J.K. – 1%, P.J.W. - 5%) oszacowałem swój wkład na 66 %.

Całkowity **impact factor** 4 prac składający się na osiągnięcie habilitacyjne: **9.94**.

Wprowadzenie

Przestrzeń podpajęczynówkowa (SAS) znajduje się pomiędzy blaszką opony pajęczej a oponą miękką. Otacza mózgowie w jamie czaszki i rdzeń kręgowy w kanale kręgowym. Jest wypełniona przezroczystym płynem mózgowo-rdzeniowym (CSF). Płyn odgrywa ważną rolę, gdyż zapobiega uszkodzeniom mechanicznym oraz pełni rolę bufora pomagając w utrzymaniu stałości stosunków objętościowych w mózgu. W wielu radiologicznych publikacjach pokazano, że na krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego wpływa serce oraz układ oddechowy [Schroth i wsp. 1992a, Egnor i wsp. 2002, Chen i wsp. 2015, Dreha-Kulaczewski i wsp. 2015]. Naczynia, zanim zaczną przenikać mózg, muszą przejść przez przestrzeń podpajęczynówkową i oponę miękką [Zhang i wsp. 1990]. Zatem, z mechanicznego punktu widzenia, każda zmiana objętości krwi w naczyniu krwionośnym spowoduje ruch płynu mózgowo-rdzeniowego, co w konsekwencji spowoduje zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Na przykład, podczas skurczu serca, objętość krwi w naczyniach mózgowych zwiększa się. Ponieważ mózg jest ograniczony twardą, nierozciągliwą czaszką każdy wzrost objętości krwi musi powodować odpływ tej samej ilości płynu mózgowo-rdzeniowego do rdzenia kręgowego, w celu utrzymania wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego na stałym poziomie [Schroth i wsp. 1992, Egnor i wsp. 2002]. Powoduje to pojawienie się składowej sercowej w oscylacjach płynu mózgowo-rdzeniowego. Dodatkowo w wielu publikacjach [Schroth i wsp. 1992b, Chen i wsp. 2015, Dreha-Kulaczewski i wsp. 2015] pokazano istnienie składowej oddechowej w zmianach objętości płynu mózgowo-rdzeniowego.

W ostatnich latach wiele badań wykazało istnienie sześciu zakresów częstotliwości odpowiadającym różnym oscylacjom fizjologicznym w naczyniach. Zakres I (0.6-2 Hz) odpowiada częstotliwości serca zaś II (0.145-0.6 Hz) oddechu. Przedział III (0.052-0.145 Hz) jest zazwyczaj przypisywany aktywności mięśni gładkich naczyń krwionośnych, natomiast IV (0.021-0.052 Hz) ich unerwieniu [Stefanovska i wsp. 1999]. Jednym wspólnym elementem dla całego układu sercowo-naczyniowego jest gładka, wewnętrzna wyściółka naczyń krwionośnych – śródbłonek. Śródbłonek

stanowi barierę pomiędzy krwią a ścianą naczynia. W 1980 Furchgot i Zawadzki (Furchgot i Zawadzki 1980) pokazali, że śródbłonek wytwarza związek który powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Tym związkiem jest tlenek azotu (NO) i jest uwalniany w sposób ciągły przez śródbłonek do tętniczek i tętnic powodując powiększanie ich średnicy. Wytwarzanie NO jest stymulowane przez acetylocholinę lub w sposób mechaniczny, poprzez zwiększenie prędkości przepływu i ciśnienia krwi. Wpływ śródbłonka na oscylacje naczyń można scharakteryzować dwoma przedziałami częstotliwości V (0.0095-0.021 Hz) zależnym od tlenu azotu oraz VI (0.005-0.0095 Hz) niezależnym od tlenu azotu [Kvandal i wsp. 2006, Shioagai i wsp. 2010]. Ponieważ na szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej wpływa ilość krwi w naczyniach mózgowych jest bardzo prawdopodobnym, że oscylacje związane z przepływem krwi będą miały wpływ na płyn mózgowo rdzeniowy, a tym samym na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej.

Oscylacje płynu mózgowo-rdzeniowego były po raz pierwszy opisane przez Lundberga [Lundberg 1960]. W swojej pracy opisał trzy typy fal: A, B i C [Whedon 2009, Brinker 2014]. Fale A są zwykle powiązane z wewnątrzczaszkowym wzrostem objętości krwi [Ursino i Di Giammarco 1991]. Fale B pojawiają się okresowo z częstotliwością 0.25-0.33 Hz i są związane ze zmianami w układzie sercowo-oddechowym [Venes 1979, Tindall 1975]. Z kolei fale C są całkowicie synchronizowane z falami ciśnienia krwi (fale Traube-Hering-Meyer) o częstotliwości 0.1 Hz i są obserwowane u pacjentów z wysokim ciśnieniem wewnątrzczaszkowym albo uszkodzonym pniem mózgu. Obecność fal C jest związana z upośledzeniem procesu autoregulacji [Kjaellquist 1964]. Z powodu ograniczeń technicznych i krótkich zapisów sygnałów, wcześniejsze badania nie uwzględniały częstotliwości leżących poniżej częstotliwości fal C [Chen 2015]. Badania prof. Frydrychowskiego [Frydrychowski i wsp. 2002] prowadzone podczas rozwoju urządzenia służącego do nieinwazyjnego pomiaru szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej (NIR-T/BSS) wykazywały istnienie oscylacji poniżej 0.1 Hz, ale nie zostały one szczegółowo zbadane.

Urządzenie NIR-T/BSS używa fal podczerwonych jako źródła promieniowania [Frydrychowski i wsp. 2002]. Jego zasada działania opiera się na założeniu, że poprzez właściwy dobór odległości pomiędzy źródłem a detektorami można zredukować absorpcję promieniowania przez hemoglobinę i użyć przestrzeni podpajęczynówkowej, wypełnionej przezroczystym płynem mózgowo-rdzeniowym, jako kanału optycznego [Frydrychowski i wsp. 2002]. Zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej związane są ze zmianami objętości kanału, a to bezpośrednio wpływa na zmianę ilości promieniowania docierającego do detektora. Aby zagwarantować, że mierzony sygnał mierzy szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej, jeden z detektorów jest położony bliżej a drugi dalej od źródła w celu usunięcia wpływu skóry i kości czaszki na rejestrowany sygnał [Frydrychowski i wsp. 2002]. Położenia detektorów zostały wybrane na podstawie symulacji Monte-Carlo [Pluciński i wsp. 2007]. Jednym z ważnych ograniczeń urządzenia jest fakt, że mierzony sygnał nie ilustruje szerokości przestrzeni

podpajęczynówkowej wyrażonej na przykład w milimetrach, tylko dostarcza informacji o względnych zmianach szerokości przestrzeni w czasie. Teoretyczne i praktyczne podstawy działania metody NIR-T/BSS zostały opisane w publikacji Pluiński i wsp. 2007.

Właściwości (amplituda, częstotliwość) oscylacji biologicznych zmieniają się w czasie z powodu występujących naturalnie zaburzeń fizjologicznych. Analiza czasowo-częstotliwościowo, stosowana powszechnie w wielu dziedzinach nauki, umożliwia określenie częstotliwości i dynamiki zmian w czasie składowych zawartych w przebiegu czasowym sygnału. W celu wykrycia procesów fizjologicznych, które generują oscylacje w układzie krwionośnym człowieka istnieje potrzeba wykorzystania właściwego narzędzia matematycznego. Jednym z takich narzędzi jest analiza falkowa przy pomocy której można wykryć oscylacje i śledzić zmiany ich amplitud i częstotliwości w czasie [Stefanovska i wsp. 1999]. Z wielu wcześniejszych publikacji wiemy, że sygnał szybkości przepływu krwi zawiera kilka okresowych składowych [Bračič i wsp. 2000]. Fakt ten pozwala postawić tezę, że podobne modulacje powinny być obecne w sygnale obrazującym zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Do wszystkich analiz matematycznych w wyżej wymienionych publikacjach została wykorzystana analiza falkowa i wielkości matematyczne (np.: koherencja fazy lub amplitudy, sprzęganie) na niej oparte.

Omówienie wyników

Pierwsza praca z cyklu habilitacyjnego [1.1] jest pracą przeglądową i stanowi wstęp do kolejnych prac eksperymentalnych [1.2, 1.3 i 1.4]. W publikacji został szczegółowo opisany pulsacyjny charakter krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Jest on generowany i kontrolowany przez akcje serca oraz płuc co wpływa na zmiany objętości naczyń krwionośnych znajdujących się w przestrzeni podpajęczynówkowej [Battal i wsp. 2011]. Stanowi to jeden z ważnych elementów homeostazy śródczaszkowej. W 2008 roku Bateman i wsp. [Bateman i wsp. 2008] jako pierwsi zasugerowali, że pulsacyjny przepływ CSF może odgrywać zasadniczą rolę w absorpcji energii pochodzącej od fali krwi napływającej do mózgu. W 2013 roku ta sama grupa [Jolly i wsp. 2013] wysunęła hipotezę, że pulsacyjny charakter przepływu CSF może mieć wpływ na mikrouszkodzenia istoty białej mózgu. Badania Beggs i wsp. (2016), na grupie chorych na nadciśnienie, potwierdziły tę hipotezę. Zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej którą możemy bezinwazyjnie zmierzyć przy pomocy NIR-T/BSS może posłużyć jako surogat dla oscylacji płynu mózgowo-rdzeniowego. Frydrychowski i wsp. [2012] przy pomocy metody NIR-T/BSS pokazali, że zaburzenie odpływu krwi żyłnej w odcinku szyjnym spowodowało zwiększenie amplitudy oscylacji SAS, co w konsekwencji doprowadziło do wzrostu pulsacji płynu mózgowo-rdzeniowego. Dwa lata później zależność ta została potwierdzona przez Beggs i wsp. [2014] przy pomocy rezonansu magnetycznego (MRI) z bramkowaną akcją serca (CINE). Co ważne, analiza korelacji i regresji liniowej zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u pacjentów leżących na plecach i brzuchu,

mierzona przy pomocy NIR-T/BSS i MRI pokazała silną zależność pomiędzy dwiema metodami [$r=0.81$, $p<0.001$; Frydrychowski i wsp. 2012]. W przyszłości połączenie wyników pomiarów metod MRI razem z NIR-T/BSS wspólnie z zaawansowanym aparatem matematycznym może znacznie ułatwić pomiar oscylacji CSF, i w konsekwencji przyczynić się do lepszego poznania i zrozumienia patomechanizmów prowadzących do otępienia naczyniopochodnego lub chorób neurodegeneracyjnych.

Druga praca z cyklu habilitacyjnego [1.2] dotyczyła wpływu bezdechu na oscylacje przestrzeni podpajęczynówkowej. Bezdech senny to dolegliwość, która może skutkować chwilowym wzrostem ciśnienia krwi i zwiększeniem przepływu krwi przez mózg (CBF) [Winklewski i Frydrychowski, 2013; Wszędybył-Winklewska i wsp. 2018]. Niesie to ze sobą ryzyko wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych takich jak udar mózgu [Winklewski i Frydrychowski, 2013]. W trakcie bezdechu występują dynamiczne zmiany BP, amplitudy tętnienia naczyń podpajęczynówkowych i CBF [Wszędybył-Winklewska 2015, 2018]. Podczas przeprowadzonego eksperymentu ochotnicy przez 5 minut oddychali swobodnie, a następnie wstrzymywali oddech. Maksymalny czas bezdechu nie był narzucony odgórnie i ochotnicy wstrzymywali go w miarę swoich możliwości. Głównym celem eksperymentu było opisanie zależności pomiędzy ciśnieniem krwi i zmianami szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Do tego celu został wykorzystany aparat matematyczny oparty na analizie falkowej, dający możliwość równoczesnej oceny sygnału w dziedzinie czasu i częstotliwości. Z przeprowadzonych analiz można wyciągnąć dwa główne wnioski. Pierwszym z nich jest możliwość badania związku pomiędzy dwoma rejestrowanymi sygnałami przy zastosowaniu 10 sekundowych okien czasowych. W pracy porównano wyniki dla dwóch długości sygnałów: 10s i 70s. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy wynikami analiz dla tych dwóch okien czasowych. Należy podkreślić, że wynik ten dotyczy tylko zakresu częstotliwości odpowiadającej akcji serca, niemniej jednak w praktyce oznacza to możliwość oceny szybkich zmian pomiędzy dwoma badanymi sygnałami. Drugim ważnym wnioskiem był fakt, że bezdech wpływa na związek pomiędzy sygnałami BP i SAS na częstotliwości serca. W tym celu do analiz wykorzystałem dwie wielkości mierzące koherencje (spójność) amplitudy i fazy obu zarejestrowanych sygnałów. Podobnie do wyniku Latki i wsp. [2005] koherencja fazy dla częstotliwości serca pomiędzy sygnałami BP a SAS (a pośrednio CBF) była wysoka i nie zmieniła się podczas swobodnego oddychania czy bezdechu. Z kolei koherencja amplitudy zmniejszyła się podczas bezdechu. Zmiana była istotna statystycznie. Wynik ten wskazuje na fakt, że udział serca w generowaniu zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej zmniejszył się podczas bezdechu. Istnieją dwie alternatywne drogi wyjaśnienia tego wyniku polegające na równoczesnej aktywacji układu współczulnego i przywspółczulnego [Foster i Sheel 2005, Paton 2005]. Zwiększona aktywność układu przywspółczulnego może prowadzić do zmniejszenia wpływu serca na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Z drugiej strony z bezdechem związana jest hipoksja, hiperkapnia i aktywacja

układu współczulnego co może prowadzić do zmian właściwości naczyń w układzie krążenia [Tzeng i wsp. 2014]. W konsekwencji może to powodować spadek wpływu serca na zależności pomiędzy zarejestrowanymi sygnałami.

Trzecia praca z cyklu habilitacyjnego [1.3] dotyczyła wpływu dwóch testów fizjologicznych: zanurzenia ręki do zimnej wody (ang. cold test - CT) i pracy statycznej (ang. handgrip test - HGT) na zmiany ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Oba testy są bardzo często wykorzystywane w badaniach fizjologicznych. Służą do oceny reakcji na stres oraz aktywacji układu współczulnego u ludzi. Niemniej jednak, sieci neuronowe zaangażowane w przekazywanie bodźców podczas trwania tych testów są różne. Podczas HGT testu są to neurony motoryczne zaś CT neurony czuciowe [Macey i wsp. 2012, Vaegter i wsp. 2014]. Zarówno stres jak i ból są powiązane z dysfunkcją istoty białej i zmianami o charakterze neuroplastyczności [Coppeters i wsp. 2018, Bishop i wsp. 2017, Nugent i wsp. 2015, Sheikh i wsp. 2014]. Jednym z potencjalnych mechanizmów, który może mieć wpływ na zmiany w obrębie istoty białej mózgu jest zmieniona pulsacyjność płynu mózgowo-rdzeniowego [Beggs i wsp. 2016, Bateman i wsp. 2008]. Oscylacje CSF generowane są przez zmiany przepływu krwi w naczyniach mózgowych w trakcie skurczu i rozkurczu [Gruszecki i wsp. 2018]. Wcześniejsze badania naszej grupy [Winklewski i wsp. 2015] pokazały, że zarówno HGT i CT wywoływały wzrost BP i HR. Dodatkowo w trakcie HGT zaobserwowano przyśpieszenie oddechu oraz zwiększoną wentylację minutową. Pomimo tych zmian wpływ serca i oddechu na spójność pomiędzy oscylacjami BP i SAS nie zmienił się podczas testu. Aktywacja układu współczulnego wydaje się stabilizować relacje pomiędzy dwoma zarejestrowanymi sygnałami. Głównym celem badań w publikacji [1.3] była głębsza analiza wpływu dwóch testów fizjologicznych na relację pomiędzy sygnałami BP a SAS. W tym celu została wykorzystana analiza bispektralna [Jamsek i wsp. 2004, Clemson i wsp. 2016] służąca do oceny sprzęgania (ang. coupling) pomiędzy zarejestrowanymi sygnałami. Bazuje ona na analizie falkowej. Dokładny opis tej metody oraz warunki sprzęgania pomiędzy sygnałami znajdziemy w publikacji [1.3]. Podczas eksperymentu ochotnicy przez 2 minuty nie wykonywali żadnych czynności, następnie był wykonywany HGT test (utrzymanie stałego uścisku dynamometru z siłą równą 30% siły maksymalnej) po czym ochotnicy powracali do warunków kontrolnych. Test CT (włożenie ręki ochotnika przez osobę przeprowadzającą doświadczenie do wody o temperaturze 4°C) był wykonany po 10 minutowej przerwie. Sekwencja procedury CT była taka sama jak przy HGT: kontrola – test – powrót do warunków wyjściowych. Długość zarejestrowanych sygnałów pozwoliła mi na analizę modów sercowych i oddechowych. Sprzęganie pomiędzy sygnałami oszacowałem pomiędzy modami sercowymi, oddechowymi i sercowo-oddechowymi sygnału ciśnienia krwi i zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Z przeprowadzonych analiz można wyciągnąć dwa wnioski. Pierwszym z nich jest fakt, że sprzęganie było obserwowane tylko pomiędzy modami sercowymi obu zarejestrowanych

sygnałów dla 10 badanych z 16 ochotników. Dla dwóch ochotników sprzężanie ustawało podczas testu (było widoczne tylko w warunkach kontrolnych) zaś dla pozostałych 4 nie obserwowaliśmy sprzężania podczas całej procedury. Drugim wnioskiem był fakt, że wyniki sprzężania pomiędzy sygnałami BP-SAS podczas dwóch testów były takie same dla poszczególnych ochotników. Otrzymane rezultaty są częściowo zgodne z wynikami naszych wcześniejszych badań [Winklewski i wsp. 2015]. HGT i CT u większości naszych ochotników (66% badanych) nie spowodował zmian sprzężania pomiędzy sygnałami BP i SAS dla częstotliwości serca. Z kolei Winklewski i wsp. [2015] nie obserwował istotnych statystycznie zmian koherencji amplitudy obu sygnałów. Z przeprowadzonych analiz możemy wyciągnąć wniosek, że układ współczulny może stabilizować oscylacje BP i SAS. Jednak z drugiej strony u 25% naszych ochotników nie obserwowaliśmy sprzężania pomiędzy sygnałami BP i SAS na częstotliwości serca. Niestety na podstawie zebranych danych nie jesteśmy w stanie tego wyjaśnić. Dodatkowe badania uwzględniające pacjentów z upośledzonym ośrodkowym i autonomicznym układem nerwowym mogłyby pokazać czy brak sprzężania pomiędzy sygnałami BP i SAS ma znaczenie kliniczne.

Ostatnia praca z cyklu habilitacyjnego [1.4] dotyczyła zbadania dynamicznych zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej dla szerokiego zakresu częstotliwości od 0.005 Hz do 2 Hz. Po raz pierwszy sygnał obrazujący zmiany SAS był analizowany dla niskich częstotliwości. Podczas eksperymentu sygnały BP i SAS były rejestrowane od 36 zdrowych ochotników podczas swobodnego oddychania. Publikacja powstała przy szerokiej współpracy międzynarodowej. Część sygnałów została zarejestrowana na Uniwersytecie w Regina w Kanadzie. Do projektu została zaproszona grupa prof. Anety Stefanovskiej zatrudnionej na Lancaster University w Wielkiej Brytanii. Prof. Stefanovska jest światowym liderem w rozwoju nieliniowych metod analizy sygnałów biomedycznych. Mój pobyt na Uniwersytecie w Lancaster był sfinansowany z grantu wyjazdowego ufundowanego przez Królewskie Towarzystwo Naukowe z Londynu (The Royal Society of London). Najważniejszym wnioskiem płynącym z przeprowadzonych analiz jest fakt znacznych oscylacji sygnału związanego z szerokością przestrzeni podpajęczynówkowej na niskich częstotliwościach. Wniosek był taki sam dla lewej i prawej półkuli mózgu. Dalsze analizy pokazały, że różnice w amplitudzie transformacji falkowej pomiędzy zakresami związanymi z aktywnością serca i płuc oraz aktywnością śródbłonna są istotne statystycznie. Zbliżona częstotliwościowa lokalizacja maksimum analizowanej amplitudy dla sygnałów BP i SAS prowadzi do wniosku, że źródło fizjologicznych oscylacji jest takie samo w przypadku dwóch sygnałów (we wstępie autoreferatu zostało opisane sześć zakresów częstotliwości i odpowiadające im oscylacje fizjologiczne w naczyniach).

Wyniki koherencji fazy oszacowanej dla sygnałów BP i SAS uwidaczniają wysokie piki dla zakresu częstotliwości związanych z aktywnością serca, płuc i mięśni gładkich. Dodatkowa analiza związana z różnicą faz sugeruje, że dla częstotliwości sercowych i oddechowych oba rejestrowane sygnały są

niezależne i oscylacje są generowane głównie przez serce i płuca [Willie i wsp. 2014]. Z kolei, dominujący sygnał SAS dla częstotliwości mięśni gładkich może wskazywać na aktywność naczyniową związaną metabolicznymi potrzebami mózgu [Vermeij i wsp. 2014].

Podczas przeprowadzonych analiz dodatkowo dokonaliśmy podziału naszych ochotników ze względu na płeć i wiek. Koherencja fazy nie wykazała istotnie statystycznych różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami dla wszystkich sześciu zakresów częstotliwości. Z kolei dla dwóch przedziałów wiekowych (powyżej i poniżej 25 lat) zostały zaobserwowane różnice istotne statystycznie w koherencji fazy oszacowanej dla sygnałów BP i SAS. Jest to bardzo interesujący wynik który może sugerować dość wczesne efekty starzenia naczyń mózgowych. Kilkunastu badaczy w swoich publikacjach wskazało, że mikrokążenie w naczyniach mózgowych ulega upośledzeniu wraz z wiekiem [Zhu i wsp. 2015, Lourenzo i wsp. 2015, Vanhoutte i wsp. 2017]. Najbardziej widoczne jest to poprzez zanikające oscylacje na niskich częstotliwościach (0.005-0.145 Hz) [Zhu i wsp. 2015].

Dodatkowo został wprowadzony jeszcze jeden podział pomiędzy naszymi ochotnikami. Na podstawie przeprowadzonej analizy sygnału zmian SAS okazało się, że część ochotników charakteryzowała silna a część słaba korelacja pomiędzy prawą i lewą półkulą mózgu. Po oszacowaniu koherencji fazy pomiędzy sygnałami BP i SAS różnice były istotne statystycznie dla wszystkich sześciu zakresów częstotliwości. Mogło być to spowodowane uaktywnieniem systemu noradrenergicznego w mózgu (w szczególności receptorów α_2 ulokowanych w przedczołowej korze mózgowej) poprzez różne stany umysłu naszych ochotników podczas rejestracji sygnałów. Zatem synchronizacja pomiędzy półkulami mózgu mogła ulec osłabieniu, ponieważ nasi ochotnicy podczas badania mogli zacząć myśleć, planować lub wspominać różne wydarzenia. Ochotnicy byli proszeni przed doświadczeniem, żeby tego nie robić. Jest to jednak parametr niemożliwy do kontrolowania. Dodatkowo większa korelacja pomiędzy półkulami była obserwowana u kobiet niż u mężczyzn. Jest to zgodne z badaniami innych grup [Baron-Cohern i wsp. 2005, Razumnikova i wsp. 2007], w których wykazano, że kobiety mają więcej połączeń pomiędzy półkulami mózgu.

Podsumowanie

Celem badawczym moich publikacji [1.1 – 1.4] było lepsze i głębsze zrozumienie charakteru wzajemnych oddziaływań oscylacji ciśnienia tętniczego i szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Prace stanowią kontynuację badań rozpoczętych przez mnie przy współpracy z dr hab. Pawłem Winklewskim mających na celu opis zmian zależności pomiędzy BP a amplitudą tętnienia naczyń podpajęczynówkowych. Połączenie metody NIR-T/BSS wspólnie z aparatem matematycznym opartym na analizie falkowej może być obiecującym narzędziem w badaniach dotyczących mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do uszkodzeń istoty białej mózgu w różnych schorzeniach o podłożu neurodegeneracyjnym lub

naczyniowym. Obserwowane oscylacje płynu mózgowo-rdzeniowego, którego surogatem są zmiany SAS, mogą pomóc w zrozumieniu pojawiania się fal wewnątrzczaszkowych związanych ze zmianą ciśnienia (fale B). Obserwowane są one po urazach głowy lub u pacjentów z wodogłowie. Przyszłe badania mogą dostarczyć wielu cennych informacji związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi i dysfunkcjami związanymi ze starzeniem się poprzez szukanie związków pomiędzy sygnałami NIR-T/BSS, NIRS i EEG. Otworzy to nowe możliwości i ścieżki w nauce oraz poprawi diagnostykę licznych chorób.

W podsumowaniu sędzę, że przeprowadzone badania są użytecznym opracowaniem autorskim. Zawarte w nich wyniki, oryginalne rozważania oraz rezultaty wskazują na to, że główny cel badawczy został osiągnięty. Wyniki zostały opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu (ang. impact factor) przy wiodącym moim udziale. Ponadto wyniki były wielokrotnie prezentowane na wielu uniwersytetach oraz międzynarodowych konferencjach naukowych. Do współpracy zostali zaangażowani naukowcy z Lancaster University w Wielkiej Brytanii i Regina University w Kanadzie.

Piśmiennictwo:

- 1) G. Schroth, U. Klose, Cerebrospinal fluid flow. I. Physiology of cardiac-related pulsation, 1992a, *Neuroradiology*, 35, 1–9
- 2) G. Schroth, U. Klose, Cerebrospinal fluid flow. II. Physiology of respiration-related pulsations. 1992b, *Neuroradiology*, 35, 10–15
- 3) M. Egnor, L. Zheng, A. Rosiello, F. Gutman, R. Davis, A model of pulsations in communicating hydrocephalus, *Pediatr. Neurosurg.* 36, 281–303
- 4) L. Chen, A. Beckett, A. Verma, D.A. Feinberg, Dynamics of respiratory and cardiac CSF motion revealed with real-time simultaneous multi-slice EPI velocity phase contrast imaging, 2015, *Neuroimage*, 122, 281
- 5) S. Dreha-Kulaczewski, A.A. Joseph, K.D. Merboldt, H.C. Ludwig, J. Gärtner, J. Frahm, Inspiration is the major regulator of human CSF flow, 2015, *J. Neurosci.*, 35, 2485–91
- 6) E.T. Zhang, C.B. Inman, R.O. Weller, Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum, 1990, *J. Anat.*, 170, 111–23
- 7) Stefanovska, M. Bračič, H.D. Kvernmo, Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique, 1999, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46, 1230–1239
- 8) R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, 1980, *Nature* 288, 373–376
- 9) P. Kvandal i wsp., Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin, 2006 *Microvasc. Res.*, 72, 120–7

- 10) Y. Shioyai, A. Stefanovska, P.V.E. McClintock, Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing, 2010, *Phys. Rep.*, 488, 51-110
- 11) N. Lundberg, Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice, 1960, 36, 149, 1-193
- 12) J.M. Whedon, Cerebrospinal fluid stasis and its clinical significance, 2009, *Altern. Ther. Health Med.*, 15, 54-60
- 13) T. Brinker, E. Stopa, J. Morrison, P. Klinge, A new look at cerebrospinal fluid circulation, 2014, *Fluids Barriers CNS*, 10, 11
- 14) M. Ursino, P. Di Giammarco, A mathematical model of the relationship between cerebral blood volume and intracranial pressure changes: the generation of plateau waves, 1991, *Ann Biomed Eng.*, 19, 15-42
- 15) J.L. Venes, B waves — a reflection of cardiorespiratory or cerebral nervous systems rhythm?, 1979, *Childs Brain* 5, 352-60
- 16) G. Tindall, K. Iwata, C. McGraw, R. Vanderveer, Cardiorespiratory changes associated with intracranial pressure waves: Evaluation of these changes in 27 patients with head injuries, 1975, *South Med. J.*, 68, 407-12
- 17) N. Kjaellquist, U. Lundberg, U. Ponten, Respiratory and cardiovascular changes during rapid spontaneous variations of ventricular fluid pressure in patients with intracranial hypertension, 1964, *Acta Neurol. Scand.*, 40, 291-317
- 18) A.F. Frydrychowski, W. Gumiński, M. Rojewski, J. Kaczmarek, W. Juzwa, Technical foundations for noninvasive assessment of changes in the width of the subarachnoid space with near-infrared transillumination-backscattering sounding (NIR-TBSS), 2002, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 49, 887-904
- 19) J. Pluciński, A.F. Frydrychowski, New aspects in assessment of changes in width of subarachnoid space with near-infrared transillumination/backscattering sounding, part 1: Monte Carlo numerical modelling, 2007, *J. Biomed. Opt.*, 12, 044015
- 20) A.F. Frydrychowski, A. Szarmach, B. Czaplewski, P.J. Winklewski, Subarachnoid space: new tricks by an old dog, 2012, *PLoS One*, 7, e37529
- 21) M. Bracic, P. McClintock, A. Stefanovska, Characteristic frequencies of the human blood distribution system, 2000, *AIP Conference Proceedings*, 502, 146-153
- 22) B. Battal, M. Kocaoglu, N. Bulakbasi, G. Husmen, H. Tuba Sanal, C. Tayfun, Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique, 2011, *Br. J. Radiol.*, 84, 758-765
- 23) G.A. Bateman, C.R. Levi, P. Schofield, Y. Wang, E.C. Lovett, The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia, 2008, *Neuroradiology*, 484, 50:491-497

- 24) T.A. Jolly, G.A. Bateman, C.R. Levi, M.W. Parsons, P.T. Michie, F. Karayanidis, Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility, 2013, *Front Hum. Neurosci.*, 7, 782
- 25) C.B. Beggs, C. Magnano, S.J. Shepherd, K. Marr, V. Valnarov, D. Hojnacki, N. Bergsland, P. Belov, S. Grisafi, M.G. Dwyer, E. Carl, B. Weinstock-Guttman, R. Zivadinov, Aqueductal cerebrospinal fluid pulsatility in healthy individuals is affected by impaired cerebral venous outflow, 2014, *JMagn. Reson. Imaging*, 40, 1215–1222
- 26) P.J. Winklewski, A.F. Frydrychowski, Cerebral blood flow, sympathetic nerve activity and stroke risk in obstructive sleep apnoea. Is there a direct link?, 2013, *Blood Press.*, 22, 27-33
- 27) M. Wszędybył-Winklewska, J. Wolf, A. Szarmach, P.J. Winklewski, E. Szurowska, K. Narkiewicz Central sympathetic nervous system reinforcement in obstructive sleep apnoea, *Sleep Med Rev.* 2018, 39, 143-154
- 28) M. Wszędybył-Winklewska, J. Wolf, E. Swierblewska, K. Kunicka, M. Gruszecki, W. Guminski, P.J. Winklewski, A.F. Frydrychowski, L. Bieniaszewski, K. Narkiewicz, Pial artery and subarachnoid width response to apnea in normal humans, 2015, *J. Hypertens.*, 33, 1811-8
- 29) M. Latka, M. Turalska, M. Glaubic-Latka, W. Kołodziej, D. Latka, B.J. West, Phase dynamics in cerebral autoregulation, 2005, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 289, H2272–H2279
- 30) G.E. Foster, A.W. Sheel, The human diving response, its function, and its control, 2005, *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 15, 3–12
- 31) J.F. Paton, P. Boscan, A.E. Pickering, E. Nalivaiko, The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited, 2005, *Brain Res. Rev.*, 49, 555–565
- 32) Y.C. Tzeng, B.A. MacRae, P.N. Ainslie, G.S. Chan, Fundamental relationships between blood pressure and cerebral blood flow in humans, 2014, *J. Appl. Physiol.*, 117, 1037–1048
- 33) P.M. Macey, P. Wu, R. Kumar, J.A. Ogren, H.L. Richardson, M.A. Woo, R.M. Harper, Differential responses of the insular cortex gyri to autonomic challenges, 2012, *Auton. Neurosci.*, 168, 72–81
- 34) H.B. Vaegter, G. Handberg, T. Graven–Nielsen, Similarities between exercise–induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans, 2014, *Pain*, 155, 158–167
- 35) I. Coppieters, R. De Pauw, K. Caeyenberghs, D. Lenoir, K. DeBlaere, E. Genbrugge, M. Meeus, B. Cagnie, Differences in white matter structure and cortical thickness between patients with traumatic and idiopathic chronic neck pain: Associations with cognition and pain modulation?, 2018, *Hum. Brain Mapp*, 39, 1721–1742
- 36) J.H. Bishop, M. Shpaner, A. Kubicki, S. Clements, R. Watts, M.R. Naylor, Structural network differences in chronic musculoskeletal pain: beyond fractional anisotropy, 2017 *NeuroImage*, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.021>

- 37) C.B. Beggs, C. Magnano, S.J. Shepherd, P. Belov, D.P. Ramasamy, J. Hagemeyer, R. Zivadinov, Dirty appearing white matter in the brain is associated with altered cerebrospinal fluid pulsatility and hypertension in individuals without neurologic disease, 2016, *J. Neuroimaging*, 26, 136–143
- 38) J. Jamšek, A. Stefanovska, P.V.E. McClintock, Nonlinear cardio–respiratory interactions revealed by time–phase bispectral analysis, 2004, *Phys. Med. Biol.*, 49, 4407
- 39) P. Clemson, G. Lancaster, A. Stefanovska, Reconstructing time–dependent dynamics, 2016, *Proc. IEEE*, 104, 223–241
- 40) P.J. Winklewski, Y. Tkachenko, K. Mazur, J. Kot, M. Gruszecki, W. Guminski, K. Czuszyński, J. Wtorek, A.F. Frydrychowski, Sympathetic activation does not affect the cardiac and respiratory contribution to the relationship between blood pressure and pial artery pulsation oscillations in healthy subjects, 2015, *PLoS ONE*, 10:e0135751
- 41) C.K. Willie, Y.C. Tzeng, J.A. Fisher, P.N. Ainslie, Integrative regulation of human brain blood flow, 2014, *J. Physiol.*, 592, 841–59
- 42) A. Vermeij, A.S. Meel-van den Abeelen, R.P. Kessels, A.H. van Beek, J.A. Claassen, Very-low-frequency oscillations of cerebral hemodynamics and blood pressure are affected by aging and cognitive load, 2014, *Neuroimage*, 85, 608–15
- 43) D.C. Zhu, T. Tarumi, M.A. Khan, R. Zhang, Vascular coupling in resting-state fMRI: evidence from multiple modalities, 2015, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 35, 1910–20
- 44) C.F. Lourenço, A. Ledo, C. Dias, R.M. Barbosa, J. Laranjinha, Neurovascular and neurometabolic derailment in aging and Alzheimer’s disease, 2015, *Front. Aging Neurosci.*, 7, 103
- 45) P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E.H. Tang, Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update, 2017, *Acta Physiol.*, 219, 22–96
- 46) Baron-Cohen, S., Knickmeyer, R. C. & Belmonte, M. K. Sex differences in the brain: implications for explaining autism, 2005, *Science* 310, 819–23
- 47) O.M. Razumnikova, N.V. Volf, Gender differences in interhemisphere interactions during distributed and directed attention, 2007, *Neurosci. Behav. Physiol.*, 37, 429–34

3. Inne osiągnięcia naukowe

Badania dotyczące rozchodzenia się fal magneto hydrodynamicznych w koronie słonecznej

Podczas studiów magisterskich i doktoranckich na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie oraz dwuletniego stażu na Uniwersytecie Warwick (post-doc) w Wielkiej Brytanii moje badania naukowe dotyczyły fizyki Słońca. W szczególności byłem zainteresowany badaniami najbardziej zewnętrznej części atmosfery Słońca – korony słonecznej, która składa się z zjonizowanej, gorącej i

wypełnionej polem magnetycznym plazmy. Pod koniec XX wieku heliofizycy zaobserwowali fale magneto hydrodynamiczne (MHD) rozchodzące się w koronie słonecznej. Wysunięto hipotezę, że są one odpowiedzialne za ogrzewanie korony słonecznej oraz przyspieszanie wiatru słonecznego. Ponadto, propagujące fale niosą informacje o ośrodku, w którym się rozchodzą. Dzięki temu możemy uzyskać informacje o parametrach plazmy znajdującej się w koronie słonecznej (np. wielkość indukcji pola magnetycznego). Opisane podejście można porównać do sejsmologii, w której wykorzystuje się fale do badania wnętrza Ziemi lub heliosejsmologii, gdzie dzięki falom można poznać wnętrze Słońca. Łącząc fakty obserwacyjne wraz z teorią fal magneto hydrodynamicznych heliofizycy rozwinęli nową gałąź heliofizyki – sejsmologię koronalną.

Podczas prowadzonych przeze mnie badań naukowych swoją uwagę skoncentrowałem na oddziaływaniu fal MHD z pętlami korony słonecznej. Celem prowadzonych badań była próba zrozumienia zjawisk powodujących grzanie korony słonecznej, uwalniania energii podczas słonecznych rozbłysków oraz ogólnych informacji dotyczących fizyki plazmy. Do zrealizowania tego celu wykorzystałem symulacje numeryczne, które stanowią bardzo ważny element uzupełniający obserwacje. Rezultatem mojej pracy był cykl publikacji poświęconych falom MHD rozchodzącym się w najbardziej zewnętrznej części atmosfery Słońca. Publikacje powstały przy szerokiej współpracy z naukowcami z: Warwick University, NASA Goddard Space Flight Center, Max Planck Institute, St. Andrews University, Stanford University i Catholic University Leuven. Poniżej przedstawiłem listę moich publikacji dotyczących heliofizyki:

1. **M. Gruszecki**, V.M. Nakariakov, T. Van Doorselaere, [Intensity variations associated with fast sausage modes](#), 2012, **Astron. Astrophys.**, 543, A12, (IF: 5.084, MNiSW: 35)
2. **M. Gruszecki**, V.M. Nakariakov, [Slow magnetacoustic waves in magnetic arcades](#), 2011c, **Astron. Astrophys.**, 536, A68, (IF = 4.587, MNiSW: 35)
3. **M. Gruszecki**, K. Murawski, A.G. Kosovichev, K.V. Parchevsky, T. Zaqarashvili, [Numerical simulations of impulsively excited acoustic-gravity waves in a stellar atmosphere](#), 2011b, **Acta Phys. Polon. B**, 42, 1333, (IF = 0.901, MNiSW: 20)
4. **M. Gruszecki**, S. Vasheghani Farahani, V.M. Nakariakov, T.D. Arber, [Magnetoacoustic shock formation near a magnetic null point](#), 2011a, **Astron. Astrophys.**, 531, A63, (IF = 4.587, MNiSW: 35)
5. **M. Gruszecki**, V.M. Nakariakov, T. Van Doorselaere, T.D. Arber, [The phenomenon of Alfvénic vortex shedding](#), 2010, **Physic. Rev. Let.**, 105, 055004, (IF = 7.621, MNiSW: 45)
6. **M. Gruszecki**, K. Murawski, S. Fromang, R. Teyssier, [Vertical oscillations of a curved coronal slab in an inhomogeneous plasma](#), 2009, **Acta Phys. Polon. B**, 40, 367, (IF = 0.648, MNiSW: 20)

7. **M. Gruszecki**, K. Murawski, L. Ofman, [Standing fast magnetosonic kink waves of a solar coronal slab with aligned flow](#), 2008, **Astron. Astrophys.**, 488, 757, (IF = 4.153, MNiSW: 30)
8. **M. Gruszecki**, K. Murawski, [Vertical oscillations of an arcade loop in a gravitationally stratified solar corona](#), 2008, **Astron. Astrophys.**, 487, 717, (IF = 4.153, MNiSW: 30)
9. **M. Gruszecki**, K. Murawski, J. McLaughlin, [Influence of a dense photospheric-like layer on vertical oscillations of a curved coronal slab](#), 2008, **Astron. Astrophys.**, 489, 413, (IF = 4.153, MNiSW: 30)
10. **M. Gruszecki**, K. Murawski, S. Solanki, L. Ofman, [Attenuation of Alfvén waves in straight and curved coronal slabs](#), 2007, **Astron. Astrophys.**, 469, 1117, (IF = 4.259, MNiSW: 30)
11. **M. Gruszecki**, K. Murawski, M. Selwa, L. Ofman, [Numerical simulations of vertical oscillations of a multi-stranded coronal loop](#), 2006, **Astron. Astrophys.**, 461, 1133, (IF = 3.971, MNiSW: 30)

Badania dotyczące poznania mechanizmu toksyczności przeciwgrzybiczego antybiotyku amfoterycyny B (AmB)

Po ukończeniu stażu podoktorskiego (post-doc) na Uniwersytecie Warwick w Wielkiej Brytanii swoje zainteresowania naukowe skierowałem w stronę molekularnych symulacji numerycznych. Zainteresował mnie temat grzybic układowych, które są poważnym problemem w medycynie, szczególnie wśród pacjentów o obniżonej odporności. Jednym z powodów tych problemów jest niedostatek skutecznych leków. Amfoterycyna B (AmB), antybiotyk z klasy makrolidów polienowych stosowany już od ponad 50 lat, spełnia wiele wymogów stawianych dobremu leкови przeciwgrzybiczemu. Niestety, nie jest najlepszym lekiem gdyż charakteryzuje się wysoką toksycznością. Pomimo licznych badań prowadzonych w tym celu, molekularne podstawy aktywności AmB są wciąż niejasne. Na poziomie komórkowym zostało dowiedzione, że AmB zwiększa przepuszczalność błony komórkowej, najprawdopodobniej poprzez asocjację w kanały transbłonowe. Wiadomo również, że obecność steroli w błonie komórkowej jest niezbędna dla działania antybiotyku. Selektywna toksyczność AmB wynika natomiast z faktu, że jest ona bardziej aktywna w błonach grzybowych zawierających ergosterol niż w błonach ludzkich z cholesterolem. Zgodnie z najnowszymi, wstępnymi eksperymentami monomery AmB asocjują do struktur dimerycznych które z kolei łączą się tworząc formy tetrameryczne i struktury wyższych rzędów (Waśko et al. 2012, Starzyk et al. 2014). Powierzchnia błon lipidowych stanowi platformę katalityczną formowania tetramerów, które wbudowując się do wnętrza membrany funkcjonują jako kanały jonowe zaburzające równowagę elektrofizjologiczną komórek. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za silną toksyczność antybiotyku dla pacjentów. Podczas prowadzonych badań starłem się znaleźć odpowiedzi na poniższe, wciąż aktualne problemy:

- ✓ Jakie determinanty strukturalne AmB oraz typy oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialne są za asocjację dimerów antybiotyku do struktur tetramerycznych?
- ✓ Jaka jest kinetyka formowania tetramerów w środowisku wodnym oraz w środowisku membran lipidowych?

Symulacje molekularne były wykonane przy pomocy równoległego kodu numerycznego NAMD. Zastosowanie podejścia numerycznego pozwoliło na precyzyjny wgląd w molekularną naturę wielu zjawisk mogących leżeć u podstaw aktywności AmB. Przez wzgląd na przybliżony charakter metod obliczeniowych, wszędzie gdzie było to możliwe, wyniki numeryczne były skonfrontowane z danymi literaturowymi oraz danymi doświadczalnymi przygotowanymi przez grupę eksperymentatorów z Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie. Rezultatem mojej pracy były dwie poniższe publikacje dotyczące aktywności biologicznej dimerów i tetramerów AmB w środowisku wodnym.

1. J. Starzyk, **M. Gruszecki**, K. Tutaj, R. Luchowski, R. Szlajak, P. Wasko, W. Grudzinski, J. Czub, W. Gruszecki, [Self-association of Amphotericin B: Spontaneous Formation of Molecular Structures Responsible for the Toxic Side Effects of the Antibiotic](#), **The Journal of Physical Chemistry B**, 2014, 118 (48), 13821, (IF = 3.377, MNiSW: 30)
2. J. Zielińska, M. Wieczór, T. Bączek, **M. Gruszecki**, J. Czub, [Thermodynamics and kinetics of amphotericin B self-association in aqueous solution characterized in molecular detail](#), **Scientific Reports**, 6, 1-11 (IF: 4.122, MNiSW: 40)

3.1 Realizowane projekty badawcze

- ✓ Wykonawca grantu ufundowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego - „Fale i oscylacje w pętlach magnetycznych korony słonecznej” (2007 - 2010).
- ✓ Stypendysta (ang. Grant Holder) międzynarodowego grantu Newtona ufundowanego przez Królewskie Towarzystwo Naukowe w Londynie - „Magnetohydrodynamic Wave Diagnostics of Space Plasmas” (2009 - 2011)
- ✓ Grant wyjazdowy (okres: 01/06/2015 – 31/05/2016) ufundowany przez Królewskie Towarzystwo Naukowe w Londynie - „Relationship between blood pressure and pial artery pulsation oscillations in human”. Współpraca z grupą prof. Anety Stefanovskiej zatrudnioną w Lancaster University. Byłem główny wykonawcą i kierownikiem grantu.
- ✓ Grant wyjazdowy (okres: 01/06/2016 – 31/05/2017) ufundowany przez Królewskie Towarzystwo Naukowe w Londynie - „Relationship between blood pressure (BP), cerebral blood flow velocity (CBFV), subarachnoid space width (SAS) and intracranial pressure (ICP) in human”. Współpraca z grupą prof. Anety Stefanovskiej zatrudnioną w Lancaster University. Byłem główny wykonawcą i kierownikiem grantu.

- ✓ Grant wyjazdowy zdobyty w ramach funduszu współpracy Polsko-Norweskiej, ufundowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. W ramach realizacji zadania odbyłem wizytę naukową w Oslo University Hospital.
- ✓ Grant Miniatura 2 ufundowany przez Narodowe Centrum Nauki – „Wpływ hipoksji na wybrane parametry fizjologii mózgu i układu sercowo-naczyniowego”. Główny wykonawca i kierownik grantu.

3.2 Lista wizyt badawczych

| | |
|---------|--|
| 09/2018 | Tygodniowy staż w ramach programu Erasmus (wymiana personelu) na University of Algarve, Faro , Portugalia |
| 01/2018 | Dwutygodniowy staż na Uniwersytecie Św. Cyryla i Metodego, Skopje , Macedonia |
| 09/2017 | Wizyta w ramach Funduszu Współpracy Dwustronnej Programu Polsko-Norweskiej Współpracy Badawczej w Oslo University Hospital, Oslo , Norwegia |
| 06/2017 | Tygodniowy staż w ramach programu Erasmus (wymiana personelu) na Polytechnic Institute of Porto, Porto , Portugalia |
| 06/2017 | Dwutygodniowy staż na Uniwersytecie w Lancaster, Lancaster , Wielka Brytania |
| 01/2017 | Miesięczny staż na Uniwersytecie w Lancaster, Lancaster , Wielka Brytania |
| 06/2016 | Dwutygodniowy staż na Uniwersytecie w Lancaster, Lancaster , Wielka Brytania |
| 11/2015 | Dwutygodniowy staż na Uniwersytecie w Lancaster, Lancaster , Wielka Brytania |
| 05/2008 | Miesięczny staż na Uniwersytecie Stanford, Palo Alto , USA |
| 04/2008 | Dwutygodniowy staż, CEA Saclay, Paryż , Francja |
| 03/2007 | Dwutygodniowy staż na Uniwersytecie Warwick, Coventry , Wielka Brytania |
| 03/2007 | Dwutygodniowy staż na Uniwersytecie St. Andrews , Wielka Brytania |
| 11/2006 | Dwutygodniowy staż w Instytucie Maxa-Plancka, Katlenburg-Lindau , Niemcy |

3.3 Wystąpienie konferencyjne i seminaryjne

| | |
|---------|--|
| 09/2018 | Wygłoszenie wykładów dla studentów University of Algarve pt. „Analysing of Biomedical Signals”, Faro , Portugalia |
| 09/2018 | Wygłoszenie referatu “Human subarachnoid space width oscillations in resting state” – na konferencji European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO2018): Biological Oscillations, Wiedeń , Austria |
| 07/2017 | Plakat - “Human subarachnoid space width oscillations in resting state” – na konferencji 38th IUPS World Congress: Rhythms of Life, Rio de Janeiro , Brazylia |
| 06/2017 | Wygłoszenie wykładów dla studentów Polytechnic Institute of Porto pt. „Analysing of Biomedical Signals”, Porto , Portugalia |

- 06/2016 Plakat - „Effect of acute hypoxia on the relationship between blood pressure and the subarachnoid width oscillations at the human cardiac frequency” – na konferencji 16th International Symposium on Intracranial Pressure & Neuromonitoring, **Cambridge**, USA
- 04/2016 Plakat - “Sympathetic nervous system does not influence the cardiac contribution to the relationship between blood pressure and pial artery pulsation oscillations in healthy volunteers” - na konferencji European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO2016): Biological Oscillations, **Lancaster**, Wielka Brytania
- 02/2015 Seminarium na Politechnice Gdańskiej, **Gdańsk**, Polska
- 11/2014 Seminarium w Centrum Badań Kosmicznych w **Warszawie**, Polska
- 01/2014 Seminarium na Politechnice Gdańskiej, **Gdańsk**, Polska
- 11/2013 Seminarium na Uniwersytecie Gdańskim, **Gdańsk**, Polska
- 04/2012 Seminarium na Uniwersytecie Marii Curie Skłodowskiej, **Lublin**, Polska
- 09/2011 Wygłoszenie referatu na międzynarodowej konferencji poświęconej falom MHD, **Rhodos**, Grecja
- 04/2011 Wygłoszenie referatu na międzynarodowej konferencji poświęconej falom MHD, **Llandudno**, Wielka Brytania
- 11/2010 Seminarium na Uniwersytecie Marii Curie Skłodowskiej, **Lublin**, Polska
- 11/2010 Wygłoszenie referatu na warsztatach związanych z rekoneksją pola magnetycznego oraz falami MHD na Uniwersytecie Warwick, **Coventry**, Wielka Brytania
- 07/2010 Wygłoszenie referatu na międzynarodowym spotkaniu związanym z falami MHD, **St. Andrews**, Wielka Brytania
- 02/2010 Plakat na warsztatach związanych z falami oraz niestabilnościami w plazmie, **Londyn**, Wielka Brytania
- 02/2010 Plakat na warsztatach zorganizowanym przez Royal Society, **Londyn**, Wielka Brytania
- 07/2010 Wygłoszenie referatu na międzynarodowym spotkaniu związanym z falami MHD w **Leuven**, Belgia
- 05/2008 Seminarium na Uniwersytecie Stanford, **Palo Alto**, USA
- 12/2007 Seminarium w Centrum Badań Kosmicznych, **Warszawa**, Polska
- 06/2007 Wygłoszenie referatu na międzynarodowych warsztatach poświęconych astrofizyce i badaniom przestrzeni kosmicznej, **Serock**, Polska
- 03/2007 Seminarium na Uniwersytecie Warwick, **Coventry**, Wielka Brytania
- 03/2007 Seminarium na Uniwersytecie **St. Andrews**, Wielka Brytania
- 11/2006 Seminarium w Instytucie Maxa-Plancka, **Katlenburg-Lindau**, Niemcy

3.4 Organizacja konferencji

11/2010 Współorganizacja warsztatów związanych z rekoneksją pola magnetycznego oraz falami MHD na Uniwersytecie Warwick, **Coventry**, Wielka Brytania

3.5 Działalność dydaktyczna

Promotor pomocniczy pracy doktorskiej mgr Magdaleny Nuckowskiej z tytułem: „Wpływ częstości oddychania na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u ludzi” realizowanym na Wydziale Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy był dr hab. Paweł Winklewski.

Podczas studiów doktoranckich na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej i pracy na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym prowadziłem i prowadzę szereg zajęć dla studentów: chemii, informatyki, fizyki, elektroradiologii, pielęgniarstwa, ratownictwa medycznego, zdrowia środowiskowego i publicznego. Zajęcia dotyczyły i dotyczą: podstaw fizyki, podstaw programowania, biostatystyki, technologii informacyjnej i podstaw modelowania.

3.6 Popularyzacja nauki

Wygłosiłem pięć wykładów dla uczniów szkół średnich mających na celu popularyzację astrofizyki.

05/2009 Wykład dla uczniów Zespołu Szkół nr 1 w Lublinie
04/2008 Wykład dla uczniów LO im. A. Mickiewicza w Białej Podlaskiej
04/2008 Wykład dla uczniów LO im. J.I. Kraszewskiego w Białej Podlaskiej
04/2008 Wykład dla uczniów LO im. E. Plater w Białej Podlaskiej
05/2007 Wykład dla uczniów LO im. Unii Lubelskiej w Lublinie

Podczas wykładów uczniom zostały rozdane plakaty, pocztówki, długopisy i inne materiały pochodzące z agencji kosmicznej NASA.

3.7 Współpraca naukowa

Podczas badań naukowych współpracowałem z wieloma naukowcami. W przypadku badań fal magnetohydrodynamicznych byli to:

- ✓ prof. K. Murawski – Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej
- ✓ prof. V. Nakariakov – University of Warwick
- ✓ prof. L. Ofman – Catholic University of America
- ✓ prof. Tony Arber - University of Warwick
- ✓ prof. Sami Solanki – Max Plank Institute

- ✓ prof. A. Kosovichew – Stanford University
- ✓ dr M. Selwa – Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej
- ✓ dr T. Van Doorselaere – Catholic University Leuven
- ✓ dr J. McLaughlin – University of St. Andrews
- ✓ dr K. Parchevsky – Stanford University

W przypadku badań związanych z Amfoterycyną B:

- ✓ dr hab. J. Czubem - Politechnika Gdańska
- ✓ grupa prof. W. Gruszeckiego - Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej
- ✓ prof. T. Bączkiem - Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Obecnie ściśle współpracuje z:

- ✓ dr hab. P. Winklewskim - Gdański Uniwersytet Medyczny
- ✓ grupa prof. A. Stefanovskiej - Lancaster University
- ✓ prof. P. Neary – University of Regina

3.8 Podsumowanie dorobku publikacyjnego

Całkowity sumaryczny **impact factor** opublikowanych prac wyliczony na podstawie współczynników czasopism na rok publikacji wyniósł: **79.44** (przed doktoratem **21.34 IF**, po doktoracie **58.1 IF**). Całkowity **impact factor** 4 prac składający się na osiągnięcie habilitacyjne: **9.94**.

Całkowita liczba cytowań – 187

Całkowita liczba cytowań bez autocytowań – 172

Index Hirscha – 9

Wszystkie dane pochodzą z Web of Science.

3.9 Nagrody i wyróżnienia

2007 - Stypendium naukowe przyznane przez rektora UMCS za bardzo dobre wyniki naukowe.

2009 - Grant ufundowany przez Królewskie Towarzystwo Naukowe w Londynie.

2016 - Nagroda Naukowa Zespołowa I-go stopnia - "Za badania nad zaburzeniami hemostazy wewnętrzzaskowej" przyznana przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

2017 - Nagroda Naukowa Zespołowa I-go stopnia - "Za tworzenie nowych rozwiązań analitycznych wspierających ocenę właściwości fizykochemicznych związków biologicznie czynnych" przyznana przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

2018 - Nagroda Naukowa Zespołowa I-go stopnia - "Patofizjologia oddziaływań serca i mózgu w zespole bezdechu sennego" przyznana przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Alana Guszczak