

Katarzyna Buszko

Autoreferat

Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i
Informatyki Medycznej

Zakład Teorii Układów Biomedycznych

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Spis treści

1. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	3
2. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
3. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)	4
3.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	4
3.2 Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej	4
3.3 Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.	6
3.3.1 Wprowadzenie	6
3.3.2 Cel naukowo - badawczy	15
3.3.3 Omówienie wyników badań	15
3.3.4 Podsumowanie	20
4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	25
4.1 Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora nauk fizycznych	25
4.2 Osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia doktora nauk fizycznych, inne niż stanowiące podstawę cyklu prac do wniosku habilitacyjnego	25
4.3 Lista publikacji poza publikacjami stanowiącymi cykl	30
4.3.1 Przed uzyskaniem stopnia doktora	30
4.3.2 Po uzyskaniu stopnia doktora:	30
4.4 Planowane badania i badania w trakcie realizacji	36
4.5 Aktywny udział w konferencjach (referaty i sesje plakatowe)	37
4.6 Referaty wygłoszone na seminariach	40
4.7 Udział w warsztatach i szkoleniach	41
4.8 Granty badawcze	41
4.9 Współpraca naukowa	42
4.9.1 Współpraca z jednostkami Collegium Medicum	42
4.9.2 Współpraca z krajowymi ośrodkami naukowo-badawczymi	42
4.9.3 Współpraca z zagranicznymi ośrodkami naukowo-badawczymi	42
4.10 Udzielone recenzje	42
4.11 Nagrody i wyróżnienia	43
5. Podsumowanie bibliometryczne	44

1. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- **30.07.1998** – tytuł zawodowy licencjata w zakresie: fizyka i zastosowania komputerów specjalność – fizyka teoretyczna, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Fizyki i Astronomii.
Tytuł pracy licencjackiej: „Efekty nierezonansowe w układzie dwupoziomowym”.
Promotor: prof. dr hab. Andrzej Raczyński
- **12.06.2000** – tytuł zawodowy magistra fizyki, specjalność fizyka teoretyczna, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Fizyki i Astronomii.
Tytuł pracy magisterskiej: „Modelowe badanie jonizacji powyżej progu złożonymi impulsami laserowymi”.
Promotor: prof. dr hab. Andrzej Raczyński
- **21.06.2006** – stopień naukowy doktora nauk fizycznych w zakresie fizyki, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej.
Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Stefański
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Badanie nieasymptotycznych zachowań chaotycznych nieliniowych układów dynamicznych”
Recenzenci:
prof. dr hab. Marek Kuś (Centrum Fizyki Teoretycznej Polskiej Akademii Nauk)
dr hab. Piotr Pełowski (Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej)

2. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- **01.10.2000** – zatrudnienie na stanowisku asystenta: Zakład Teorii Układów Biomedycznych, Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszcz
- **01.02.2011** – zatrudnienie na stanowisku adiunkta: Zakład Teorii Układów Biomedycznych, Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
- **01.12.2017** - powołanie do pełnienia obowiązków kierownika Katedry Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej i Zakładu Teorii Układów Biomedycznych.

3. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

3.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Entropia wybranych parametrów hemodynamicznych w diagnostyce omdleń wazowagalnych

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem 5 prac opublikowanych w latach 2017-2019 w czasopismach znajdujących się w bazach: Journal Citation reports (JCR), Web of Science i Scopus. W wymienionych pracach jestem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor cyklu prac wynosi **IF=14.431**. Łączna punktacja MNiSW wymienionych prac wynosi **165**.

Cztery prace z cyklu powstały przy współpracy z I Kliniką i Katedrą Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jedna praca powstała przy współpracy z Katedrą Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Wydziału Nauk o Zdrowiu, CM w Bydgoszczy i Institute for Ageing and Health, The Medical School, Newcastle University, United Kingdom.

3.2. Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej

H1: Katarzyna Buszko, Agnieszka Piątkowska, Edward Koźluk, Grzegorz Opolski,
“Entropy in investigation of vasovagal syndrome in passive head up tilt test”,
Entropy 2017, 19, 236, 1-15.

IF=2.3, Punktacja MNiSW=30.000

Autor korespondencyjny: **Katarzyna Buszko**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu sygnałów do analizy, dobraniu narzędzi do analizy danych, analizie danych, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu literatury, napisaniu pracy i zredagowaniu jej ostatecznej wersji zgodnie z wymogami czasopisma. Udział procentowy szacuję na 80%

H2: Katarzyna Buszko, Agnieszka Piątkowska, Edward Koźluk, Tomasz Fabiszak, Grzegorz Opolski.

„The complexity of hemodynamic response to the tilt test with and without nitroglycerine provocation in patients with vasovagal syncope”,
Scientific Reports 2018, 8, 14554, 1-15.

IF=4.122, Punktacja MNiSW=40.000

Autor korespondencyjny: **Katarzyna Buszko**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu sygnałów do analizy, dobraniu narzędzi do analizy danych, analizie danych, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu literatury, napisaniu pracy i zredagowaniu jej ostatecznej wersji zgodnie z wymogami czasopisma. Udział procentowy szacuję na 80%

H3. Katarzyna Buszko, Agnieszka Piątkowska, Edward Koźluk, Tomasz Fabiszak, Grzegorz Opolski.

„Entropy measures in analysis of head up tilt test outcome for diagnosis vasovagal syncope”,
Entropy, 2018, 20, 976,1-18.

IF=2.305, Punktacja MNiSW=30.000

Autor korespondencyjny: **Katarzyna Buszko**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu sygnałów do analizy, dobraniu narzędzi do analizy danych, analizie danych, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu literatury, napisaniu pracy i zredagowaniu jej ostatecznej wersji zgodnie z wymogami czasopisma. Udział procentowy szacuję na 80%.

H4. Katarzyna Buszko, Sławomir Kujawski, Julia L. Newton, Paweł Zalewski, „Response to the Head-Up Tilt Test in patients with syncope as a predictor of the test outcome: A meta-analysis approach”,

Frontiers in Physiology. 2019, 10:184.

IF: 3.394, Punktacja MNiSW=35.000

Autor korespondencyjny: **Katarzyna Buszko**

Mój wkład w powstanie pracy polegał udziale w przeglądzie baz i ostatecznej kwalifikacji artykułów do analizy, doborze narzędzi do analizy, przeprowadzeniu analizy, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu literatury, napisaniu pracy i zredagowaniu jej ostatecznej wersji zgodnie z wymogami czasopisma. Udział procentowy szacuję na 80%

H5. Katarzyna Buszko, Agnieszka Piątkowska, Edward Koźluk, Tomasz Fabiszak, Grzegorz Opolski.

„Transfer information assessment in diagnosis of vasovagal syncope using Transfer Entropy”,
Entropy, 2019, 21, 347

IF=2.305, Punktacja MNiSW=30.000

Autor korespondencyjny: **Katarzyna Buszko**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu sygnałów do analizy, dobraniu narzędzi do analizy danych, analizie danych, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu literatury, napisaniu pracy i zredagowaniu jej ostatecznej wersji zgodnie z wymogami czasopisma. Udział procentowy szacuję na 80%

3.3. Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

3.3.1. Wprowadzenie

Omdlenie definiowane jest jako krótkotrwała odwracalna utrata przytomności, na skutek której często następuje upadek. Bezpośrednią przyczyną utraty przytomności jest krótkotrwała, odwracalna globalna hipoperfuzja mózgu (1). W diagnostyce omdleń rozróżnia się trzy podstawowe typy omdleń: kardiogenne, ortostatyczne (spowodowane hipotensją ortostatyczną) i neuro-kardiogenne (1). Omdlenia na tle kardiogenym związane są z zaburzeniami rytmu serca (bradyarytmia, tachyarytmia) oraz z chorobami serca na przykład stenozą aortalną, ostrym zespołem wieńcowym, chorobami osierdzia, anomaliami tętnic wieńcowych i innymi. Przy tego typu omdleniach konieczna jest szybka diagnostyka i natychmiastowe leczenie, gdyż ich przyczyna może wiązać się z bezpośrednim zagrożeniem życia. Omdlenie ortostatyczne związane z hipotensją ortostatyczną (HO) występuje na skutek pierwotnej lub wtórnej niewydolności autonomicznego układu nerwowego, odwodnienia (na skutek krwawienia, wymiotów, biegunki) lub przyjmowania leków z grupy leków naczyniorozkurczowych prowadzących do obniżenia ciśnienia, czy leków przeciwdepresyjnych. Trzecie z wymienionych typów omdleń, omdlenie neuro-kardiogenne, jest najczęściej występującym omdleniem. W zależności od bodźca wywołującego ten typ omdleń, są one klasyfikowane na różne podtypy: wazowagalne, sytuacyjne, zespół zatoki szyjnej i nieklasyczne. Omdlenia sytuacyjne mogą być wywołane przez kaszel, kichanie, oddawanie moczu, stymulację żołądkowo-jelitową, wysiłek fizyczny i inne (1). Omdlenia nieklasyczne to omdlenia z nietypowym obrazem klinicznym często bez objawów prodromalnych i z niejasnymi czynnikami wywołującymi. Omdlenia wazowagalne analizowane są w omawianym cyklu prac. Omdlenie wazowagalne może wystąpić na skutek długotrwałego przebywania w pozycji stojącej, w szczególności w małych, dusznych pomieszczeniach (ortostatyczne VVS). Ten typ omdlenia może też wywołać silny stres, strach, ból i sytuacje związane z dużymi emocjami. Niektórzy pacjenci doznają omdlenia na widok krwi lub przy jej pobieraniu. Omdlenie często przebiega z szeregiem objawów zwiastujących, takich jak: nagle silne osłabienie, ból i zawroty głowy, nudności, nadmierne pocenie się, kołatanie serca i inne. Na uwagę zasługuje fakt, że przebieg omdlenia jak i zespół objawów przepowiadających znacznie różni się w zależności od wieku pacjentów (2)-(4).

Patomechanizm omdleń wazowagalnych nie jest dokładnie poznany. Zasadniczo w literaturze wskazuje się dwa główne mechanizmy powstawania tego stanu. Pierwszy z nich wiąże hipotensję ortostatyczną z niedostatecznym skurczem naczyń pod wpływem stymulacji współczulnej, drugi natomiast wiąże występowanie omdlenia z przewagą przywspółczulną manifestującą się dominującą bradykardią lub asystolią (1), (5), (6). W literaturze wymienia się kilka teorii, w których podjęto próby wyjaśnienia patomechanizmu VVS. Większość badaczy jest zgodna w opisie eferentnego ramienia odruchu wazowagalnego, uznając że do omdlenia dochodzi na skutek pobudzenia nerwu błędnego i zahamowania układu współczulnego. Nie ma jednak jednoznacznej

zgodności w kwestii tego, jakie czynniki wyzwalają omdlenie i w jaki sposób uruchamiana jest reakcja centralnego układu nerwowego. W niektórych teoriach uważa się, że za występowanie reakcji wazowagalnej odpowiedzialna jest dysfunkcja baroreceptorów tętniczych lub baroreceptorów z obszaru sercowo-naczyniowego. Inne teorie wiążą tą reakcję ze zmniejszoną objętością krążącej krwi, a jeszcze inne z nieprawidłowym przepływem krwi przez mózg. Opis mechanizmu wazowagalnego próbowano wiązać z zaburzeniem oddychania, a także z podwyższonym poziomem adrenaliny lub serotoniny (1), (5) - (7). Należy jednak podkreślić, że omdlenie wazowagalne nie jest efektem chorób ani układu nerwowego ani układu krążenia. Traktowane jest jako nadwrażliwość na prowokację neurokardiogenną. Przez pacjentów jest jednak odczuwane jako dolegliwość utrudniająca normalne funkcjonowanie. Poważny problem zdrowotny stanowią także urazy związane z upadkami na skutek omdlenia.

Szacuje się, że w Europie omdlenia stanowią około 1% wszystkich interwencji pogotowia, a około 50% z nich kończy się hospitalizacją pacjenta (8), (9). Blisko połowa populacji doznaje omdlenia przynajmniej raz w życiu. Wśród tych osób około 47% stanowią kobiety a 31% mężczyźni w wieku 30 - 40 lat. Pozostałe około 23% stanowią osoby powyżej 65 roku życia (8), (9). Powyższe statystyki wskazują na to, że poszukiwanie przyjaznych pacjentowi metod diagnozowania omdleń, narzędzi pozwalających na przewidywanie ich wystąpienia oraz wyjaśnienie patomechanizmu ich występowania jest ważnym zagadnieniem we współczesnej medycynie.

Diagnostyka pacjenta z nawracającymi omdleniami rozpoczyna się zebraniem szczegółowego wywiadu dotyczącego występowania wcześniejszych epizodów omdleniowych i ich przebiegu. Wykonuje się podstawowe badania: pomiar ciśnienia (pozycja leżąca i stojąca), EKG, badania krwi. W przypadku podejrzenia omdlenia spowodowanego OH lub omdlenia odruchowego wykonuje się test pochyleniowy (*Head Up Tilt Test-HUTT*).

Test pochyleniowy został wprowadzony do diagnostyki omdleń w 1986 roku przez Kenny i współpracowników (10). Uważa się, że reakcja organizmu człowieka na omdlenie wywołane podczas testu jest taka, jak ta wyzwalana podczas długotrwałego przebywania w pozycji stojącej w warunkach naturalnych. W początkowej fazie testu pacjent przebywa w pozycji leżącej, a następnie następuje faza pionizacji. W przypadku testu biernego pionizacja trwa od 25 do 45 minut (w zależności od protokołu) z możliwością przedłużenia maksymalnie do 60 minut. Jeżeli w tym czasie nie wystąpi omdlenie lub objawy przedomdleniowe stosuje się prowokację farmakologiczną – podaje się lek i obserwuje reakcję pacjenta. Badanie przeprowadza się na specjalnym stole pochyleniowym i w trakcie jego trwania w sposób ciągły monitorowana jest praca serca (EKG) i ciśnienie. Dodatkowo może być monitorowana impedancja przy użyciu kardiografu impedancyjnego (ICG). Test pochyleniowy nie należy do „złotego standardu” diagnostyki omdleń i w konsekwencji istnieje wiele protokołów tego badania. Poszczególne protokoły różnią się między innymi czasem trwania, nachyleniem stołu (od 45° do 90°), rodzajem podparcia i stosowaną prowokacją farmakologiczną (1). Zgodnie z obecnymi wytycznymi ESC rekomendowane nachylenie stołu wynosi między 60° a 70°. Jako prowokacja farmakologiczna rekomendowana jest:

nitrogliceryna podawana podjęzykowo w dawce 300-400 μ g lub izoproterenol w dożylnym wlewie w zwiększanej stopniowo dawce z 1 μ g/min do 3 μ g/min (do zwiększenia HR o 20-25% w stosunku do bazowego pomiaru).

Analiza czułości i swoistości testu pochyleniowego wskazuje na najbardziej zadawalające wyniki dla pacjentów, u których zdiagnozowano typowe omdlenie wazowagalne lub u pacjentów zdrowych (bez omdleń w wywiadzie) (11) - (13). W tych grupach pacjentów otrzymuje się od 65% do 92% dodatnich wyników testów (11) - (13).

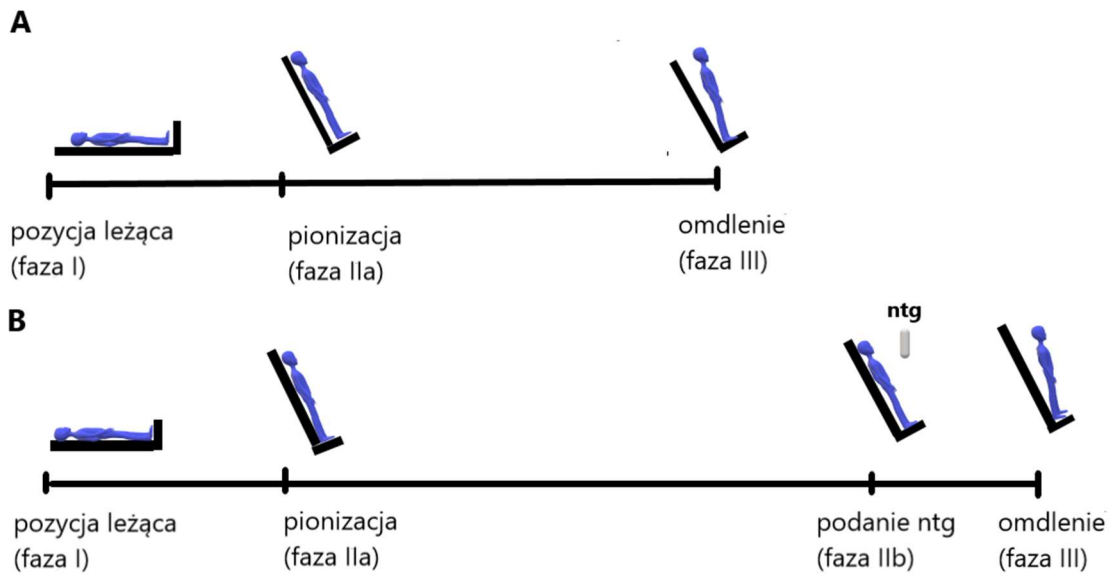
Test pochyleniowy, którego wyniki są analizowane w omawianym cyklu prac, przeprowadzano na urządzeniu Task Force Monitor (CNSystem, Graz, Austria) (TFM), które umożliwia nieinwazyjne badanie układu krążenia i autonomicznego układu nerwowego. System TFM jest dedykowany do diagnostyki omdleń (14)- (16). Składa się z dwóch części. Pierwsza z nich to stół pochyleniowy, który można podnosić do kąta 90°. Stół wyposażony jest w pasy podtrzymujące pacjenta oraz podpórkę pod nogi. Drugi element systemu stanowią 4 zintegrowane moduły pomiarowe, w skład których wchodzi: elektrokardiograf (EKG) (2 – kanałowy z częstością próbkowania 1000Hz), kardiograf impedancyjny (ICG), aparatura do ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego. Pomiary są wykonywane metodą beat-to-beat. Urządzenie pozwala na śledzenie pomiarów w czasie rzeczywistym w trakcie badania oraz zapis zebranych danych w formacie umożliwiającym edycję w innych programach (Excel, Matlab, edytory tekstowe). Dodatkowo w urządzeniu zaimplementowano algorytmy umożliwiające wyznaczenie szeregu parametrów hemodynamicznych, ocenę zmienności rytmu serca i ciśnienia oraz analizę odruchu z baroreceptorów tętniczych (14).

W projekcie, którego część stanowi omawiany cykl prac, do analizy włączono 230 pacjentów skierowanych do Pracowni Diagnostyki Omdleń. Na podstawie wywiadu z pacjentami oraz po wstępnej ocenie ich stanu zdrowia, do analizy przedstawianej w pracach zakwalifikowano 80 pacjentów z podejrzeniem omdleń na tle neuro-kardiogennym, po wykluczeniu innych przyczyn omdleń. Pacjenci zostali poddani testowi pochyleniowemu. Każdy test przeprowadzono w warunkach rekomendowanych przez ESC (1) . Badanie odbywało się w godzinach porannych, w pomieszczeniu z przyciemnionym światłem, w którym utrzymywano temperaturę powietrza na poziomie 23 – 24°C. Pacjenci byli proszeni o powstrzymanie się od spożywania kawy i alkoholu w dniu poprzedzającym badanie oraz o pozostanie na czczo przed badaniem. Pacjenci przyjmujący leki z grupy beta-blokerów proszeni byli o odstawienie leków na dwie doby przed planowanym testem. W przypadku innych leków na nadciśnienie tętnicze pacjenci mogli kontynuować terapię pomimo przeprowadzania testu. W praktyce w analizowanej 80-osobowej grupie tylko 6 pacjentów kontynuowało terapię. Test przeprowadzono zgodnie z protokołem Westminsterkim (1). Schemat protokołu przedstawiono na rycinie 1. W pierwszym etapie badania wszyscy pacjenci zostali poddani testowi biernemu (*passive test*). W przypadku niewystąpienia omdlenia lub objawów przed-omdleniowych w teście biernym, kontynuowano badanie poddając pacjenta testowi z prowokacją farmakologiczną. W pierwszej fazie testu pacjent przez 20 minut przebywał w pozycji

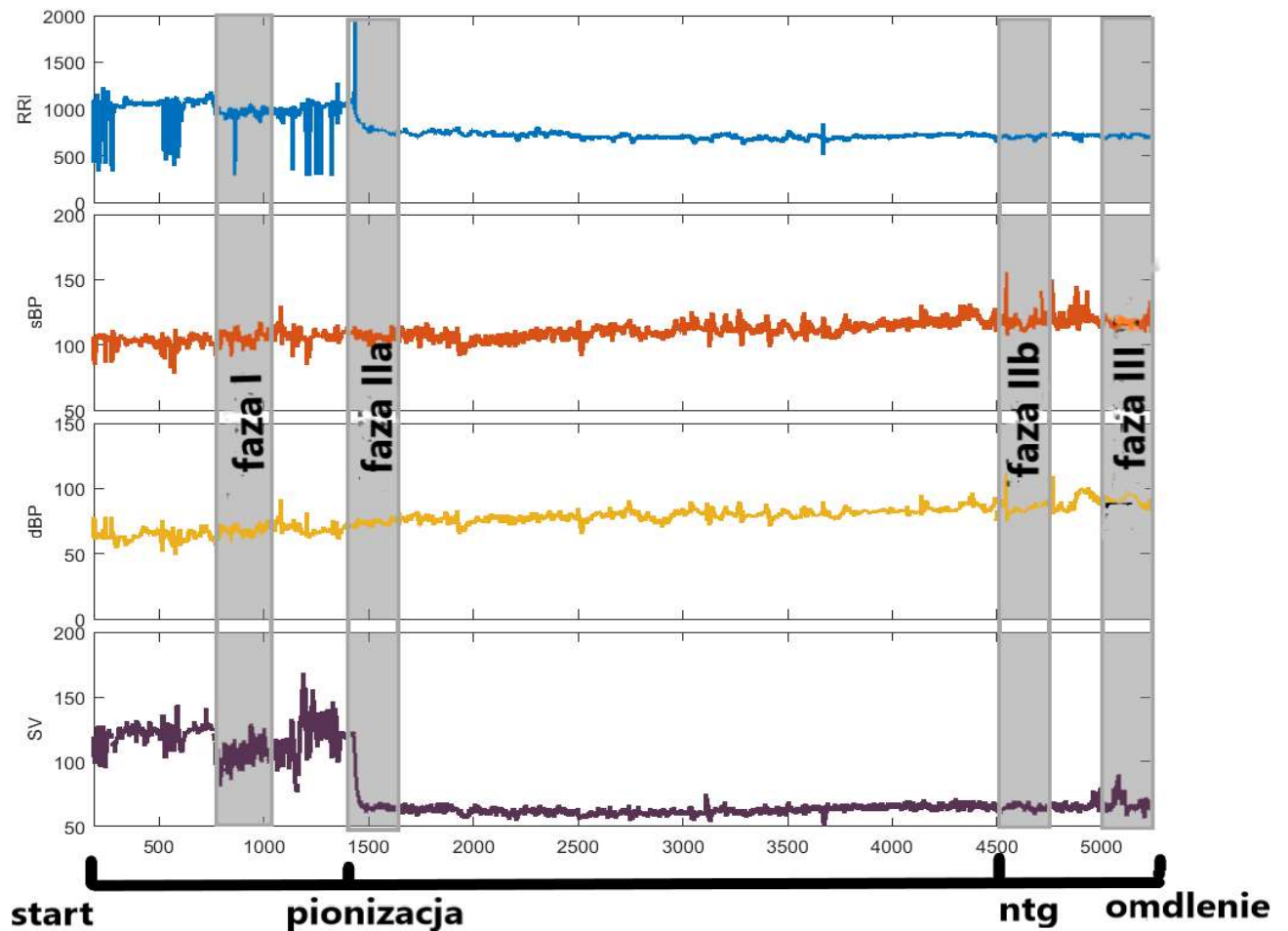
leżącej, po czym w ciągu 5 sekund następowała pionizacja do kąta 60°. W tej pozycji pacjent przebywał przez 45 minut lub do wystąpienia omdlenia albo objawów przedomdleniowych. W przypadku niewystąpienia powyższych objawów przystępowano do prowokacji farmakologicznej przez podanie pacjentowi podjęzykowo 400 μ g nitrogliceryny i kontynuowano pionizację przez 20 minut lub do wystąpienia omdlenia albo objawów przedomdleniowych. W przypadku niewystąpienia powyższych objawów klasyfikowano wynik testu z prowokacją jako negatywny. W analizowanej grupie 80 pacjentów pozytywny wynik testu biernego otrzymano u 57 pacjentów w tym 43 kobiet (wiek: 35.6 $\pm$ 16) i 14 mężczyzn (wiek: 41.7 $\pm$ 15.6). Tą grupę pacjentów w dalszych rozważaniach oznaczmy symbolem HUTT(+) (Head Up Tilt Test (+)). Pozostałe 23 osoby (17 kobiet (wiek: 32.3 $\pm$ 12) i 6 mężczyzn (wiek: 43 $\pm$ 15)) nie doznały omdlenia w teście biernym (wynik negatywny). W tej grupie objawy przedomdleniowe lub omdlenie wystąpiły po prowokacji farmakologicznej. W dalszych rozważaniach oraz w pracach tę grupę oznaczono symbolem HUTT(-). W grupie HUTT(+) średni czas od pionizacji do wystąpienia omdlenia wyniósł ok. 20 minut. W przypadku trzech pacjentów podjęto decyzję o przedłużeniu 45 minutowej fazy pionizacji o dodatkowe 15 minut z powodu znacznego spadku ciśnienia skurczowego (poniżej 100 mmHg), który jest przeciwwskazaniem do podania nitrogliceryny. W tym dodatkowym czasie u każdego z pacjentów nastąpiło omdlenie. Najwcześniej omdlenie zarejestrowano już po 3 minutach od pionizacji a najpóźniej po 52 minutach. W grupie HUTT(-) omdlenie lub objawy przedomdleniowe wystąpiły średnio po 3.8 minuty od podania nitrogliceryny. Pacjenci doznawali omdlenia już od 2 minuty po podaniu ntg, a najpóźniej po około 7 minutach.

W trakcie testu rejestrowano EKG, ICG oraz ciśnienie tętnicze. W analizie wykorzystano zarejestrowane pomiary ciśnienia skurczowego (sBP [mmHg]- *systolic Blood Pressure*) i rozkurczowego (dBP [mmHg]-*diastolic Blood Pressure*) oraz parametry hemodynamiczne wyznaczone z zarejestrowanych sygnałów. Z zapisu EKG wyznaczono odstępy pomiędzy kolejnymi załamkami R (RRI [ms]-*RR intervals*). Zapisy ICG wykorzystano do wyznaczenia objętości wyrzutowej serca (SV [ml]- *stroke volume*) (14). Na rycinie 2 przedstawiono przykład zarejestrowanych danych u pacjenta z negatywnym wynikiem testu biernego i z pozytywnym wynikiem testu z prowokacją ntg. W każdym przypadku do analizy włączono wyniki zarejestrowane w wybranych oknach o szerokości 250 punktów, w każdej fazie testu pochyleniowego, tzn.: w środkowej fazie w pozycji poziomej (faza I), od początku pionizacji (faza IIa), po podaniu nitrogliceryny (faza IIb) oraz przed omdleniem (faza III). Omawiane fazy zaznaczono na rycinie 2 kolorem szarym. Oczywiście u pacjentów z pozytywnym wynikiem testu biernego nie rejestrowano fazy IIb. Wszystkie analizowane sygnały zostały ocenione przez lekarza przeprowadzającego test. Wartości ektopowe zostały wykluczone z analizy i w każdym przypadku nie przekraczały 5%. W oparciu o zarejestrowany zapis EKG i ciśnienia lekarz klasyfikował omdlenie każdego pacjenta zgodnie ze skalą VASIS (VASovagal Syncope International Study) (1).

Rycina 1. Schemat protokołu testu pochyleniowego: A) test bierny, B) test z prowokacją ntg



Rycina 2. Parametry rejestrowane w trakcie testu



W pierwszym etapie analizy danych dokonano porównania wyznaczonych parametrów w wyodrębnionych fazach testu oraz porównano wartości parametrów pomiędzy grupami HUTT(+) i HUTT(-) w każdej z trzech faz. Otrzymane wyniki odniesiono do wyników meta-analizy przeprowadzonej dla parametrów: HR, sBP, sBP oraz SV. W drugim etapie analizy skoncentrowano się na analizie złożoności wskazanych powyżej parametrów. Jako miarę oceny złożoności zastosowano różne miary entropii. Miary entropii wyznaczano korzystając z opublikowanych algorytmów oraz z własnych skryptów (17) - (19). Porównania wyznaczonych wartości entropii, zarówno pomiędzy fazami testu, jak i pomiędzy wyodrębnionymi grupami pacjentów, przeprowadzano za pomocą odpowiednich testów statystycznych, przyjmując za poziom istotności $\alpha = 0.05$. Ze względu na to, że dane nie spełniały warunków stosowania testów parametrycznych, analiza statystyczna została przeprowadzona przy zastosowaniu testów nieparametrycznych (test Friedmana, test post-hoc Dunn, test Manna-Whitneya, poprawki Bonferroniego). Analizy prezentowane w omawianym cyklu prac zostały przeprowadzone w programach: Matlab 2017b (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA), Statistica 13.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) oraz w pakiecie R.

Entropia jest terminem pochodzącym z termodynamiki. Pojęcie entropii jako miary nieuporządkowania układu dynamicznego wprowadził w 1867 roku Rudlof Clausius (20). Entropia powszechnie kojarzona jest z II zasadą termodynamiki, zgodnie z którą w izolowanym układzie termodynamicznym entropia jest niemalejącą w czasie funkcją stanu układu. Pojęcie entropii wprowadzono do rozwijającej się w latach 40-tych XX w. teorii informacji, której dynamiczny rozwój zaowocował licznymi matematycznymi formułami entropii. Pomimo tych wielu sformułowań, główna interpretacja tego pojęcia, jako miary niepewności wystąpienia danego zdarzenia w chwili następnej i jako miary nieuporządkowania układu, pozostaje nadal niezmieniona. Entropia jest nieujemna, wartości niskie bliskie 0 przyjmuje dla układów uporządkowanych, wyższe wartości odpowiadają układom o dynamice chaotycznej, a najwyższe wartości entropii charakteryzują układy losowe. Twórcą najbardziej znanej matematycznej formuły entropii był Claude E. Shannon, a jego propozycja wyznaczania entropii nazwana jest *entropią Shannona* (ShE) (21). W ujęciu Shannona entropia jest średnią ważoną ilością informacji zawartej w wiadomości wysyłanej przez źródło. Idea entropii Shannona została wykorzystana i rozszerzona przez wielu innych badaczy. Formułę entropii zastosowaną do analizy biomedycznych szeregów czasowych zaproponował Pincus w 1991 roku pod nazwą *Approximate Entropy* (ApEn) (22) - (24). Definicja ApEn odwołuje się do wyznaczania prawdopodobieństwa, że wektory w m-wymiarowej przestrzeni fazowej pozostają w relacji podobieństwa z wektorami w m+1 wymiarowej przestrzeni fazowej. Relacja podobieństwa określana jest przez odległość pomiędzy wektorami odniesioną do arbitralnie zadanego kryterium podobieństwa oznaczanego zwykle symbolem r . Analiza złożoności rytmu serca z wykorzystaniem ApEn podjęta była przez wielu badaczy (25) - (31). Jednak ten sposób wyznaczania entropii ma pewne ograniczenia, mianowicie ApEn uwzględnia w obliczeniach wektory samopodobne, jest estymatorem obciążonym i jej wartości zależą od długości

analizowanego szeregu czasowego oraz od wartości arbitralnie wybieranego parametru r . W związku z tym nie jest rekomendowana do analizy krótkich szeregów czasowych. ApEn cechuje również brak względnej zgodności, która nie pozwala na wiarygodne porównywanie jej wartości pomiędzy różnymi szeregami czasowymi. W odpowiedzi na wymienione ograniczenia w 2000 roku Richman i Moorman zaproponowali *Sample Entropy* (SE) (32). Jest to szacowanie entropii oparte na idei Pincusa, ale wolne od ograniczeń przedstawionych dla ApEn. Obydwa podejścia do wyznaczania entropii zostały wykorzystane w licznych analizach w dziedzinie kardiologii (22), (23), (25), (27) - (30) - (36). Pomimo różnic pomiędzy własnościami obydwu entropii (ApEn i SE), zasadnicza kwestia, jaką jest kryterium podobieństwa oparte na funkcji Heavisida, jest identyczna w obydwu szacowaniach entropii. Podstawowa niedogodność takiego rygorystycznego kryterium polega na tym, że nieznaczne zmiany wartości progu mogą skutkować znacznymi zmianami wartości entropii. W odpowiedzi na tę niedogodność zaproponowano inne szacowanie entropii nazywane *Fuzzy Entropy* (FE) (31), (37), (38). W tym podejściu, ciągle opartym na idei analizy podobieństwa kolejnych sekwencji szeregu czasowego, funkcję Heavisida zastępuje funkcja rozmyta, która niweluje efekt progu i kryterium podobieństwa staje się elastyczne. Niezależnie od wybieranej metody szacowania entropii w omawianej rodzinie entropii dla szeregów czasowych generowanych na danych pochodzących z sygnału EKG (zwykle odległości RRI) rekomenduje się przeprowadzanie analiz dla $m = 2$ i kryterium $r = 0.2 \cdot SD$, gdzie SD to odchylenie standardowe analizowanego szeregu czasowego (37).

Inne podejście do szacowania entropii nazwane *Permutation Entropy* (PE) zaproponowali Brandt i Pompe (39). Główna idea wyznaczania tej entropii podporządkowana jest ocenie różnorodności serii porządkowych w analizowanym szeregu czasowym przez szacowanie częstości ich występowania.

Kolejną propozycją szacowania entropii jest *Conditional Entropy* (CE), która określa entropię nieznannej zmiennej losowej przy znanej wartości innej zmiennej losowej. W kontekście analizy szeregów czasowych CE określa informację próbki losowej o długości $m+1$ przy znanej wcześniejszej próbce o długości m . W praktyce sprowadza się to do szacowania entropii Shannona dla wektorów o długości m i $m+1$. W rozważaniach nad oceną złożoności układów fizjologicznych idea szacowania *Conditional Entropy* została rozszerzona do szacowania przepływu informacji pomiędzy różnymi składowymi układu, rozumianymi jako różne sygnały biomedyczne rejestrowane w trakcie badań. Ten rodzaj entropii został zaproponowany przez Schreiber'a w 2000 roku i nazwany *Transfer Entropy* (TE) (40). Analiza interakcji w układzie dynamicznym oparta na szacowaniu TE ma dwie kluczowe zalety: nie jest oparta na żadnym modelu i nie stawia żadnych warunków co do natury analizowanych sygnałów jak i sposobu oddziaływania pomiędzy nimi (19).

Wszystkie wymienione entropie zostały zastosowane do analizy sygnałów rejestrowanych w opisanym powyżej teście pochyleniowym przeprowadzanym na grupie 80 pacjentów diagnozowanych w kierunku omdleń wazowagalnych w Pracowni Diagnostyki Omdleń w I Klinice i Katedrze Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2005-2013. Pacjenci

wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach i wykorzystanie wyników w celach naukowych. Badania zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i uzyskano na nie zgodę Komisji Bioetycznej.

Inspiracją do przeprowadzania opisanych dalej analiz były przede wszystkim dyskusje z zespołem kardiologów przeprowadzających diagnostykę omdleń na temat przebiegu długotrwałego badania, jakim jest test pochyleniowy, konsekwencji zdrowotnych, jakie ponoszą pacjenci na skutek upadku wywołanego omdleniem i wreszcie kosztów związanych z leczeniem tych skutków. Odrębną kwestią, bardzo interesującą, jest ciągle nie do końca poznany patomechanizm omdleń wazowagalnych. Pomysł zastosowania entropii do analizy sygnałów rejestrowanych w teście pochyleniowym został zaczerpnięty z licznych doniesień literaturowych na temat wykorzystania metod nieliniowych w analizie sygnałów biomedycznych opisujących funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Entropia (ApEn) została wykorzystana do przewidywania migotania przedsionków. Shin i inni (33) wykazali stopniowy liniowy spadek entropii sygnału EKG poprzedzający napad migotania przedsionków. Istotne zmniejszenie entropii obserwowane było w czasie, kiedy sam zapis EKG wskazywał jeszcze typowy rytm zatokowy. Podobne wyniki uzyskali Vikman i inni (41). Tuzcu i wsp. pokazali także, że istotne zmniejszenie SampEn rytmu serca poprzedza migotanie przedsionków (42). Julian i wsp. wykorzystali także entropię z rodziny ApEn do detekcji i przewidywania napadowego migotania przedsionków (PAF) (43). Liu i wsp. wykazali istotnie mniejsze wartości ApEn rytmu serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w porównaniu z grupą osób zdrowych (27). Z kolei Lake i wsp. wykazali, że zmniejszenie wartości SampEn rytmu serca noworodków ma wartość predykcyjną w przewidywaniu wystąpienia sepsy (44). Oczywiście rejestrowane zmiany złożoności sygnałów biomedycznych nie zawsze mają wartość prognostyczną. W literaturze przedstawione są również wyniki badań, w których entropia nie okazała się narzędziem o własnościach prognostycznych. Przykład takich badań przedstawili K. Ho i inni, analizowali oni złożoność rytmu serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W pracy nie wskazano entropii jako indeksu pozwalającego na przewidywanie śmiertelności w tej grupie pacjentów (45). Wymienienie wszystkich prac, w których zastosowano miary entropii lub indeksy zbudowane w oparciu o te miary w celu opisanie zmian elektrofizjologicznych związanych z różnymi patologiami w pracy serca i mózgu, ze względu na ich liczbę, byłoby bardzo trudne (31)

W prezentowanych analizach pierwszym celem, jaki został postawiony, była ocena, czy wymienione miary entropii wyznaczone dla parametrów RRI, sBP, dBP i SV mają wartość predykcyjną dla testu biernego. Inni uczeni podejmowali również próby predykcji wyników testu pochyleniowego na podstawie odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na pionizację. Mallat i inni zaproponowali kryterium oparte na analizie rytmu serca w pierwszych 6 minutach po pionizacji (46). Wykazali oni, że wzrost HR powyżej 18 bpm w pierwszych 6 minutach pionizacji wskazuje na możliwość uzyskania negatywnego wyniku testu HUT. Z kolei Hausenloy i

współpracownicy wykazali, że u pacjentów z pozytywnym wynikiem testu biernego i testu z prowokacją izopropanolem występują oscylacje ciśnienia krwi w trakcie testu, których to nie odnotowano u pacjentów z negatywnymi wynikami testu HUT (47). Podejmowano również próby predykcji wyników testu HUT w oparciu o analizę HRV. Jednak wyniki otrzymane przez różnych badaczy nie są zgodne. W części badań nie wykazano istotnych różnic w parametrach HRV porównywanych pomiędzy grupami pacjentów z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu HUT (48) - (51). Jednak w niektórych doniesieniach wskazuje się na dominującą aktywność współczulną u pacjentów cierpiących na VVS w porównaniu z osobami zdrowymi (52), (53). Z kolei badania Virag i wsp. (52) oraz Duplyakov i wsp. (48) wykazały dominującą aktywność przywspółczulną u osób cierpiących na VVS w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób.

Wymienione powyżej badania opierały się na standardowych pomiarach parametrów hemodynamicznych rekomendowanych przez ESC w diagnostyce VVS z wykorzystaniem testu pochyleniowego (1). Jednak rośnie grupa badaczy, którzy włączają do analizy testu HUT parametry hemodynamiczne wyznaczane w oparciu o rejestrację sygnału impedancji kardiograficznej (ICG) i analizują możliwość predykcji wyników testu bazując na tych parametrach (6) (54)- (58). Bellard i wsp. wykazali, że u pacjentów z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu HUT występują istotne różnice we frakcji wyrzutowej lewej komory serca w reakcji na pionizację podczas testu HUT (59). Shen i wsp. zaobserwowali u pacjentów z pozytywnym wynikiem HUTT z prowokacją obniżenie SV i wzrost HR w odpowiedzi na pionizację (60). Z kolei badania Novaka i wsp. pokazują, że obniżenie wartości SV w trakcie testu towarzyszy zarówno pacjentom z pozytywnym jak i negatywnym wynikiem testu HUT (54). Istotne obniżenie objętości wyrzutowej serca (SV) w 2 i 5 minucie po pionizacji obserwowali w swoich badaniach Zaidi i wsp. (61). Podobne obserwacje w 5 minucie po pionizacji u pacjentów z pozytywnym wynikiem HUT opisał Koźluk i wsp. (62).

Oceną entropii parametrów hemodynamicznych rejestrowanych w trakcie testu pochyleniowego zajmowali się również inni badacze. Wejer i wsp. analizowali testy pochyleniowe osób diagnozowanych w kierunku VVS i osób zdrowych (63). W pierwszej fazie testu HUT (pozycja leżąca) w grupie pacjentów z VVS otrzymali istotnie wyższe wartości Entropii Shannona dla ciśnienia skurczowego (ShE(sBP)) w porównaniu z osobami zdrowymi. W odpowiedzi na pionizację w obydwu grupach otrzymali istotne zmniejszenie w Sh(RRI). Podobne wyniki otrzymali Reulecke i wsp. w analizie testów pochyleniowych kobiet z VVS. Poza istotnym zmniejszeniem Sh(RRI) w odpowiedzi na pionizację odnotowali również istotny wzrost Sh(sBP) (64). Porta i wsp. zaobserwowali również spadek wartości entropii parametru RRI w trakcie testów HUT (65). Z kolei Tseng Li wsp., analizując testy HUT pacjentów z VVS i osób zdrowych, w oparciu o wprowadzony przez nich indeks złożoności ciśnienia, wykazali że autonomiczny układ nerwowy osób cierpiących na VVS wykazuje słabszą adaptację do nagłej pionizacji, niż autonomiczny układ nerwowy osób zdrowych (66). Graff i wsp. porównywali SE and PE parametru RRI w dwóch grupach pacjentów diagnozowanych w kierunku VVS (z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu HUT). W analizie wykazali istotne różnice w wartościach entropii pomiędzy grupami już w I fazie testu (pozycja

leżąca). Rozważali również wpływ kontrolowanego oddechu na wyniki testu, ale w tym zakresie nie uzyskali istotnych statystycznie wyników (36). Uwaga badaczy zajmujących się oceną zmian złożoności parametrów hemodynamicznych w testach pochyleniowych również została skierowana na analizę transferu entropii pomiędzy parametrami hemodynamicznymi rejestrowanymi w kolejnych fazach testu. Porta i wsp. analizowali zmiany odruchu z baroreceptorów u osób zdrowych poddanych testowi HUT. Wprowadzone przez nich indeksy oparte na TE okazały się narzędziem dobrze uzupełniającym się z tradycyjnymi metodami oceny odruchu z baroreceptorów (3), (67). Analizę transferu entropii w układzie sercowo-naczyniowym osób zdrowych poddanych testowi HUT przeprowadzili także Wejer i wsp (68). W swoich badaniach potwierdzili kluczową rolę odruchu z baroreceptorów tętniczych w odpowiedzi na pionizację oraz pokazali, że główna rola w transferze entropii w trakcie testu HUT nie należy do jednego parametru, ale zmienia się wraz z kolejnymi fazami testu (68). Porównanie oceny transferu entropii w teście HUT u osób zdrowych i pacjentów z VVS przedstawili w swojej pracy Graff i wsp (69). W obydwu analizowanych grupach w I fazie testu otrzymali TE(RRI-sBP) i TE(sBP-RRI) na podobnym poziomie, natomiast istotnie wyższe wartości TE(sBP-RRI) w odpowiedzi na pionizację odnotowali w obydwu grupach, przy czym w grupie osób zdrowych TE(sBP-RRI) okazała się istotnie wyższa niż w grupie osób z VVS (69). Taki scenariusz zmian w transferze informacji pomiędzy rytmem serca a ciśnieniem w trakcie testu potwierdza, że występowanie VVS może być związane z inną (obniżoną) adaptacją układu sercowo-naczyniowego do pionizacji.

Układ sercowo-naczyniowy jest układem dynamicznym, który nieustannie musi reagować na zewnętrzne i wewnętrzne bodźce. Jako główny efektor autonomicznego układu nerwowego odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy. Pośrednio ocena pracy autonomicznego układu nerwowego możliwa jest poprzez analizę parametrów układu sercowo-naczyniowego. Jest to niewątpliwie układ złożony, dlatego analiza różnych aspektów jego funkcjonowania i interakcji z innymi układami organizmu człowieka wymaga stosowania metod nieliniowych, ciągłego ich udoskonalania oraz poszukiwania nowych narzędzi.

3.3.2. Cel naukowo-badawczy

Pierwszym celem prac była ocena czy wybrane parametry hemodynamiczne i ich entropia jako miara złożoności mogą być miarami pozwalającymi na predykcję wyników biernego testu pochyleniowego już w I fazie testu w pozycji poziomej lub w reakcji na pionizację (druga faza testu). Możliwość predykcji wyniku w początkowych fazach testu pozwoliłaby na jego znaczne skrócenie. W przypadku pozytywnej predykcji dla testu biernego, czas badania, który obecnie wynosi nawet 65 minut, można by ograniczyć do 20-30 minut. W przypadku negatywnego wyniku predykcji dla testu biernego, można by po pionizacji przejść to fazy z prowokacją farmakologiczną. Obecnie pełny test bierny i kontynuacja z prowokacją farmakologiczną trwa nawet 90 minut. Skrócenie czasu trwania badania poprawiłoby komfort pacjentów i zmniejszyłoby jego koszty.

Drugim celem prac była ocena czy entropia analizowanych parametrów w fazie III przed omdleniem w teście biernym i w teście z prowokacją jest parametrem wskazującym różnice pomiędzy tymi testami, które często są traktowane tożsamo.

Jako trzeci cel analiz powzięto próbę oceny, które z parametrów w kolejnych fazach testu pełnią kluczową rolę w przekazywaniu informacji do innych parametrów i czy w tym względzie istnieją różnice pomiędzy grupą z pozytywnym wynikiem testu biernego i grupą z pozytywnym wynikiem testu z prowokacją farmakologiczną.

3.3.3. Omówienie wyników badań

W pierwszym etapie badań przeprowadzono analizę parametrów RRI, sBP, dBP i SV w kolejnych fazach testu [H1, H2]. Otrzymane wyniki potwierdziły badania opublikowane przez innych naukowców (70), (36), (62). W obydwu grupach pacjentów HUTT(+) (z pozytywnym wynikiem testu biernego) oraz HUTT(-) (z negatywnym wynikiem testu biernego i pozytywnym wynikiem testu z prowokacją ntg) obserwowano typową reakcję na pionizację manifestującą się przyspieszeniem rytmu serca, wzrostem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (sBP, dBP) oraz zmniejszeniem objętości wyrzutowej (SV) [H1, H2]. Otrzymane wyniki potwierdziły również typowe zamiany powyższych parametrów w fazie poprzedzającej omdlenie: istotne zmniejszenie ciśnienia i objętości wyrzutowej [H1,H2]. W porównaniu grup HUTT(+) i HUTT(-) w kolejnych fazach testu wykazano, że w pozycji poziomej (faza I) jedynym parametrem różnicującym grupy jest objętość wyrzutowa (SV), która była istotnie większa w grupie HUTT(-) [H2]. Natomiast przed samym omdleniem wartość SV była istotnie większa w grupie HUTT(+), tak jak i wartości RRI [H2]. Jednak ciśnienie pacjentów mdlejących pod wpływem prowokacji ntg przed samym omdleniem okazało się istotnie wyższe od ciśnienia pacjentów mdlejących bez prowokacji [H2]. Takie wyniki są naturalną konsekwencją podania nitrogliceryny w pozycji pionowej, która znacznie redukuje powrót żylny i przyspiesza rytm serca, co prowadzi do wyzwolenia reakcji wazowagalnej [H2].

Przetawione powyżej wyniki skłoniły mnie do przeprowadzenia statystycznej weryfikacji i porównania opublikowanych wyników testów pochyleniowych. W tym celu wraz ze współpracownikami dokonałam systematycznego przeglądu dwóch baz danych: Pubmed i Clinical Key (3289 prac). Opublikowane wartości interesujących mnie parametrów zawarte były w 13 pracach i pozwoliły na porównanie wyników testu HUT u 892 pacjentów (467 z wynikiem pozytywnym i 409 z negatywnym). Wyniki przeprowadzonej meta-analizy zostały opublikowane w pracy [H4]. Niestety ze względu na to, że zazwyczaj traktuje się tożsamo pozytywne wyniki testu biernego i wyniki testu z prowokacją farmakologiczną, w publikacjach zwykle nie wyodrębnia się wartości HR, sBP, dBP i SV oddzielnie dla tych dwóch testów. Z tego powodu nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy dla podziału pacjentów analogicznego do tego stosowanego w moich badaniach. W meta-analizie porównano parametry otrzymane dla dwóch grup, tj. z

pozytywnym i negatywnym wynikiem HUTT. Jednak otrzymane wyniki są na tyle interesujące, że warto je odnieść do omawianych badań własnych [H1, H2].

Podstawowym celem meta-analizy była ocena czy średnie wartości parametrów HR, sBP, dBP i SV istotnie różnicują analizowane grupy w początkowych fazach testu HUT, a tym samym czy mogą być potencjalnymi kandydatami na predykatory wyników testu. W pozycji poziomej nie otrzymano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla żadnego z analizowanych parametrów. Ten wynik potwierdza, że nie jest możliwa predykcja wyniku testu HUT na podstawie pomiarów w pozycji leżącej i test HUT jest niezbędny w procesie diagnostyki omdleń. Statystycznie istotne różnice otrzymano dla HR i SV w odpowiedzi na pionizację [H4]. Można zatem oczekiwać, że przyspieszenie rytmu serca (wzrost HR) i zmniejszanie objętości wyrzutowej (SV) w odpowiedzi na pionizację jest zwiastunem omdlenia w dalszej fazie testu [H4]. W przedstawionych wcześniej analizach również parametr SV okazał się parametrem różnicującym badane grupy, zatem w obydwu pracach postulowano, aby sygnał impedancji, z którego wyznaczano SV został włączony do diagnostyki omdleń w teście HUT jako pomiar standardowy obok rejestracji EKG i pomiaru ciśnienia [H2, H4].

W drugim etapie analiz wyznaczono w obydwu grupach (HUTT(+) i HUTT(-)) dla kolejnych faz testu wymienione we wstępie miary entropii: *Shannon Entropy* (ShE), *Approximate Entropy* (ApEn), *Sample Entropy* (SE), *Fuzzy Entropy* (FE), *Permutation Entropy* (PE), *Conditional Entropy* (CE) i *Transfer Entropy* (TE) [H1, H2, H3, H5]. W grupie HUTT(+) w kolejnych fazach testu wartości większości wyznaczanych entropii dla parametrów RRI, sBP, dBP maleją. Wyjątek stanowią PE(RRI), PE(sBP), dla których odnotowano statystycznie istotny wzrost entropii pomiędzy fazą IIa a fazą III [H3]. W grupie HUTT(-) również zaobserwowano stopniowo malejące wartości entropii parametrów RRI, sBP i dBP w kolejnych fazach testu. Wyjątek stanowią: FE(RRI), PE (RRI), dla których odnotowano statystycznie istotny wzrost entropii pomiędzy podaniem nitrogliceryny a fazą przed omdleniem. Powyższe wyniki są zgodne z wnioskami z innych badań, z których wynika, że stan patologiczny, w tym wypadku zbliżające się omdlenie, związany jest z malejącą entropią (27), (31), (33), (35), (36), (41), (42), (43), (44), (65), (69). Powyższej obserwacji nie można jednak odnieść do entropii parametru SV. Wyniki otrzymane w obydwu grupach pokazują spadek wartości entropii SV w reakcji na pionizację (faza I vs faza IIa) i jej istotny wzrost w fazie przed omdleniem [H2].

Naturalnym pytaniem, jakie powstaje przy obserwacji dynamiki zmian wartości miar entropii w kolejnych fazach testu, jest pytanie, czy takie zamiany są przypadkowe, czy też rzeczywiście organizm w reakcji na pionizację i zbliżające się omdlenie modyfikuje złożoność rytmu serca, ciśnienia i objętości wyrzutowej. W pracy [H2] została przedstawiona numeryczna próba odpowiedzi na to pytanie. Mianowicie, pomiary z każdej analizowanej fazy pomieszano losowo niszcząc strukturę stworzoną przez kolejne uderzenia serca, zgodnie z którymi je rejestrowano (metoda beat-to-beat). Następnie wyznaczono entropie SE(RRI), SE(sBP), SE(dBP) oraz SE(SV) w każdej fazie testu dla każdej z grup [H2]. Wartości entropii w każdej fazie testu zarówno w grupie

HUTT(+), jak i w grupie HUTT(-), wynosiły około 2 i w każdym przypadku różniły się istotnie od entropii dla nietasowanych losowo wartości parametrów [H2]. Zatem obserwowane zmiany złożoności omawianych parametrów hemodynamicznych są związane z reakcją organizmu na przeprowadzany test pochyleniowy [H2].

Kolejną obserwacją zgodną z doniesieniami literaturowymi jest efekt porównania dwóch miar entropii ApEn i SE przeprowadzony w grupie HUTT(+) i zamieszczony w publikacji [H1]. Zgodnie z przewidywaniami wartości ApEn i SE różnią się, co jest konsekwencją odmiennych własności obydwu entropii, ale zmiany obydwu entropii w kolejnych fazach testu prowadzą do analogicznych wniosków [H1].

W celu oceny dynamiki zmian entropii w każdej fazie testu, wyznaczono sekwencje SE w 100 punktowych oknach przesuwanych o jeden punkt [H1, H2]. W efekcie dla każdej 250 punktowej fazy otrzymano sekwencję 150 wartości SE. W pracy [H2] zestawiono na rycinach sekwencje wartości entropii z przesuwanego okna dla SE(RRI), SE(sBP), SE(dBP) i SE(SV) w każdej fazie testu i dla każdej grupy. W obydwu grupach w fazach I-II dynamika zmian SE(RRI), SE(sBP), SE(dBP) i SE(SV) jest prawie identyczna. Natomiast w fazie przed omdleniowej (faza III) entropia analizowanych parametrów na początku fazy jest wyższa w grupie HUTT(+) niż entropia w grupie HUTT(-), a w momencie omdlenia ta relacja się odwraca [H2]. W grupie HUTT(-) wyznaczono średni czas trwania (w jednostkach beat-to-beat) pomiędzy maksymalną wartością SE a wartością minimalną otrzymywaną w momencie omdlenia. Dla analizowanych parametrów wynosił on około 90 (96 dla SE(RRI) i 82 dla SE(sBP)). Jest to wynik orientacyjny wskazujący, na jaki czas przed omdleniem możliwe byłoby przewidzenie jego wystąpienia, jednak te analizy wymagają potwierdzenia i dokładniejszych badań uwzględniających inne czynniki, które mogą wpływać na czas predykcji omdlenia [H1].

Test HUT jest badaniem bezbolesnym, ale niestety bardzo niekomfortowym dla pacjenta. Jest tak odbierany z dwóch powodów. Pierwszy z nich, to długi czas trwania badania, w którym to czasie pacjent przebywa w jednej pozycji. Drugi powód, to psychiczny dyskomfort oczekiwania na omdlenie. Trwające około 90 minut badanie jest również badaniem o zwiększonych kosztach w stosunku do badań krótko trwających i oczywiście liczba badań przeprowadzonych jednego dnia jest mocno ograniczona. Możliwość przewidzenia wyniku testu biernego w fazie I lub w reakcji na pionizację skróciłaby czas trwania testu znacząco. W pracach [H1, H2, H4] podjęto próbę oceny czy entropie analizowanych parametrów hemodynamicznych mogą być wykorzystane jako narzędzia służące do predykcji wyników testu HUT. W tym celu dokonano porównania pomiędzy grupą HUTT(+) a grupą HUTT(-) wszystkich analizowanych entropii w fazie I (pozycja leżąca) i w fazie IIa (reakcja na pionizację). W pozycji leżącej (faza I) CE(RRI) pacjentów, którzy nie doznali omdlenia (grupa HUTT(-)) była istotnie niższa niż CE(RRI) pacjentów z pozytywnym wynikiem testu biernego (grupa HUTT(+)). W analizie ROC wyznaczono progową wartość CE(RRI)=0.71. Powyższa analiza wskazuje, że wartość CE(RRI) poniżej 0.71 może wskazywać na pozytywny wynik biernego testu HUT, co w konsekwencji mogłoby oznaczać, że test nie musi być kontynuowany. U pacjentów

z poziomem entropii CE(RRI) wyższym niż 0.71 po fazie I i pionizacji można by pominąć test bierny i przejść do fazy z prowokacją. Ten wynik jest niezwykle interesujący, wymaga jednak potwierdzenia i weryfikacji na większej grupie pacjentów z uwzględnieniem ich wieku i płci [H2]. W porównaniu różnych miar entropii analizowanych parametrów hemodynamicznych w odpowiedzi na pionizację (faza IIa) nie otrzymano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami HUTT(-) i HUTT(+). Zatem na podstawie oceny złożoności parametrów hemodynamicznych w odpowiedzi na pionizację nie można przewidzieć wyników biernego testu HUT [H1].

W przeglądzie literatury dotyczącej diagnostyki omdleń sporą trudność stanowiło to, że autorzy wielu prac nie wyodrębniali grup pacjentów, którzy doznali omdlenia w teście biernym i tych, którzy doznali omdlenia w teście z prowokacją farmakologiczną. Jak wspomniano wcześniej, pozytywny wynik każdego z tych testów zwykle traktuje się tożsamo. W przeprowadzonej analizie porównań entropii w tych dwóch testach w fazie przed omdleniem otrzymano wiele statystycznie istotnych różnic. Entropia FE wszystkich parametrów hemodynamicznych w teście z ntg była istotnie wyższa od entropii w teście biernym. Entropie SE oraz CE z ciśnienia skurczowego i rozkurczowego także okazały się wyższe w teście z ntg. Z kolei entropia ShE z ciśnienia skurczowego (ShE(sBP)) i objętości wyrzutowej (ShE(SV)) była istotnie wyższa w teście z prowokacją. W przypadku PE istotnie wyższa w tym teście okazała się entropia z interwałów RR [H3]. Podsumowując, omdlenie w teście z prowokacją nitrogliceryną pojawia się i przebiega przy wyższej entropii parametrów hemodynamicznych niż omdlenie bez prowokacji [H3].

Z jednej strony uważa się, że reakcja wazowagalna uzyskana w teście biernym pozwala na najlepsze odtworzenie reakcji, która występuje w warunkach naturalnych. Z drugiej strony test z prowokacją farmakologiczną ma zdecydowanie lepszą czułość i swoistość i jest testem rekomendowanym przez ESC w diagnostyce omdleń wazowagalnych (1). Przeprowadzone badania pokazują, że na poziome oceny złożoności parametrów hemodynamicznych te testy nie są nierozróżnialne [H3]. Można przypuszczać, że omdlenie w naturalnych warunkach odbywa się przy znacznej utracie stopnia złożoności parametrów hemodynamicznych a omdlenie, niejako wymuszone prowokacją farmakologiczną, może nastąpić bez tak dużej zmiany stopnia złożoności.

Omówione miary entropii zostały wyznaczone oddzielnie dla każdego z parametrów hemodynamicznych, które pochodzą z synchronicznie rejestrowanych sygnałów. Uznano zatem, że należy sprawdzić, czy istnieje przepływ informacji pomiędzy parametrami. Dokonano oceny transferu informacji zarówno w danym punkcie czasowym, jaki i wpływu wcześniejszych pomiarów (do 5 punktów wstecz) danego parametru na pozostałe. Taka analiza ma sens ponieważ znane są fizjologiczne mechanizmy w układzie sercowo-naczyniowym, których działanie jest implikowane przez odpowiednią relację pomiędzy sekwencją wartości określonych parametrów hemodynamicznych. Przykładem jest odruch z baroreceptorów tętniczych. Jedną z metod detekcji odruchu z baroreceptorów tętniczych jest metoda sekwencyjna, w której wprost analizuje się relacje pomiędzy sekwencją kolejnych wartości RRI i kolejnych wartości sBP w synchronicznych pomiarach i z uwzględnieniem przesunięcia w czasie. W przedstawionych badaniach do analizy

przepływu informacji pomiędzy rejestrowanymi parametrami w omawianych fazach testu zastosowano *Transfer Entropy* (TE). W każdej fazie testu analizowano wszystkie możliwe scenariusze przepływu informacji przyjmując kolejno za jej nośniki parametry: RRI, sBP, dBP i SV [H5]. Z przeprowadzonych analiz wynika, że w obydwu grupach w trakcie testu pochyleniowego zmieniają się parametry, którym można przypisać rolę głównego nośnika informacji. W pozycji poziomej głównym nośnikiem informacji jest parametr RRI i najważniejszym odbiorcą jest ciśnienie rozkurczowe dBP [H5]. W reakcji na pionizację rolę głównego nośnika przejmuje ciśnienie rozkurczowe (dBP), a głównym odbiorcą jest ciśnienie skurczowe (sBP). W fazie przed omdleniem kluczową rolę jako nośnik informacji odgrywa objętość wyrzutowa (SV). W grupie HUTT(-) dominacja SV jako nośnika informacji jest już widoczna po podaniu nitrogliceryny [H5]. Statystycznej ocenie poddano również zmiany TE w kolejnych fazach testu w obydwu grupach. W zakresie oceny transferu entropii z RRI do pozostałych parametrów w obydwu grupach obserwuje się zmniejszanie wartości TE w kolejnych fazach testu, co oczywiście jest związane z opisaną wcześniej słabnącą rolą RRI jako nośnika informacji. W przypadku ciśnienia skurczowego (sBP) i rozkurczowego (dBP) istotne różnice odnotowano jedynie dla transferu entropii z dBP do sBP (TE(dBP-sBP) w grupie HUTT(+). W przypadku parametru SV w obydwu grupach transfer informacji z SV do pozostałych parametrów istotnie wzrasta w fazie przed omdleniem. Powyższe rezultaty wskazują, że kluczową rolę w fazie przedomdleniowej odgrywa wyznaczona z impedancji objętość wyrzutowa serca [H5]. W porównaniu wartości TE między grupą HUTT(-) i HUTT(+) dla wszystkich możliwych relacji nośnik-cel, w każdej fazie testu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. Transfer informacji w obydwu grupach w kolejnych fazach przebiega podobnie. Zmiany nośnika informacji w trakcie testu skłaniają również do powrotu do rozważań na temat patomechanizmu omdlenia wazowagalnego i roli impedancji w jego wyjaśnianiu oraz możliwości bezpośredniego przewidywania zbliżającego się omdlenia. Te zagadnienia staną się niewątpliwie tematem moich dalszych badań.

3.3.4. Podsumowanie

W prezentowanym cyklu prac pokazano, że średnie wartości wybranych parametrów hemodynamicznych (RRI, sBP, dBP i SV) w kolejnych fazach testu HUT nie mają wartości predykcyjnej w odpowiedzi na pionizację. Jedynym parametrem różnicującym pacjentów z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu biernego była objętość wyrzutowa SV w I i III fazie testu HUT. W badaniach przeglądowych wykazano jednak, że przy klasyfikacji pacjentów do dwóch grup według kryterium dodani/ujemny wynik testu HUT (z prowokacją lub bez niej) wartości predykcyjną w odpowiedzi na pionizację mogą mieć parametry HR i SV.

Wykazano, że złożoność parametrów hemodynamicznych wyrażana przez różne miary entropii ulega zmianie w trakcie biernego testu HUT jak i testu z prowokacją farmakologiczną przy zastosowaniu nitrogliceryny. Uzyskane wyniki wskazują, że *Conditional Entropy* z odległości RR

(CE(RRI)) może być miarą złożoności wskazującą wynik testu biernego już w pozycji leżącej. Nie wykazano natomiast, że którakolwiek z omawianych miar entropii może mieć wartość predykcyjną dla testu biernego w odpowiedzi na pionizację. Porównanie miar entropii wyznaczanych przed omdleniem w teście biernym i teście z prowokacją ntg pokazało, że pod względem zmian złożoności parametrów hemodynamicznych obydwa testy się różnią. Natomiast transfer entropii w trakcie badania w przypadku obydwu testów przebiega według tego samego schematu: najpierw kluczową rolę w transferze informacji odgrywa parametr RRI, następnie dBP i w fazie przed omdleniem SV.

Przystawione badania nie są wolne od ograniczeń. Ze względu na małą liczbę badanych grup w analizach nie uwzględniono takich czynników, jak wiek pacjentów oraz płeć. Powyższe czynniki mają wpływ na wyniki testu HUT i przebieg omdlenia. W związku z powyższym w dalszych badaniach na większej grupie pacjentów należałoby uwzględnić wiek oraz płeć pacjentów. Ponadto ciekawym uzupełnieniem badań mogłoby być porównanie powyższych wyników z wynikami osób zdrowych (bez epizodów omdleniowych w wywiadzie) poddanych testowi HUT. Zestawienie wartości parametrów hemodynamicznych i ich miar entropii u osób zdrowych poddanych przedłużonej pionizacji z odpowiednimi wartościami u osób cierpiących z powodu omdleń wazowagalnych mogłoby pozwolić na opracowanie narzędzia umożliwiającego przewidywanie wystąpienia omdlenia zanim pacjent odczuwa przepowiadające je objawy. Powyższe sugestie wyznaczają kierunek moich dalszych badań w obszarze analizy wyników testów pochyleniowych w diagnostyce omdleń wazowagalnych.

Bibliografia

1. Brignole M i inni. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* 2018, strony 1–69.
2. Ryan S.M. i inni. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, Tom 24, strony 1700-1707.
3. Porta A, Catai A. M, Takahashi A .C, Magagnin V, Bassani T, Tobaldini E, Montano N. Information transfer through the spontaneous baroreflex in healthy humans. *Methods Inf Med.* 2010, Tom 49, 5, strony 506-510.
4. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M i inni . Relation of clinical presentation of syncope to age of patients. *Am J Cardiol.* 2005, Tom 96, 10, strony 1431-1435.
5. Mosqueda-Garcia R. i inni. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation.* 102 2000., strony 2898–2906.
6. Alboni P, Alboni M i Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: To protect the heart or to escape predation? . *Clin. Auton. Res.* 18 2008, strony 170-178.
7. 5. Flevary P.P. i inni. Baroreflexes in vasovagal syncope: Two types of abnormal response. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 25 2002 , strony 1315–1323.
8. Serletis A, Rose S, Sheldon A.G, Sheldon R.S. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J.* 2006, Tom 27, 1965-1970.

9. Blanc J.J , L'Her C, Gosselin G, Cornily J.C, Fatemi M. Prospective evaluation of an educational programme for physicians involved in the management of syncope. *Europace* . 7 2005, strony 400-406.
10. Kenny R. A, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head up tilt: a usefull test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986, Tom 327, strony 1352-5.
11. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F i inni. The Italian Protocol: a simplified head-up tilt testingpotentiated with oral nitroglycerin to asses patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000, Tom 2, 4, strony 339-342.
12. Flevari P, Leftheortis D, Komborozos C i inni. Recurrent vasovagal syncope: comparision between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing. *Eur Heart J*. 2009, Tom 30, 18, strony 2249-2253.
13. Petersen M.E, Williams T.R, Gordon D i inni. The normal response to prolonged passive head up tilt testing. *Heart*. 2000, Tom 84, 5, strony 509-514.
14. Task Force Monitor. <https://www.cnsystems.com/products/task-force-monitor>. (assesed on 10 November 2018).
15. Verheyden B, Ector H, Aubert A.E, Reybrouck T. Tilt training increases the vasoconstrictor reserve in patients with neurally mediated syncope evoked by head-up tilt testing. *European Heart Journal*. 2008, Tom 29, 12, strony 1523-1530.
16. T. Schwalm. *Modern Tilt Table Testing and Non-Invasive Monitoring*, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2007.
17. <https://www.physionet.org/physiotools/> (accessed on 15 Januar.2017).
18. Measures A set of Entropy. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/50289-a-set-of-entropy-measures-for-temporal-series-1d-signals>. (assesed November 2018).
19. Montalto A, Faes L, Marinazzo D. MuTE: A MATLAB Toolbox to Compare Established and Novel Estimators of the Multivariate Transfer Entropy. *PLOS One*. 2014, Tom 9, 10, strony 1-13.
20. Clausius R. The Mechanical Theory of Heat – with its Applications to the Steam Engine and to Physical Properties of Bodies. 1867.
21. Shannon C.E. A Mathematical Theory of Communication . *Bell System Technical Journal*. 27 1948, strony 379-423, 623-656.
22. Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 88 1991, strony 2297–2301.
23. Pincus S. i Huang W. Approximate entropy-statistical properties and applications. *Commun. Stat. Theory Methods* . 21 1992, strony 3061–3077.
24. Pincus S. Approximate entropy as a complexity measure. . *Chaos* . 5 1995, strony 110-117.
25. Graff B, Graff G. i Kolesiak A. Entropia w badaniach zaburzeń rytmu serca. *Mat. Stosow.* . 9 2008, strony 46-52.
26. Ferrario M i inni. Comparison of Entropy-Based Regularity Estimators: Application to the Fetal Heart Rate Signal for the Identification of Fetal Distress. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* . 53 2006,, strony 119–125.
27. Liu C i inni. Comparison of different threshold values r for approximate entropy: Application to investigate the heart rate variability between heart failure and healthy control groups. *Physiol. Meas.* 32 2011, strony 167-180.
28. Sarlabous L i inni. Interpretation of the approximate entropy using fixed tolerance values as a measure of amplitude variations in biomedical signals. *IEEE Conf. Proc. Eng. Med. Bio. Soc.* 2010, strony 5967-5970.
29. Fleisher L.A i inni. Complementary and noncoincident increases in heart rate variability and irregularity during fetal development. *Clin. Sci*. 92, 1997, strony 345-349.

30. Fleisher L.A, Pincus S.M. i Rosenbaum S.H. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* . 78, 1993, strony 683–692.
31. Barbieri R, Scilingo E.P,Valenza G. *Complexity and Nonlinearity in Cardiovascular Signals*. Cham : Springer, 2017.
32. Richman J.S i Moorman J.R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. . *Am.J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278, 2000, strony 2039–2049.
33. Shin D.G. i inni. Prediction of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using Nonlinear Analysis of the R-R Interval Dynamics Before the Spontaneous Onset of Atrial Fibrillation. *Circ. J.*70 ,2006, str. 94.
34. Cavanaugh J.T, Kochi N. i Stergiou N. Nonlinear analysis of ambulatory activity patterns in community-dwelling older adults. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 65, 2010, strony 197–203.
35. Graff B, Graff G. i Kaczkowska A. Entropy Measures of Heart Rate Variability for Short ECG Datasets in Patients with Congestive Heart Failure.. *Acta Phys. Pol. B Proc. Suppl.* 5, 2012, strony 153-158.
36. Graff B. i inni. Entropy Measures in the Assessment of Heart Rate Variability in Patients with Cardiodepressive Vasovagal Syncope. *Entropy* . 17, 2015 , strony 1007–1022.
37. Chen W.T, Zhuang J.,Yu W.X, Wang Z.Z. Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn and SampEn. *Med. Eng. Phys.* 2009, Tom 31, strony 61-68.
38. Liu C.Y Li K, Zhao L.N, Liu F, Zheng D.C, Liu C.C, Liu S.T. Analysis of heart rate variability using fuzzy measure entropy. *Comput. Biol. Med.* 2013, Tom 43, strony 100-108.
39. Brandt C.J, Pompe B. Permutation entropy. A natural complexity measure for time series. *Phys. Rev.Lett.* 2002, Tom 88, str. 174102.
40. T Schreiber. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett.* 2000, 85, str. 461.
41. Vikman S i inni. Altered Complexity and Correlation Properties of R-R Interval Dynamics Before the Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* . 100 1999, strony 2079–2084.
42. Tuzcu V i inni. Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation. *Europace*. 8 2006, strony 398–402.
43. Julian A i inni. Comparative assesement of nonlinear metrics to quantify organization-related events in surface electrocardiograms of artial fibrillation. *Physiol.Meas.* 2012, Tom 33, 6, strony 969-984.
44. Lake D.E i inni. Sample Entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 2002, Tom 283, strony 789-797.
45. K. Ho G. Moody, C. Peng, J. Mietus, M . Larson,D. Levy,A. Goldberger. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation*. 1997, Tom 96, strony 842–848.
46. Mallat Z ,Vicaud E, Sangaré A, Verschueren J, Fontaine G, Frank R. Prediction of Head-Up Tilt Test Result by Analysis of Early Heart Rate Variations. *Circulation*. 1997, 96, strony 581-584.
47. Hausenloy D.J, Arhi Ch, Chandra N, Franzen-McManus A.Ch, Meyer A, Sutton R. Blood pressure oscillations during tilt testing as a predictive marker of vasovagal syncope. *Europace*. 2009, Tom 11, strony 1696–1701.
48. Duplyakov D, Golovina G, Sysuenkova E, Garkina S. Can the result of a tilt test be predicted? *Cardiology Journal*. 2011, Tom 18, 5, strony 521-526.

49. Kouakam C, Lacroix D, Zghal N i inni. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart*. 1999, Tom 82, strony 312–318.
50. Mehlsen J, Kaijer M.N, Mehlsen A.B. Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. *Europace*. 2008, Tom 10, strony 91–95.
51. Evrengul H, Tavli H.V, Evrengul H, Tavli T, Dursunoglu D. Spectral and time-domain analysis of heart-rate variability during head-upright tilt-table testing in children with neurally mediated syncope. *Pediatr Cardiol*. 2006, Tom 27, strony 670–678.
52. Virag N, Sutton R, Vetter R, Markowitz T, Erickson M. Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1,155 patients. *HeartRhythm*. 2006, Tom 3, 5, str. 189.
53. Salameh E, Kadri Z, Neemtallah R, Azar R i inni. Heart rate variability and vasovagal syncope. *Ann Cardiol Angeiol*. 2007, Tom 56, strony 88–91.
54. Novak V, Honos G, Schondorf R. Is the heart “empty” at syncope? *Auton Nerv Syst* . 1996 , Tom 60, strony 83-92.
55. Liu J.E, Hahn R.T, Stein K.M i inni. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000, Tom 101, strony 777-83.
56. Yamanouchi Y, Jaalouk S, Shehadeh A.A, Jaeger F, Goren H, Fouad-Tarazi F.M. Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal syncope: an echocardiographic study. *Am Heart J*. 1996, Tom 131, strony 73-80.
57. Leonelli F.M, Wang K, Evans J.M i inni. False positive head-up tilt: hemodynamic and neurohumoral profile. *JACC*. 2000, Tom 35, strony 188-93.
58. Deegan B.M, O'Connor M, Donnelly T i inni. Orthostatic hypotension: a new classification system. *Europace*. 2007, Tom 9, strony 937-41.
59. Bellard E, Fortrat J.O, Schang D, Dupuis J.M, Victor J, Leftheriotis G. Changes in the transthoracic impedance signal predict the outcome of a 70 degrees head-up tilt test. *Clin Sci*. 2003, Tom 104, strony 119-26.
60. Shen W.K, Low P.A, Rea R.F, Lohse C.M, Hodge D, Hammill O. Distinct hemodynamic profiles in patients with vasovagal syncope: a heterogeneous population. *J Am Coll Cardiol*. 2000, Tom 35, 6, strony 1470-7.
61. Zaidi A, Benitez D, Gaydecki P.A, Vohra A, Fitzpatrick A.P. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart*. 2000, Tom 83, strony 181-4.
62. Koźluk E i inni. Early hemodynamic response to the tilt test in patients with syncope. . *Clin. Res.* . 10 2014 , strony 1078–1085.
63. Wejer D, Graff B, Makowiec D, Budrejko S, Struzik Z.R. Complexity of cardiovascular rhythms during head-up tilt test by entropy of patterns. *Physiol Meas*. 2017, Tom 38, 5, strony 819-832.
64. Reulecke S i inni. Study of impaired cardiovascular and respiratory coupling during orthostatic stress based on joint symbolic dynamics. *Medical Engineering and Physics*. 2018, Tom 61, strony 51-60.
65. Porta A i inni. Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt. *J. Appl. Physiol*. 2007, Tom 103, strony 1143–1149.
66. Li Tseng i inni. Nonlinear and Conventional Biosignal Analyses Applied to Tilt Table Test for Evaluating Autonomic Nervous System and Autoregulation. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2013, 7, strony 93-99.

67. Porta A, Marchi A, Bari V, De Maria B, Esler M, Lambert E, Baumert M. Assessing the strength of cardiac and sympathetic baroreflex controls via transfer entropy during orthostatic challenge. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2017, 375, str. 2096.
68. Wejer D, Faes L, Makowiec D. Causal relationships in the variability of cardiovascular system evoked by orthostatic stress by transfer entropy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015, strony 3799-802.
69. Graff B, Wejer D, Faes L, Graff G, Makowiec D, Narkiewicz K. The use of Transfer Entropy method for the assessment of cardiovascular regulation during head-up tilt test. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2015, 192, strony 101-102.
70. Parry S.W i inni. Impedance cardiography: A role in vasovagal syncope diagnosis? *Age Ageing.* 38, 2009, strony 718-723.
71. Abboud F.M. Neurocardiogenic syncope. *NEJM.* 328, 1993, Tom 328, strony 1117-1120.
72. Parry S.W i inni. The Newcastle Protocols 2008: An update on head-up tilt table testing and the management of vasovagal syncope and related disorders. *Heart.* 95, 2009, strony 416-420.

4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

4.1. Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora nauk fizycznych

Pracę naukowo-badawczą rozpoczęłam w zespole naukowym prof. dr. hab. Andrzeja Raczynskiego i prof. dr. hab. Jarosława Zaremby. Praca związana była z realizacją tematu pracy licencjackiej (1998 rok) i pracy magisterskiej (2000 rok). Wyniki badań przeprowadzonych nad modelowaniem jonizacji powyżej progu złożonymi impulsami laserowymi zostały zamieszczone w pracy magisterskiej i opublikowane w czasopiśmie *Physical Review A* (**IF=2.81, rok 2001, [D1]**).

W roku 2000 jako asystent w Katedrze Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej rozpoczęłam pracę naukową pod kierunkiem prof. dr. hab. Krzysztofa Stefańskiego. Wyniki badań nieasymptotycznych zachowań chaotycznych nieliniowych układów dynamicznych zostały przedstawione w rozprawie doktorskiej napisanej pod kierunkiem prof. dr. hab. Krzysztofa Stefańskiego i opublikowane w dwóch czasopismach z listy filadelfijskiej (łączny wskaźnik **IF=2.438, rok 2003-2006 [D2], D[4]**). Wyniki prowadzonych badań zostały także przedstawione na konferencji międzynarodowej i krajowej (**1M, 1BU**). Równolegle do prac prowadzonych nad rozprawą doktorską zajmowałam się biostatystyką oraz liniowymi i nieliniowymi metodami analizy danych biomedycznych.

4.2. Osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia doktora nauk fizycznych, inne niż stanowiące podstawę cyklu prac do wniosku habilitacyjnego

Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuowałam prace nad metodami szacowania czasu trwania nieasymptotycznych zachowań chaotycznych w modelowych układach dynamicznych wykorzystując krótko-czasowe szacowanie wartości wykładnika Lapunova. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Chaos* (**IF=2.081, rok 2010, [P12]**) oraz w materiałach

konferencyjnych (P[1], P[4]) i na portalu Centrum Zastosowań Matematyki (IP24]). Wyniki prezentowane były na 7 konferencjach międzynarodowych (2M, 3M, 4M, 6M, 7M, 2BU, 3BU) i 2 konferencjach krajowych (1K, 2K). Doświadczenie zdobyte w trakcie pracy nad nieliniowymi analizami teoretycznych modeli układów dynamicznych oraz metodami analizy danych biomedycznych wykorzystałam we współpracy z kilkoma zespołami naukowymi. Mój udział w projektach badawczych polegał na przeprowadzaniu procedury analizy liczebności grupy badawczej, ocenie danych, doborze matematycznych i statystycznych metod analizy zebranych danych oraz przeprowadzeniu analizy, sporządzeniu wykresów i udziale w interpretacji i opisanu wyników.

W latach 2008-2014 współpracowałam z zespołem kierowanym przez prof. dr. hab. Jacka Klawe (Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Wydział Nauk o Zdrowiu, CM) i prof. dr. hab. Małgorzatę Tafil-Klawe (Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski, CM) przy realizacji trzech projektów badawczych. Pierwszy z nich dotyczył oceny czynnościowej autonomicznego układu nerwowego u osób z nadwagą znacznego stopnia i otyłością. Analizie podlegała reakcja autonomicznego układu nerwowego na test pochyleniowy. Test pochyleniowy przeprowadzano na urządzeniu Task Force Monitor (TFM). Ocena zmian odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz analiza zmienności rytmu serca na skutek nagłej pionizacji u osób otyłych została zaprezentowana na konferencji międzynarodowej (4BU, 5BU).

Drugi projekt dotyczył oceny wpływu krioterapii ogólnoustrojowej na autonomiczny układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy u osób zdrowych. Zasadniczy eksperyment projektu polegał na poddaniu testowi pochyleniowemu grupy zdrowych osób przed zabiegiem kriostymulacji ogólnoustrojowej, po zabiegu oraz 3 i 6 godzin po zabiegu. Test pochyleniowy przeprowadzano na urządzeniu Task Force Monitor (TFM). Uczestnicy eksperymentu byli również poddani analizie termowizyjnej oraz monitoringowi temperatury wewnętrznej przy użyciu systemu VitalSense. Ocena wyników eksperymentów została przeprowadzona przy wykorzystaniu metod statystycznych oraz metod dynamiki symbolicznej. Wyniki analiz zostały przedstawione w 7 artykułach i w jednym rozdziale monografii (**łączna punktacja: IF=1.587, MNiSW=61, [P6], [P7], [P8], [P9], [P10], [P18], [P21], [P22]**). Projekt i otrzymane wyniki były prezentowane na 2 konferencjach międzynarodowych (5M, 8BU) i 2 krajowych (3K, 9BU). Zagranicznym partnerem projektu była prof. Julia L. Newton (Institute for Ageing and Health, The Medical School, Newcastle University).

Trzeci projekt dotyczył oceny zmian parametrów hemodynamicznych i czynności autonomicznego układu nerwowego u osób zdrowych w warunkach hiperbarycznych (4 atm). Uczestnicy eksperymentu (zawodowi nurkowie) zostali poddani testowi pochyleniowemu na urządzeniu TFM przed i po ekspozycji na ciśnienie 4 atm w komorze hiperbarycznej. Warunki stworzone podczas eksperymentu symulowały warunki w trakcie nurkowania na głębokości 30 m na otwartym morzu. Zagranicznym partnerem projektu była prof. Julia L. Newton (Institute for

Ageing and Health, The Medical School, Newcastle University). Wyniki eksperymentu zostały opublikowane w 1 pracy (**IF=2.064, punktacja MNiSW=30, rok 2018, P[37]**).

Doświadczenie zdobyte w pracy nad opisanymi projektami przy analizie sygnałów EKG, ICG i ciśnienia rejestrowanych przez system TFM wykorzystałam później w badaniach przedstawionych w cyklu prac do habilitacji.

W latach 2008 – 2012 współpracowałam z zespołem kierowanym przez dr hab. Małgorzatę Łukowicz (Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, CM). Badania dotyczyły analizy i oceny skuteczności: laseroterapii, sonoterapii, fonoforezy, magnetoterapii i krioterapii w leczeniu różnych schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego: odcinek lędźwiowo-krzyżowy kręgosłupa, gonartrozy, zapalenia okołostawowego łokcia. Wyniki zostały przedstawione w 7 pracach i w 2 rozdziałach monografii (**łącznie punktacja MNiSW=50, P[2], P[3], P[5], P[11], P[13], P[14], P[15], P[16], P[17]**) oraz prezentowane na 2 krajowych konferencjach (**6BU, 7BU**).

Od roku 2015 jestem członkiem zespołu naukowo-badawczego, którym kieruje prof. dr hab. Jacek Kubica (Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, CM). W ramach pracy w zespole zajmowałam się analizą farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwplatek stosowanych w leczeniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał serca). Przeprowadzone analizy obejmowały następujące projekty badawcze:

- Projekt *IMPRESSION*: w projekcie wykazano negatywny wpływ morfiny na wchłanianie z przewodu pokarmowego tikagreloru oraz na jego działanie przeciwplatekowe u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki tikagreloru po podaniu morfiny porównana z farmakokinetyką i farmakodynamiką leku u pacjentów, którzy nie otrzymali morfiny wykazała, że morfina wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku we krwi i osłabia jego działanie antyagregacyjne. Wyniki uzyskane w projekcie zostały opublikowane w czasopiśmie *European Heart Journal* (**IF=20.2, punktacja MNiSW=50, rok 2016, P[27]**). Wyniki badań z projektu *IMPRESSION* zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego odnośnie leczenia pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST z 2017 roku, przyczyniając się do obniżenia klasy zaleceń z I (zaleca się) do IIa (należy rozważyć) dla stosowania morfiny w tym wskazaniu klinicznym. Partnerami zagranicznymi projektu byli prof. Bernd Jilma (Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna) i prof. Jolanta Siller-Matula (Department of Cardiology, Medical University of Vienna)

- Projekt *PINPOINT*: porównanie farmakokinetyki i farmakodynamiki tikagreloru u pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Wyniki opublikowano w 2 czasopismach (**łącznie IF=5.18, punktacja MNiSW=70, rok 2017 [P31],[P34]**). Partnerem zagranicznym projektu była prof. Diana A. Gorog (National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom).

- Projekt-*Comparison of Administration Strategies of Ticagrelor in Patients With Unstable Angina Pectoris*: porównanie farmakokinetyki i farmakodynamiki tikagreloru kruszonego podawanego podjęzykowo oraz podawanego doustnie u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową. Praca została opublikowana w 1 czasopiśmie (**IF=4.95, punktacja MNiSW=40, rok 2017, [P35]**). Partnerami zagranicznymi projektu byli prof. Bernd Jilma (Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna), prof. Jolanta Siller-Matula (Department of Cardiology, Medical University of Vienna) i prof. Dimitrios Alexopoulos (2nd Department of Cardiology, National and Capodistrian University of Athens, Attikon University Hospital.)

- Projekt *METAMORPHOSIS*: ocena wpływu podania metoklopramidu na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru podawanego z morfiną u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową. W projekcie wykazano, że podanie metoklopramidu pozwala na zniwelowanie efektu interakcji pomiędzy morfiną i tikagrelorem. Wyniki zostały opublikowane w 1 pracy (**IF=4.95, punktacja MNiSW=40, rok 2018,[P41]**). Partnerami zagranicznymi projektu byli prof. Bernd Jilma (Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna), prof. Jolanta Siller-Matula (Department of Cardiology, Medical University of Vienna) i prof. Diana A. Gorog (National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom).

- Projekt *ELECTRA*: ocena wpływu redukcji dawki podtrzymującej tikagreloru (z 90 mg do 60 mg) na jego działanie przeciwpłytkowe u pacjentów miesiąc po ostrym zawałe serca. Wyniki opublikowano w 2 artykułach w czasopiśmie *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* (**rok 2018-2019, [P36], [P44]**). Partnerami zagranicznymi projektu byli prof. Bernd Jilma (Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna) i prof. Dimitrios Alexopoulos (2nd Department of Cardiology, National and Capodistrian University of Athens, Attikon University Hospital)

-Projekt - *Impact of clinical factors on pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes*: ocena czynników klinicznych wpływających na metabolizm tikagreloru oraz jego działanie antyagregacyjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W projekcie wykazano, że ostry zespół wieńcowy przebiegający pod postacią zawału serca z uniesieniem odcinka ST oraz cukrzyca w wywiadzie są czynnikami związanymi z zmniejszonym metabolizmem tikagreloru. Analizy potwierdziły negatywny wpływ morfiny na metabolizm tikagreloru.

Czynnikiem zwiększającym metabolizm tikagreloru okazało się palenie tytoniu. Wyniki uzyskane w projekcie zostały opublikowane w 2 pracach (**łączny IF=8.244, punktacja MNiSW=80, rok 2019, [P40], [P45]**). Partnerem zagranicznym projektu była prof. Diana A. Gorog (National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom).

- Projekt *UNICORN*: ocena wpływu miejsca pomiaru temperatury głębokiej ciała na jego wynik u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia i byli leczeni przy wykorzystaniu hipotermii terapeutycznej. Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki tikagreloru u pacjentów zawałem serca, którzy przeżyli pozaszpitalne zatrzymanie krążenia i poddawani byli hipotermii terapeutycznej. Wyniki otrzymane w projekcie zostały opublikowane w 2 pracach (**łączny IF=2.66, punktacja MNiSW=40, rok 2019, [P42], [P43]**). Partnerami zagranicznymi projektu byli prof. Bernd Jilma (Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna) i prof. Dimitrios Alexopoulos (2nd Department of Cardiology, National and Capodistrian University of Athens, Attikon University Hospital.)

W latach 2016-2018 przeprowadziłam analizę walidacji trzech ankiet („Skala adherence w chorobach przewlekłych”, „Skala funkcjonowania pacjenta w chorobie przewlekłej”, „Skala gotowości do wypisu ze szpitala u pacjenta po zawale serca”) dla zespołu kierowanego przez dr hab. Aldonę Kubicę prof. UMK (Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, Wydział Nauk o Zdrowiu). Wyniki walidacji zostały opublikowane w czterech pracach (**punktacja MNiSW=24, lata 2016 - 2018, P[30], P[32], P[33], P[39]**)

W roku 2016 wsparłam pomocą w zakresie biostatystyki Studenckie Koło Naukowe „Diagnostyka i terapia niewydolności serca” działające przy II Katedrze Kardiologii na Wydziale Nauk o Zdrowiu. Opiekunem koła jest dr n. med Joanna Banach. Pierwszy projekt badawczy dotyczył oceny wartości rokowniczej wybranych biomarkerów u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Wyniki zostały opublikowane w 5 pracach (**łączny IF=5,371, punktacja MNiSW=74, rok 2016, 2018, P[25], P[26], P[28], P[29], P[38]**) oraz przedstawione na konferencji międzynarodowej. Drugi projekt dotyczył oceny wpływu czynników socjoekonomicznych na przestrzeganie zaleceń medycznych przez pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Wyniki badań były prezentowane na konferencji międzynarodowej (**BU10**).

4.3. Lista publikacji poza publikacjami stanowiącymi cykl

4.3.1 Przed uzyskaniem stopnia doktora:

D1. Katarzyna Babiarz (Buszko), A. Raczynski, J. Zaremba,

Strong-field photoionization by ultrashort low-frequency pulses.,
Physical.Rev.A,2001:Vol.64,s.045401-1-045401-4.

IF=2.810, Punktacja MNiSW: 12.000

D2. Katarzyna Buszko, Krzysztof Stefański,

Transient dynamics inside periodic windows and in their vicinity I. Logistic maps, Open Sys. Information Dyn. 2003 : Vol. 10, s. 183-203.

IF= 0.396, Punktacja MNiSW: 7.000

D3. Katarzyna Piecyk, Katarzyna Buszko, *Lyapunov exponents in biomedical sciences.*

Proceedings of the Eleventh National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine. Zawoja, 21-24 IX 2005, s. 43-48.

D4. Katarzyna Buszko, Krzysztof Stefański. *Measuring transient chaos in nonlinear one- and two-dimensional maps*, Chaos Soliton. Fract., 2006 : Vol. 27, nr 3, s. 630-646.

IF=2.042, Punktacja MNiSW: 24.000

4.3.2 Po uzyskaniu stopnia doktora:

P1.Katarzyna Buszko, Katarzyna Piecyk, Krzysztof Stefański., *Short-time estimates of Lyapunov exponents in models of population dynamics.*,Proceedings of the Thirteenth National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine. Serpice, 18-22 IX 2007. Kraków, Siedlce, 2007, 31-36.

P2. Paweł Zalewski, Małgorzata Łukowicz, Katarzyna Buszko, Katarzyna Piecyk.

Wpływ sonoterapii skojarzeniowej z diklofenakiem na ruchomość odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa., Balneol. Pol.2008 : T. 50, z. 3, s. 236-243.

Punktacja MNiSW: 4.000

P3. Katarzyna Ciechanowska, Małgorzata Łukowicz, Magdalena Weber-Zimmermann, Katarzyna Buszko.

Ocena skuteczności terapii skojarzonej - laseroterapii i terapii zimnem z kompresoterapią w leczeniu objawów gonartrozy.,Postępy Rehab., 2008, nr 3, s. 11-18.

Punktacja MNiSW: 4.000

P4. Katarzyna Buszko, Katarzyna Piecyk, Krzysztof Stefański,

Measuring transient chaos in models of population dynamics., Proceedings of the Fourteenth National Conference on Application of Mathematics in Biology and Medicine. Leszno n. Warsaw 2008, 17-20 IX.

P5. Paweł Zalewski, Irena Bułatowicz, Małgorzata Łukowicz, **Katarzyna Buszko**,
Ocena ogólnej stabilności ciała przy użyciu platformy elektronicznej po zastosowaniu niskoenergetycznego promieniowania laserowego u osób z zaburzeniami równowagi.

Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2008 : Vol. 14, nr 1, s. 36-39.

Punktacja MNiSW: 4.000

P6. Paweł Zalewski, Jacek J. Klawe, **Katarzyna Buszko**, Małgorzata Tafil-Klawe, Małgorzata Łukowicz., *Dobowy pomiar temperatury wewnętrznej i zewnętrznej ciała za pomocą systemu VitalSense.*, Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2008 : Vol. 14, nr 1, s. 125-129.

Punktacja MNiSW: 4.000

P7. Paweł Zalewski, **Katarzyna Buszko**, Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, Andrzej Lewandowski, Krzysztof Słomiński, I. Panowicz.

Krótkoczasowa analiza termowizyjna skutków krioterapii ogólnoustrojowej u osób zdrowych.

Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2008 : Vol. 14, nr 4, s. 272-277.

Punktacja MNiSW: 4.000

P8. Paweł Zalewski, **Katarzyna Buszko**, Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, Andrzej Lewandowski, K. Słomiński, I. Panowicz., *Wpływ kriostymulacji ogólnoustrojowej na zmiany temperatury wybranych obszarów ciała w odniesieniu do wartości współczynnika BMI.*,

Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2009 : Vol. 15, nr 2, s. 238-245.

Punktacja MNiSW: 4.000

P9. Paweł Zalewski, Małgorzata Tafil-Klawe, Jacek J. Klawe, **Katarzyna Buszko**, Andrzej Lewandowski, I. Panowicz., *Zmiany wybranych parametrów hemodynamicznych po zabiegu kriostymulacji ogólnoustrojowej u osób zdrowych.*,

Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2009 : Vol. 15, nr 3, s. 209-214.

Punktacja MNiSW: 4.000

P10. Paweł Zalewski, Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, **Katarzyna Buszko**, I. Panowicz.
Ocena odruchu baroreceptorów tętniczych po zabiegu kriostymulacji ogólnoustrojowej u osób zdrowych.,

Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2010 : Vol. 16, nr 1, s. 309-314.

Punktacja MNiSW: 6.000

P11. Małgorzata Łukowicz, Magdalena Weber-Rajek, Katarzyna Ciechanowska-Mendyk, **Katarzyna Buszko**, M. Rekowska., *Porównanie skuteczności fonoforezy i krioterapii w leczeniu zapalenia okołostawowego łokcia.*, Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2010 : Vol. 16, nr 2, s. 114-117.

Punktacja MNiSW: 6.000

P12. Krzysztof Stefański, **Katarzyna Buszko**, K. Piecyk., *Transient chaos measurements using finit - time Lyapunov exponents.*, Chaos, 2010 : Vol. 20, s. 033117-1-033117-13.

IF: 2.081, Punktacja MNiSW: 32.000

P13. Małgorzata Łukowicz, Magdalena Weber-Rajek, Katarzyna Ciechanowska-Mendyk, Justyna Szymańska, Agnieszka Skopowska, **Katarzyna Buszko**.

Ocena skuteczności wybranych zabiegów fizykalnych w leczeniu objawów gonartrozy.

Acta Balneol., 2011 : T. 53, nr 1, s. 15-21

Punktacja MNiSW: 4.000

P14. Małgorzata Łukowicz, Justyna Szymańska, Agnieszka Skopowska, Magdalena Weber-Rajek, Katarzyna Ciechanowska-Mendyk, **Katarzyna Buszko.**, *Wpływ laseroterapii wysokoenergetycznej na proces zrostu kostnego.*

Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2011 : Vol. 17, nr 2, s. 99-102.

Punktacja MNiSW: 4.000

P15. Małgorzata Łukowicz, Paweł Zalewski, Irena Bułatowicz, **Katarzyna Buszko**, Jacek J. Klawe., *The impact of laser irradiation on global stability in patients with vertebrobasilar insufficiency : A clinical report.*, Med. Sci. Monitor 2011 : Vol. 17, nr 9, s. CR517-CR522.

Punktacja MNiSW: 20.000

P16. Katarzyna Ciechanowska-Mendyk, Magdalena Weber-Rajek, Małgorzata Łukowicz, **Katarzyna Buszko**, Mariusz Baumgart, A. Michalczyk-Targońska, *Evaluation of analgetic effectiveness in selected physical procedures for patients with degenerative changes of knee joints.*
Tytuł całości: *Problems of care of chronic disease patient.* Ed. J. Rosińczuk-Tonderys i I. Uchmanowicz.
Wrocław: MedPharm Polska, 2012, s. 81-88.

Punktacja MNiSW: 5.000

P17. Małgorzata Łukowicz, Justyna Szymańska, **Katarzyna Buszko**, Agnieszka Skopowska, Magdalena Weber-Rajek, Katarzyna Ciechanowska-Mendyk, Maciej Biernacki, Jakub Sinkowski., *Terapia skojarzona łącząca laseroterapię i magnetoterapię jako metoda wspomagająca leczenie gonartrozy.*
Tytuł całości: *Zdrowie - prawidłowe funkcjonowanie człowieka we wszystkich sferach życia.*
T. 1. Red. nauk. Z. Kalisz, M. Hagner-Derengowska, W. Żukow. Bydgoszcz: BSW, 2012, s. 139-146.

Punktacja MNiSW: 4.000

P18. **Katarzyna Buszko**, Piotr Weber, Paweł Zalewski, Małgorzata Tafil-Klawe, Jacek Klawe, P. Peplowski., *Metody dynamiki symbolicznej w ocenie aktywności baroreceptorów po zabiegach kriostymulacji ogólnoustrojowej.*, Acta Bio-Opt. Inf. Med., 2013 : Vol. 19, nr 3, s.123-132.

Punktacja MNiSW: 5.000

P19. M. Marciniak, G. Skonieczny, K. Jaworska, **Katarzyna Buszko.**, *Echokardiograficzna ocena czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca u pacjentów z chorobą węzła zatokowego, zakwalifikowanych do leczenia stałą stymulacją serca.*, Forum Med. Rodz., 2013 : T. 7, nr 3, s. 120-127.

Punktacja MNiSW: 4.000

P20. Violetta Tomaszewicz, Krzysztofa Kołodziejaska, Jacek Klawe, **Katarzyna Buszko**, Jakub Cieściński, Władysław Lasek, S. Tomaszewicz., *Postępy w monitorowaniu kuracji antycellulitowych - doniesienia wstępne.*, Szkice Human., 2013 : T. 13, nr 2-3, s. 213-220.

Punktacja MNiSW: 5.000

P21. Paweł Zalewski, Katarzyna Buszko, Monika Zawadka-Kunikowska, Joanna Słomko, Justyna Szrajda, Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, M. Sinski, J. Newton., *Cardiovascular and autonomic responses to whole-body cryostimulation in essential hypertension.*, *Cryobiology*, 2014 : Vol. 69, nr 2, s. 249-255.

IF=1.587 Punktacja MNiSW: 25.000

P22. Katarzyna Buszko, *Matematyczne metody analizy wrażliwości baroreceptorów tętniczych.*
Tytuł całości: *Metody matematyczne w zastosowaniach. T. 2.* Pod red. A. Bartłomiejczyk. Gdańsk: Politechnika Gdańska, 2014

Punktacja MNiSW: 4.000

P23. Katarzyna Buszko, A. Piątkowska, E. Koźluk,
Entropy in description of vasovagal syndrome.,
Comput. Cardiol., 2015 : Vol. 42, s. 981-984.

P24. Katarzyna Buszko, Krzysztof Stefański.,
Finite-time Lyapunov exponents in models of population dynamics.
Portal CZM : Centrum Zastosowań Matematyki, 2015, s. 1-11.

P25. Joanna Banach, M. Grochowska, Lidia Gackowska, Katarzyna Buszko, Robert Bujak, Wojciech Gilewski, Izabela Kubiszewska, Ł. Wołowicz, Jacek Michałkiewicz, Władysław Sinkiewicz., *Melanoma cell adhesion molecule as an emerging biomarker with prognostic significance in systolic heart failure.*,
Biomarkers Med., 2016 : Vol. 10, nr 7, s. 733-742.

IF:2.020, Punktacja MNiSW: 25.000

P26. Joanna Banach, Wojciech Gilewski, Artur Słomka, Katarzyna Buszko, Jan Błażejowski, Danuta Karasek, D. Rogowicz, Ewa Żekanowska, Władysław Sinkiewicz.,
Bone morphogenetic protein 6 : a possible new player in pathophysiology of heart failure.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2016 : Vol. 43, nr 12, s. 1247-1250.

IF: 2.010, Punktacja MNiSW: 20.000

P27. Jacek Kubica, Piotr Adamski, Małgorzata Ostrowska, Joanna Sikora, J.M. Kubica, Wiktor Dariusz Sroka, Katarzyna Stankowska, Katarzyna Buszko, Eliano Pio Navarese, B. Jilma, J.M. Siller-Matula, Michał Piotr Marszał, Danuta Roś, Marek Koziński., *Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: : the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial.*, *Eur. Heart J.* 2016 : Vol.37, nr 3, s. 245-252.

IF=20.212, Punktacja MNiSW: 50.000

P28. D. Rogowicz, Ł. Wołowicz, Joanna Banach, Katarzyna Buszko, P. Mosiądz, Wojciech Gilewski, W. Żukow, Władysław Sinkiewicz., *Ocena wartości rokowniczej osocznego stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o wysokiej czułości (hs-CRP) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.*, *J. Educ. Health Sport*, 2016 : Vol. 6, nr 7, s. 513-524.

Punktacja MNiSW: 7.000

P29. Ł. Wołowicz, D. Rogowicz, Joanna Banach, Katarzyna Buszko, A. Surowiec, Jan Błazejewski, Robert Bujak, Władysław Sinkiewicz., *Prognostic significance of red cell distribution width and other red cell parameters in patients with chronic heart failure during two years of follow-up.*, Kardiologia Pol., 2016 : T. 74, nr 7, s. 657-664.

IF=1.341, Punktacja MNiSW: 15.000

P30. Katarzyna Buszko, Karolina Obońska, Piotr Michalski, Agata Kosobucka, A. Jurek, M. Wawrzyniak, Wioleta Stolarek, Łukasz Pietrzykowski, Anna Andruszkiewicz, Aldona Kubica., *The Adherence Scale in Chronic Diseases (ASCD). The power of knowledge : the key to successful patient - health care provider cooperation.*, Med. Res. J., 2016 : Vol. 1, nr 1, s.37-42.

Punktacja MNiSW: 6.000

P31. Piotr Adamski, Małgorzata Ostrowska, Joanna Sikora, Karolina Obońska, Katarzyna Buszko, Magdalena Krintus, Grażyna Sypniewska, Michał Piotr Marszałł, Marek Koziński, Jacek Kubica, *Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients (PINPOINT) : protocol for a prospective, observational, single-centre study*, BMJ Open, 2017 : Vol. 7, nr 4, e013218, s. 1-7.

IF= 2.413, Punktacja MNiSW: 35.000

P32. Katarzyna Buszko, Agata Kosobucka, Piotr Michalski, Łukasz Pietrzykowski, Aleksandra* Jurek, Marzena* Wawrzyniak, Karolina Obońska, Mirosława Felsmann, Aldona Kubica, *The readiness for hospital discharge of patients after acute myocardial infarction : a new self-reported questionnaire.*

Med. Res. J., 2017 : Vol. 2, nr 1, s. 20-28.

Punktacja MNiSW: 6.000

P33. Piotr Michalski, Agata Kosobucka, Łukasz Pietrzykowski, Michał Kasprzak, Katarzyna Buszko, Karolina Obońska, Tomasz Fabiszak, Aldona Kubica., *Effectiveness of therapeutic education in patients with myocardial infarction.*, Med. Res. J. 2017 : Vol. 2, nr 3, s. 89-96.

Punktacja MNiSW: 6.000

P34. Piotr Adamski, Joanna Sikora, Ewa Laskowska, Katarzyna Buszko, Małgorzata Ostrowska, Julia M.* Umińska, Adam Sikora, Natalia* Skibińska, Przemysław* Sobczak, Urszula* Adamska, Danuta Rość, Aldona Kubica, Przemysław Paciorek, Michał P. Marszałł, Eliano P. Navarese, D.A. Gorog, Jacek Kubica., *Comparison of bioavailability and antiplatelet action of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction : a prospective, observational, single-centre study.*,

PLoS ONE, 2017 : Vol. 12, nr 10, e0186013, 1-12.

IF:2.766, Punktacja MNiSW: 35.000

P35. Piotr Niezgoda, Joanna Sikora, Malwina* Barańska, Adam Sikora, Katarzyna Buszko, Emilia* Siemińska, Michał Piotr Marszał, J.M. Siller-Matula, B. Jilma, B. Alexopoulos, Tomasz Fabiszak, Jacek Kubica,

Crushed sublingual versus oral ticagrelor administration strategies in patients with unstable angina : a pharmacokinetic/pharmacodynamic study.

Thromb. Haemost. 2017 : Vol. 117, nr 4, s. 718-726.

IF=4.952, Punktacja MNiSW: 40.000

P36. Jacek Kubica, Piotr Adamski, Katarzyna Buszko, Aldona Kubica, W. Kuliczkowski, Tomasz Fabiszak, B. Jilma, D. Alexopoulos, Przemysław Paciorek, Eliano P. Navarese.

Tytuł oryginału: Rationale and design of the effectiveness of lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA) pilot study.

Eur. Heart J. - Cardiovasc. Pharmacother 2018 : Vol. 4, nr 3, s. 152-157.

P37. Mariusz Kozakiewicz, Joanna Słomko, Katarzyna Buszko, Władysław Sinkiewicz, Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, J.L. Newton, Paweł Zalewski,

Acute biochemical, cardiovascular, and autonomic response to hyperbaric (4 atm) exposure in healthy subjects.,

Evid.-based Complement Altern. Med. 2018 : Vol. 2018, s. 1-8.

IF:2.064, Punktacja MNiSW: 30.000

P38. Joanna Banach, Łukasz* Wołowicz, Daniel* Rogowicz, Wojciech Gilewski, Katarzyna Buszko, Piotr* Małyszka, W. Zukow, Władysław* Sinkiewicz,

Diagnostic and prognostic significance of alpha-defensin in patients with chronic heart failure during 2-year follow-up.

J. Educ. Health Sport 2018 : Vol. 8, nr 2, s. 422-435.

Punktacja MNiSW: 7.000

P39. Katarzyna Buszko, Łukasz Pietrzykowski, Piotr Michalski, Agata Kosobucka, Wioleta Stolarek, Tomasz Fabiszak, Aldona Kubica,

Validation of the Functioning in Chronic Illness Scale (FCIS),

Med. Res. J. 2018 : Vol. 3, nr 2, s. 63-69.

Punktacja MNiSW: 6.000

P40. Piotr Adamski, Katarzyna Buszko, Joanna Sikora, Piotr Niezgoda, Malwina* Barańska, Małgorzata Ostrowska, Przemysław Paciorek, Eliano P. Navarese, D.A. Gorog, Jacek Kubica, *Metabolism of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes.,*

Sci. Rep. 2018 : Vol. 8, nr 11746, s. 1-8

IF:4.122, Punktacja MNiSW: 40.000

P41.Joanna Sikora, Piotr Niezgoda, Malwina* Barańska, **Katarzyna Buszko**, Natalia* Skibińska, Wiktor Sroka, Krzysztof* Pstrągowski, J. Siller-Matula, J. Bernd, D. Gorog, Eliano Pio Navarese, Michał Piotr Marszałł, Jacek Kubica,

Metoclopramide administration as a strategy to overcome morphine-ticagrelor interaction interaction in patients with unstable angina pectoris : the METAMORPHOSIS trial.

Thromb. Haemost. 2018 : Vol. 118, nr 12, s. 2126-2133.

IF:4.952, Punktacja MNiSW: 40.000

P42.Julia Maria Umińska, Jakub Ratajczak, **Katarzyna Buszko**, Przemysław Sobczak, Wiktor Sroka, Michał Piotr Marszałł, Piotr Adamski, K. Steblovník, M. Noc, Jacek Kubica,

Impact of mild therapeutic hypothermia on bioavailability of ticagrelor in patients with acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest.

Cardiol. J, 2019

IF:1.339, Punktacja MNiSW: 20.000

P43.Julia M.Umińska, **Katarzyna Buszko**, Jakub Ratajczak, Piotr Łach, Krzysztof Pstrągowski, Anita Dąbrowska, Piotr Adamski, G. Skonieczny, Jacek Manitus, Jacek Kubica,

Comparison of temperature measurements in esophagus and urinary bladder in comatose patients after cardiac arrest undergoing mild therapeutic hypothermia.

Cardiol. J. 2019

IF:1.339, Punktacja MNiSW: 20.000

P44. Jacek Kubica, Piotr Adamski, **Katarzyna Buszko**, Malwina* Barańska, Joanna Sikora, Michał Piotr Marszałł, Przemysław* Sobczak, Adam Sikora, W. Kuliczkowski, Tomasz Fabiszak, Aldona Kubica, B. Jilma, D. Alexopoulos, Eliano Pio Navarese,

Platelet inhibition with standard vs. lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA) : a randomized, open-label, active-controlled pharmacodynamic and pharmacokinetic study.

Eur. Heart J. - Cardiovasc. Pharmacother. 2019

P45. Piotr Adamski, **Katarzyna Buszko**, Joanna Sikora, Piotr Niezgoda, Tomasz Fabiszak, Małgorzata Ostrowska, Malwina Barańska, Aleksandra Karczmarska-Wódzka, Eliano Pio Navarese, Jacek Kubica.

Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor.

Sci. Rep. 2018 : Vol. 9, s. 3924, 1-8.

IF: 4.122, Punktacja MNiSW: 40.000

4.4. Planowane badania i badania w trakcie realizacji

W zakresie zagadnień związanych z przedstawionym cyklem prac wraz ze współautorami prac planujemy rozszerzenie badań o włączenie do nich grupy osób zdrowych i porównanie ich wyników z wynikami otrzymanymi u osób diagnozowanych w kierunku VVS. Planujemy analizę testów pochyleniowych z inną prowokacją farmakologiczną (adenozyna, isopropanol).

W ramach pracy w zespole Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych (Wydział Lekarski, CM) kontynuowany jest projekt ELECTRA jako badanie wieloośrodkowe. W trakcie realizacji jest również projekt PREDATOR złożony z dwóch badań. Są to badania wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene. Projekt dotyczy oceny częstości występowania duszności po tikagrelorze u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST oraz ze stabilną chorobą wieńcową, którzy zostali poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej. Analizie zostanie poddana ocena wpływu teofiliny na redukcję duszności w wyżej wymienionej grupie pacjentów.

Kolejnym projektem w końcowej fazie realizacji w ramach pracy w zespole Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych (Wydział Lekarski, CM) i we współpracy z Katedrą Inżynierii Biomedycznej (Politechnika Wrocławska) oraz Katedrą Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wiedniu jest projekt dotyczący opracowania matematycznych modeli metabolizmu tikagreloru u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

4.5. Aktywny udział w konferencjach (referaty i sesje plakatowe):

Konferencje międzynarodowe:

- 1M. 36 Symposium on Mathematical Physics, "Open Systems & Quantum Information", Toruń, June 9-12, 2004, *Transient dynamics in nonlinear maps*, **Katarzyna Buszko**, Krzysztof Stefański
- 2M. 39 Symposium on Mathematical Physics, Toruń, June 11-12, 2007, *Short-time estimates of Lyapunov exponents in nonlinear dynamical systems*, Katarzyna Piecyk, **Katarzyna Buszko**, Krzysztof Stefański
- 3M. International Conference on Dynamical Systems in honour of Michał Misiurewicz on his 60th birthday. Będlewo, Poland, 30 VI-5VII 2008, *Finite-time Lyapunov exponents for maps from periodic windows*, Krzysztof Stefański, **Katarzyna Buszko**, Katarzyna Piecyk
- 4M. 8-th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, and Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology. Kraków, 28 VI-2 VII 2011, *Transient chaos measurements using finite-time Lyapunov exponents in model of population dynamics*, **Katarzyna Buszko**, Krzysztof Stefański.
- 5M. ESGCO 2012. 7th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations. Kazimierz Dolny, 22-25 IV 2012, *Symbolic dynamics application in measuring*

arterial baroreceptors reflex, **Katarzyna Buszko**, Piotr Weber, Paweł Zalewski, P. Peplowski, Jacek Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe

- 6M.** 2013 CHAOS. 6th Chaotic Modeling and Simulation International Conference. Ed. C. H. Skiadas. Istanbul, Turkey, 11-14 VI 2013, *Transient chaos measurements using finite-time Lyapunov exponents in multidimensional systems*, **Katarzyna Buszko**, Krzysztof Stefański.
- 7M.** 9-th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, and Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology. Gothenburg, Sweden, 15-19 June 2014, *Period-length estimate of Lyapunov exponent for probing transient chaos in model of population dynamics*, **Katarzyna Buszko**, Krzysztof Stefański
- 8M.** Applied Mathematics in Biosciences, Physics and Engineering, Gdańsk 27-29 November 2014, *Investigation of Total Peripheral Resistance with Approximate Entropy in diagnosis of vasovagal syndrome*, **Katarzyna Buszko**, Edward Koźluk, Agnieszka Piątkowska.
- 9M.** International Cardiovascular Research Meeting, Bydgoszcz, 11-13.IV.2015, *Variability of prasugrel antiplatelet activity*, M.A. Molska, Michał Kasprzak, **Katarzyna Buszko**
- 10M.** Computing in Cardiology. Nice, France, 6-9.IX 2015, *Entropy in description of vasovagal syndrome mechanism*, **Katarzyna Buszko**, Edward Koźluk, Agnieszka Piątkowska
- 11M.** EMBEC'17 & NBC'17: the joint conference of the European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC). Tampere, Finland, June 11-15, 2017, *Entropy in analysis of hemodynamic response on tilt test in patients with syncope*, **Katarzyna Buszko**, Agnieszka Piątkowska, Edward Koźluk.
- 12M.** International Cardiovascular Research Meeting, Bydgoszcz, 10-12.V.2018, *Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) - as a potential new method of monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy in STEMI patients treated with ticagrelor*. Przemysław Sobczak, Krzysztof Pstrągowski, **Katarzyna Buszko**, Aleksandra Karczmarska-Wódzka, Joanna Sikora, Jacek Kubica

Konferencje krajowe:

- 1K.** XIII Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie Serpice, 18-22 IX 2007, *Short-time estimates of Lyapunov exponents in models of population dynamics*, **Katarzyna Buszko**, Katarzyna Piecyk, Krzysztof Stefański.

2K. XIV Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie, Leszno n. Warsaw, 17-20 IX 2008, *Measuring transient chaos in models of population dynamics*, **Katarzyna Buszko**, Katarzyna Piecyk, Krzysztof Stefański

3K. XX Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie, Łochów, 23-27 IX 2014, *Symbolic dynamics methods in the evaluation of baroreflex activity after whole-body cryotherapy*. **Katarzyna Buszko**, Piotr Weber, Paweł Zalewski, Małgorzata Tafil-Klawe, Jacek Klawe, Piotr Peplowski.

4K. XXII Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie. Sandomierz IX 2016, *The analysis of cardiovascular response on tilt table test in diagnosis of syncope*, **Katarzyna Buszko**, Agnieszka Piątkowska, Edward Koźluk.

Udział w badaniach prezentowanych na konferencjach (współautor) – bez udziału w konferencji

1BU. XI Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie Zawoja, 21- 24 IX 2005, *Lyapunov exponents in biomedical sciences*, Katarzyna Piecyk, **Katarzyna Buszko**

2BU. 41 Symposium on Mathematical Physics Toruń, June 5-6, 2009, *Lyapunov exponents in measuring transient chaos*, Krzysztof Stefański, **Katarzyna Buszko**

3BU. 45 Symposium on Mathematical Physics, Toruń, June 1-2, 2013, *Modeling finite-time Lyapunov exponents in transient chaos*, Krzysztof Stefański, **Katarzyna Buszko**

4BU. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). Barcelona, Spain, 30 X-2 IX 2008, *Arterial baroreceptor control or heart rate in obese subjects during tilt table test*, Jacek Klawe, Paweł, Zalewski, **Katarzyna Buszko**, Małgorzata Tafil-Klawe, Piotr Weber.

5BU. The 2nd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). Barcelona, Spain, 30 X-2 IX 2008, *Heart rate variability in obese subjects during tilt table test*, Paweł Zalewski, **Katarzyna Buszko**, Jacek Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, Piotr Weber.

6BU. I Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Rehabilitacji i Polskiego Towarzystwa Fizjoterapii "Rehabilitacja Polska". Warszawa, 11-13 IX 2009, *Ocena skuteczności terapii skojarzonej - laseroterapii i terapii zimnem z kompresoterapią w leczeniu objawów gonartrozy*. Katarzyna Ciechanowska, Magdalena Weber-Zimmermann, Małgorzata Łukowicz, **Katarzyna Buszko**.

7BU. VII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Rehabilitacji "Cywilizacyjne uwarunkowania kierunków rozwoju rehabilitacji medycznej". Łódź, 23-25 IX 2010, *Ocena skuteczności różnych zabiegów fizykalnych w leczeniu objawów gonartrozy*,

Małgorzata Łukowicz, Justyna Szymańska, Katarzyna Ciechanowska-Mendyk, Magdalena Weber-Rajek, Agnieszka Skopowska, **Katarzyna Buszko**, A. Fryś, A. Bonia.

8BU. 37th World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology. Medical Hydrology and Balneology: from molecules to society. Paris, 23-26 VI 2010, *Hemodynamics changes after whole-body cryotherapy in healthy subjects.*

Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, Paweł Zalewski, **Katarzyna Buszko**

9BU. XXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Balneologii i Medycyny Fizykalnej, Nałęczów, 8-11 IX 2011, *Ocena wpływu jednorazowego zabiegu krioterapii ogólnoustrojowej na wybrane parametry hemodynamiczne i procesy termoregulacji u osób zdrowych*, Paweł Zalewski, Jacek J. Klawe, Małgorzata Tafil-Klawe, Piotr Weber, **Katarzyna Buszko**, Andrzej Lewandowski.

10BU. iMEDIC 2016 Bydgoszcz: International MEDical Interdisciplinary Congress 2016 Bydgoszcz:

- *Biomarkers in chronic heart failure*, Daniel Rogowicz, Łukasz Wołowicz, Joanna Banach, Ewa Gruszczyńska, **Katarzyna Buszko**, Władysław Sinkiewicz.
- *The impact of socioeconomic conditions on the level of adherence to medical recommendations in patients with chronic systolic heart failure*, Daniel Rogowicz, Łukasz Wołowicz, Joanna Banach, Ewa Gruszczyńska, **Katarzyna Buszko**, Władysław Sinkiewicz
- *Usefulness of serum C-reactive protein level as prognostic factor in patients with chronic heart failure*, Daniel Rogowicz, Łukasz Wołowicz, Joanna Banach, Ewa Gruszczyńska, **Katarzyna Buszko**, Władysław Sinkiewicz

Bierny udział w konferencjach:

1. International Cardiovascular Research Meeting, Bydgoszcz, 12-14.V.2016

2. International Cardiovascular Research Meeting, Bydgoszcz, 11-13.V.2017

4.6. Referaty wygłoszone na seminariach:

Seminarium Zakładu Teorii Układów Biomedycznych (2000-2006)

- *Dynamika przejściowa w rodzinie odwzorowań logistycznych*
- *Nieasympdotyczne zachowania chaotyczne w rodzinie odwzorowań Hénona*
- *Nieasympdotyczne zachowania chaotyczne w układzie Lorenza*

Seminarium Grupy Hard Heart (Uniwersytet Gdański, Instytut Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki)

- *Pułapki w analizie danych biomedycznych na przykładzie danych systemu Task Force Monitor*
(wrzesień 2013)

4.7 Udział w warsztatach i szkoleniach

1. „Metody matematyczne w medycynie”, Centrum Zastosowań Matematyki, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, Gdańsk, 7-8 luty 2013
2. „Modelowanie matematyczne i współpraca interdyscyplinarna”, Centrum Zastosowań Matematyki, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, Gdańsk, 26-28 wrzesień 2013
3. „Statystyka i analiza danych”, Centrum Zastosowań Matematyki, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, Gdańsk, 20-22 luty 2014
4. „Matematyka przemysłowa”, Centrum Zastosowań Matematyki, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, Gdańsk, 16-18 październik 2014
5. Statystyka i analiza danych II”, Centrum Zastosowań Matematyki, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, Gdańsk, 19-21 luty 2015
6. „Statystyka w medycynie-metaanaliza”, Statsoft, Kraków, 28-29 maj 2017

4.8 Granty badawcze

1. Udział w realizacji grantu na badania własne Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy **grant BW33/2001**
2. Udział w realizacji grantu na badania własne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, **grant BW11/2004**
3. **Kierownik** grantu na badania własne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, **grant BW06/2008**
4. Udział w realizacji grantu “2016 Grant dla Młodych Naukowców Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
6. Wsparcie w zakresie analizy danych beneficjenta Grantu Diamentowego - **grant 2015-2018 DI2014009144**

4.9 Współpraca naukowa

4.9.1 Współpraca z jednostkami Collegium Medicum:

- Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, CM (od 2015)
- Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Wydział Nauk o Zdrowiu, CM (2008-2014)
- Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski, CM (2008-2014)
- Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, CM (2008-2012)

4.9.2 Współpraca z krajowymi ośrodkami naukowo-badawczymi

- I Klinika i Katedra Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (od 2013)
- Katedra Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Wrocławska (od 2017)
- Grupa Seminaryjna Hard Heart (Wydział Fizyki, Uniwersytet Gdański) (jestem członkiem grupy)

4.9.3 Współpraca z zagranicznymi ośrodkami naukowo-badawczymi

- Institute for Ageing and Health, The Medical School, Newcastle University
- Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna
- Department of Cardiology, Medical University of Vienna
- National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom
- 2nd Department of Cardiology, National and Capodistrian University of Athens

4.10 Udzielone recenzje

W latach 2013-2019 wykonałam 10 recenzji:

- Monografia „Metody matematyczne w zastosowaniach”, tom I, Centrum Zastosowań Matematyki, Gdańsk 2013 (5)
- Artykuły portalu Centrum Zastosowań Matematyki, Politechnika Gdańska(4)
- Czasopismo Entropy (Lista Filadelfijska IF=2.3, JCR, Web of Science, Scopus) (1)

4.11 Nagrody i wyróżnienia

1. Zespołowa Nagroda Rektora UMK, I stopnia za osiągnięcia w dziedzinie naukowo-badawczej w 2015 roku
2. Wyróżnienie Prorektora d.s Collegium Medicum za wysoką ocenę zajęć dydaktycznych otrzymaną od studentów w roku akademickim 2016/2017
3. Indywidualna Nagroda Rektora UMK, II stopnia za działalność w dziedzinie naukowo-badawczej w roku 2017
4. Wyróżnienie Prorektora d.s Collegium Medicum za wysoką aktywność naukową marzec 2018
5. Wyróżnienie Prorektora d.s Collegium Medicum za wysoką aktywność naukową grudzień 2018

5. Podsumowanie bibliometryczne

Jestem autorem i współautorem:

- 52 pełno-tekstowych oryginalnych prac, 3 rozdziałów w monografiach oraz 24 streszczeń zjazdowych
- Sumaryczny współczynnik oddziaływania **Impact Factor (IF) publikacji naukowych**, według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania: 76.999
- Sumaryczny współczynnik oddziaływania **Impact Factor (IF) publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego** według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania (5 prac) 14.431
- Sumaryczny współczynnik oddziaływania **Impact Factor (IF) publikacji naukowych nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego** według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania: 62.568
- Liczba punktów za **publikacje naukowe**, według Komunikatów Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem opublikowania artykułu: 808
- Liczba punktów za **publikacje naukowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**, według Komunikatów Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem opublikowania artykułów 165
- Liczba punktów za **publikacje naukowe nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**, według Komunikatów Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem opublikowania artykułów: 643
- Liczba cytowań prac według bazy Web of Science (WoS) (stan na dzień 03.04.2019) 159
- Liczba cytowań prac według bazy Scopus: 155 (stan na dzień 03.04.2019)
- Indeks Hirscha publikacji według bazy Web of Science (WoS): 5 (stan na dzień 03.04.2019)
- Indeks Hirscha publikacji według bazy Scopus: 5 (stan na dzień 03.04.2019)
- Przyrost parametrów bibliometrycznych po uzyskaniu stopnia doktora:
 - IF=71.751
 - MNiSW=765

Pozostałe informacje dotyczące działalności dydaktycznej i organizacyjnej zamieściłam w załączniku nr 11 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Podpis