

Rola pniowego systemu homeostazy w udarze mózgu

The role of the brainstem homeostatic system in stroke

Roman Mazur¹, Małgorzata Świerkocka-Miastkowska², Grzegorz Osiński³, Tomasz Pałka¹, Gerhard Nikolaiczik¹

¹Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Neurologii Dorosłych, Akademia Medyczna w Gdańsku

³Instytut Fizyki, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono rolę, jaką w ostrej fazie udaru mózgu spełnia pniowy system homeostazy. Spadek dopływu energii do struktur mózgowia, który jest niewątpliwie istotą udaru, bez względu na jego etiologię i punkt wyjścia (przyczyna pierwotna mózgowia lub przyczyny pozamózgowe), prowadzi do załamania się równowagi pniowej, objawiając się niedomogą pniową (ITC). Jej główną cechą są zaburzenia przytomności. Zrozumienie mechanizmów prowadzących do załamania się homeostazy pnia mózgu powinno spowodować podejmowanie lepszych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych w przebiegu udaru.

Udar Mózgu 2008; 10 (1): 15–20

Słowa kluczowe: udar mózgu, pniowy system homeostazy, deficyt energetyczny

Abstract

The crucial role of the brainstem homeostatic system in pathophysiology of acute phase of stroke is presented by the authors of the paper. Diminished supply of energy to structures of the brain what is obviously the cause of stroke, leads to heavy disturbances of brainstem functions — brainstem insufficiency (ITC, *insufficiencia trunci cerebri*). The main symptoms of ITC are disturbances of consciousness. Understanding mechanisms underlying brainstem homeostasis should result in better diagnostic and therapeutic decisions in stroke.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2008; 10 (1): 15–20

Key words: stroke, brainstem homeostatic system, energy deficit

Istotą ostrej fazy udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego, jest deficyt energetyczny struktur mózgowia (półkule mózgowe, pień mózgu, mózdzek), czyli nieprawidłowy stosunek ilości energii dostarczanej do tkanek mózgu do ich aktualnego zapotrzebowania [1]. Deficyt ten wynika z zaburzenia funkcjonowania systemów odpowiedzialnych za prawidłowe przekazywanie energii w całym organizmie człowieka, a w szczególności w układzie nerwowym. Zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym są jego najczęstszą przyczyną [2]. Niedostateczne zaopatrzenie tkanki nerwowej w zasoby energetyczne może być spowodowane niedrożnością lub zmniejszoną drożnością naczyń domózgowych lub móz-

gowych, spadkiem rzutu minutowego serca, ale również zaburzeniami hemodynamicznymi (obniżenie lub znaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego). Nieobojętne dla bilansu energetycznego mózgowia są podwyższony hematokryt oraz wartość bilansu wodno-elektrolitowego. Zmiany gazometryczne, poprzez nieprawidłowości w dostarczaniu tlenu i usuwaniu dwutlenku węgla na poziomie poszczególnych komórek, powodują zaburzenie metabolizmu tkankowego, prowadząc do załamania się właściwej dynamiki zarówno przemiany glukozy, jak i katabolizmu i anabolizmu lipidowego. Nie należy również zapominać o znaczeniu układu hormonalnego, który reguluje wiele przemian chemicznych, zapewniając tym samym utrzymanie odpowiedniej równowagi energetycznej.

Działanie układu nerwowego jest wielopoziomowe, bardzo złożone i nie do końca poznane. W naukach przyrodniczych często występują takie bardzo skomplikowane układy, których dokładny opis w czysto redukcjonistycznym ujęciu jest trudny lub wręcz niemożliwy do zastosowania [3]. Wtedy, szczególnie w złożonych układach dynamicznych,

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Roman Mazur
Katedra i Klinika Neurologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
Tel.: 0 52 585 47 40, tel./faks: 0 52 585 40 32
e-mail: kikneuro@cm.umk.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 5 września 2008 r.
Zaakceptowano do druku: 15 października 2008 r.

znajduje zastosowanie prosta, fundamentalna zasada zachowania energii w układzie. Zasada ta bardzo dobrze sprawdza się w układach izolowanych, może również przynosić wymierne korzyści na poziomie makromolekularnym, jeśli w prawidłowy sposób zostaną rozpoznane i opisane przemiany energetyczne zachodzące zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz badanego układu. Gdy na działanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) spojrzy się przez pryzmat jego zapotrzebowania energetycznego, staje się zrozumiałe, że dozór i utrzymanie bilansu energetycznego zależą od sprawności całego organizmu człowieka [4].

Według definicji Mariana Mazura, polskiego cybernetyka, życie to [5]:

- pobór energii;
- przetwarzanie energii;
- kumulowanie energii;
- homeostaza (równowaga układu).

Homeostaza nie może być w tym wypadku traktowana jako z góry zadana wartość, charakterystyczna dla każdego człowieka, lecz jako równowaga dynamiczna układu jako całości [6]. Taka równowaga powinna być, zgodnie z definicją dynamiczną, równowagą metatrwałą. Co prawda, niewielkie zaburzenie powoduje chwilową zmianę, ale po jakimś czasie układ powraca do swojego stanu pierwotnego. Stany równowagi metatrwałej są stanami **atraktorowymi**, w których możliwe jest przejście nawet między skrajnymi poziomami energetycznymi układu (bifurkacja) [7]. W przypadku organizmu człowieka takie skrajne poziomy energetyczne mogą oznaczać jego życie lub śmierć. W tym ujęciu załamanie się globalnego systemu przemian energetycznych organizmu na jakimkolwiek poziomie prowadzi do zakłócenia homeostazy, co oznacza stan zagrożenia życia. Zrozumienie mechanizmów dynamicznych odpowiedzialnych za udar mózgu i obserwacja zmian homeostazy w przebiegu udaru mają fundamentalne znaczenie nie tylko dla bieżącej oceny stanu chorego — pozwalają także zracjonalizować proces diagnostyki i leczenia [8, 9].

We współczesnej wiedzy klinicznej, dotyczącej udarów mózgu, kładzie się szczególny nacisk na działania profilaktyczne. Na całym świecie prowadzone są prace badawcze dotyczące czynników ryzyka udaru. Modyfikacja tych czynników, zdaniem badaczy, jest w stanie zmniejszyć zachorowalność na udar. W pracach ukazano również czynniki niemodyfikowalne, których obecność (na dzisiejszym etapie) nie pozwala uniknąć ryzyka udaru mózgu. Szczególne znaczenie przypisuje się polimorfizmom genowym występującym na poziomie nukleotydów w genach wpływających na regulację ciśnienia tętniczego, gospodarkę tłuszcz-

cową, metabolizm, reakcje zapalne i stres tlenowy. Zdaniem autorów to szczególne znaczenie wynika z przesłanek energetycznych — są ściśle związane z procesami energetycznymi, metabolicznymi, zachodzącymi na różnych poziomach w organizmie człowieka [10]. Braki regulacyjne, nieoptymalne warunki produkcji energii (np. stres tlenowy), zaburzone procesy biochemiczne (np. metylacja) zawsze wiążą się z ryzykiem wystąpienia nierównowagi, zaburzeń, a następnie choroby. Szczególnie warte uwagi są grupy polimorfizmów: apolipoproteina E (ApoE), białko przenoszące estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transport protein*) i selektyna E (SELE), odpowiedzialne za metabolizm tłuszczów, cholesterolu, tworzenie się blaszek miażdżycowych, funkcjonalność i integralność naczyń krwionośnych. Polimorfizm reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, *5,10 methylene tetrahydrofolate reductase*), poprzez zaburzenia metabolizmu witamin z grupy B i wtórnie homocysteiny, zwiększa podatność na uszkodzenie naczyń krwionośnych, powstawanie zakrzepów, udarów i zmian zwyrodnieniowych. Czynniki związane z nadciśnieniem tętniczym to: białko wiążące guaninę (GNB3, *guanine-nucleotide-binding protein beta(3) subunit*), angiotensyna (AGT) i receptor angiotensyny typu 1 (AGTR1, *angiotensin receptor type 1*). Za równowagę mechanizmów utleniania i redukcji odpowiedzialny jest cytochrom b-245- α (CYBA), którego mutacje istotnie wpływają na dysproporcje między procesami oksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi w komórkach mięśni gładkich, znajdujących się w ścianach naczyń krwionośnych.

Prezentacja powyższych czynników wskazuje na potrzebę skupienia się na profilach genetycznych, a nie na poszczególnych polimorfizmach. Identyfikacja profilu nie powinna jednak służyć do stwierdzenia podwyższonego ryzyka i pogłębienia obaw pacjenta. Dzięki odpowiedniej suplementacji, farmakoterapii i zmianie trybu życia pozwala ona obniżyć ryzyko zachorowania, ale przede wszystkim daje pacjentowi świadomość możliwości aktywnego przeciwdziałania potencjalnej chorobie oraz przejęcia odpowiedzialności za własne zdrowie i życie.

Czynnikiem istotnym zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej, jest sprawnie działający system immunologiczny. Nie chodzi tylko o obronę przeciwniekcyjną, ale również o tolerancję immunologiczną, nadzór tkankowy oraz — co w przypadku udaru jest niezwykle istotne — o funkcje proregeneracyjne. W dobie rozpowszechnionego stosowania leków immunosupresyjnych, antybiotyków, hormonów steroidowych — silnych

antagonistów grasicy powstaje pytanie o ewentualne korzyści, które mogłyby przynieść podawanie immunomodulatorów, takich jak na przykład preparaty grasiczopochodne.

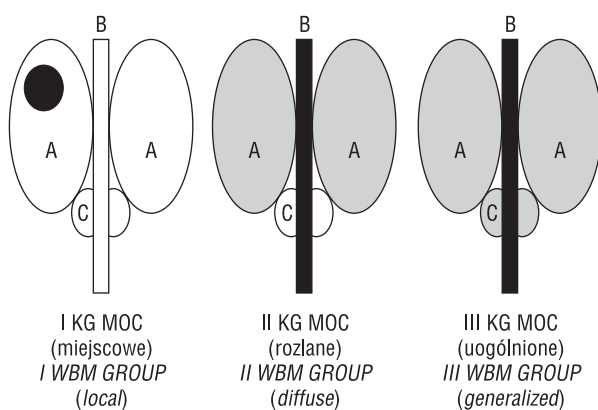
Zdaniem autorów ogromny postęp, jaki się obserwuje w zwalczaniu udaru mózgu na świecie, spowodowała zmiana mentalności osób działających na rzecz chorych dotkniętych tą katastrofą mózgową [11, 12]. Zmieniło się nastawienie, że w tego rodzaju chorobie naczyniowej mózgu nie można wiele dokonać. Głównymi czynnikami, które zmniejszają zachorowalność, śmiertelność i kalectwo z powodu udaru mózgu, zdają się być:

- profilaktyka;
- interdyscyplinarne podejście do diagnostyki i leczenia;
- poprawa organizacji opieki nad chorymi z udarem mózgu, szczególnie w ostrym okresie choroby;
- wprowadzanie nowej aparatury do diagnostyki chorób naczyniowych mózgu;
- wprowadzanie nowych metod leczniczych.

Kliniczne postrzeganie udaru mózgu to nie tylko patrzenie przez pryzmat definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), zgodnie z którą jest to **nagły stan** zagrażający życiu, który objawia się ogniskowymi lub uogólnionymi zaburzeniami czynności mózgu, **utrzymującymi się dłużej niż 24 godziny**, wymagający bezwzględnej hospitalizacji.

Udar mózgu to również:

- ostry deficyt energetyczny tkanek mózgu (ryc. 1):
— miejscowy;



Rycina 1. Rozległość deficytu energetycznego (niedokrwienie) struktur mózgowych: ● — obszar niedokrwiony; A — półkule mózgowe; B — struktury linii środkowej (czoło, spoidło wielkie mózgu, robak mózdzku, pień mózgu); C — struktury tylnej jamy (pień mózgu, mózdzek)

Figure 1. Distribution of energetic deficit (ischaemia) of cerebral structures: ● — region of ischaemia; A — cerebral hemispheres; B — central line structures; C — brainstem and cerebellum

Tabela I. Zaburzenia motoryki ogólnej ciała (często sterowanie osią ciała) i przytomności

Table I. Disturbances of whole body motorics and consciousness

Grupa kliniczna	Motoryka ogólna ciała					
Clinical group	Whole body motorics					
I						
II						
III		Zaburzenia przytomności Disturbances of consciousness				
Legenda/legend						
Nie obraca się z boku na bok Cannot change position	Obraca się z boku na bok Changes position	Siada Able to sit	Stoi Able to stand	Chodzi Able to walk		

— rozległy;

— uogólniony;

- powodujący zaburzenia:

— motoryki ogólnej ciała (w tym często sterowania osią ciała);

— przytomności.

Załamaniem homeostazy mózgowia jest związane z czynnością pniowego systemu homeostazy (PSH), które objawia się niedomogą pnia mózgu (ITC, *insufficiëntia trunci cerebri*). Jako dynamiczny układ energetyczny PSH zmienia swój stan energetyczny w zależności od czynników wewnętrznych i zewnętrznych, powodując w ten sposób wystąpienie całego spektrum objawów klinicznych, które wymagają wnikliwego monitoringu oraz dokładnej analizy (tab. I). Z praktyki klinicznej doskonale wiadomo, że głównym objawem świadczącym o niewydolności mózgowia są zaburzenia przytomności, co jest równoznaczne z ITC [13].

Wieloletnie doświadczenie kliniczne uczy, że pień mózgu stanowi centrum odpowiedzialne za życie człowieka. Dlatego ustanie czynności pnia mózgu można by traktować jako ustanie **życia człowieka**. Jednak w celu dokładnego określenia poziomu energetycznego PSH, szczególnie w stanach terminalnych, konieczne jest jego dokładne zbadanie — zarówno na polu klinicznym, jak i w zakresie analizy teoretycznej. Nie należy jednak przy tym zapominać, że sztuczne utrzymanie akcji serca, oddechu i metabolizmu w tym kontekście jest tylko utrzymaniem **życia ciała człowieka**.

Jaką rolę odgrywa PSH w funkcjonowaniu mózgowia i całego ustroju człowieka?

Można przyjąć, że ustrój człowieka, w tym również OUN, składa się z czterech wzajemnie ze sobą związanych bytów:

- struktury;
- czynności;
- rozumu;
- energii.

Należy przy tym zaznaczyć, że chociaż *a priori* czynność, w ujęciu klasycznej ontologii, zawsze związana jest z jakąś strukturą neuronalną, to jednak wzajemne odwzorowanie przynależności i wzajemnych relacji nie jest jednoznaczne ani nie wykazuje cech wynikających z paradygmatu nauk redukcjonistycznych. Należy więc traktować taki podział jako ujęcie wynikające z teorii systemów, gdzie suma części składowych poszczególnych czynników tworzy nową jakość niebędącą wcale jej prostą addytywnością.

Struktura stanowi wszystko to, co nie może istnieć bez zajmowania przestrzeni.

Czynność jest zależnym od czasu dynamicznym procesem aktywności struktury, nie może więc istnieć bez czasu.

Rozum, którego najważniejszą częścią jest świadomość, nie jest ani strukturą, ani czynnością, jednak nie może istnieć bez tych dwóch podstawowych bytów. „Wyrasta” on jako nowa jakość w splocie wymiarów czasowo-przestrzennych, opartych na skomplikowanej sieci neuronów. Takie ujęcie problemu może wydawać się nie do końca zrozumiałe, ale autorzy przyjmują powyższy aksjomat *a priori* w całej pracy.

Energia (z gr. *ενεργος* [‘energos’]) jest przez autorów traktowana w sposób klasyczny — jako możliwość struktury (materii) do wykonywania czynności (pracy). Bez niej nie ma więc życia.

Aby te wszystkie wymienione byty mogły działać, muszą pozostawać w równowadze, co inaczej można określić jako homeostazę. W pojęciu lekarskim załamanie się tej równowagi to choroba. Permanentny brak równowagi prowadzi do śmierci żywej istoty. Wprowadzając pojęcie **pniowego systemu homeostazy** w udarze mózgu, autorzy chcą wyjaśnić nie tylko wzajemne relacje między układami regulacji czynności pnia mózgu, ale również ich bezpośredni wpływ na właściwe utrzymanie homeostazy całego mózgowia.

Patrząc na ustrój ludzki jako całość przez pryzmat równowagi, musi być ona zachowana w każdej części organizmu człowieka [14, 15]. Własny system równowagi musi posiadać każda komórka, jak również każdy narząd i w ogólności cały organizm człowieka. Aby ustrój człowieka mógł działać jako całość, musi być wyposażony w nadrzędny system sterujący wszystkimi układami homeostatycznymi organi-

zmu. Takim nadrzędnym układem sterującym jest, według autorów, PSH, bez którego — jak już powiedziano — **nie ma życia człowieka**. Gdy mózgowie wykazuje głęboki deficyt energetyczny, jaki występuje w udarze mózgu, dochodzi do załamania się nadrzędnego systemu równowagi — PSH. Klinicznie stan ten objawia się nieświadomością pnia mózgu. Rozpoznanie jest proste — pojawia się zaburzenie przytomności. Pogłębieniu zaburzonej homeostazy pniowej towarzyszy narastające, ilościowe zaburzenie świadomości — senność, sen głęboki, śpiączka.

U większości chorych, szczególnie z tak zwanymi złośliwymi zawałami mózgu, oraz w przebiegu wczesnych, masywnych krwotoków półkulowych, można zaobserwować objawy kliniczne poprzedzające wystąpienie nieświadomości pniowej. Są to zaburzenia neuropsychologiczno-psychiatryczne — pobudzenie psychoruchowe, agresja, zaburzenia poznawcze. Można to tłumaczyć pobudzeniem układu PSH, który znalazł się w podwyższonym stanie energetycznym [16–18]. Czas trwania tego stanu może być różny i zależy od struktury atraktorowej układu każdego człowieka [19, 20].

W warunkach fizjologicznych PSH pobudza, hamuje oraz reguluje czynność mózgowia. Problem ten należy rozpatrywać nie w ujęciu redukcjonizmu naukowego, lecz wprowadzając pojęcie opisujące system dynamiczny odpowiedzialny za generowanie poszczególnych czynności na odpowiednich etapach [21]. Dawniejsze modele, jak na przykład BAS (*brain activating system*), wprowadzony w literaturze anglosaskiej, jest utożsamiany z czynnością tworzącego siatkowatego pnia mózgu, który pobudza — aktywizuje mózgowie. Jednak, zdaniem autorów, jest to obraz niepełny. Obserwując przebieg kliniczny ITC, której osiowym objawem są zaburzenia przytomności będące wyrazem obniżenia się aktywności pnia mózgu, można dostrzec bezpośredni wpływ na inne systemy regulacyjne oddziałujące na równowagę, i to nie zawsze w znaczeniu spadku aktywności poszczególnych układów. Jednak sam BAS mieści się jak najbardziej w strukturze PSH — jako element składowy tego regulacyjnego układu dynamicznego [22].

Monitorowanie ITC jest równoznaczne z **wglądem w PSH**.

Stopień zakłóceń czynności pniowych w udarze mózgu ocenia się na podstawie:

- głębokości zaburzeń przytomności;
- pojawienia się patologicznych zespołów pniowych:
 - **górných** śródmózgowiowo-mostowych;
 - **dolnych** opuszkowych.

Pojawienie się w przebiegu udaru mózgu dolnych zespołów pniowych objawia się:

- głęboką śpiączką;
- zwiotczeniu mięśni szkieletowych całego ciała;
- zniesieniem odruchów własnych;
- sztywnymi, szerokimi źrenicami niereagującymi na światło;
- brakiem odruchów rogówkowych;
- zatrzymaniem czynności oddechowych;
- bradykardią;
- obniżeniem ciśnienia tętniczego;
- nieco podwyższoną lub prawidłową temperaturą.

Wysprzęgleniu półkul od pnia towarzyszą kliniczne objawy zaburzeń przytomności oraz zakłócenia:

- motoryki gałek ocznych i źrenic;
- motoryki pniowej (odmóżdżenie);
- „burza wegetatywna”.

Pniowy system homeostazy w pierwszej fazie udaru, poprzez podwyższenie ciśnienia tętniczego (*Cushing reflex*) oraz przyspieszenie oddechu i tętna, „wchodzi” na wyższy poziom energetyczny, aby zapewnić funkcjonowanie organizmu jako całości. Dotyczy to tak zwanego okresu podrażnienia. Struktura atraktorowa PSH jest bardzo skomplikowana, ale to właśnie w obrębie tego systemu dokonują się istotne procesy samoregulacyjne. Używając przenośni, można stwierdzić, że system „sam lepiej wie”, co jest w takim krytycznym momencie bardziej potrzebne — obniżenie czy podwyższenie poziomu energetycznego organizmu. Dlatego interwencja z zewnątrz w tym okresie okazuje się nierzadko nieadekwatna do uzyskiwanych rezultatów klinicznych. Zatem wszelkie manipulowanie układem wegetatywnym pnia okazuje się nie do końca dobre.

Podsumowanie

Znajomość czynności PSH ma istotne znaczenie dla prawidłowego leczenia i monitorowania chorych z udarem mózgu.

W procesie diagnostycznym ważne jest ustalenie, czy objawy załamania się PSH i towarzyszącej temu niedomogi pnia mózgu należy traktować jako uszkodzenie pierwotne czy wtórne, spowodowane przez:

- udar pnia mózgu;
- udar półkul mózgu;
- udar mózdzku lub
- wywołany zaburzeniami w narządach wewnętrznych (serce, płuca, nerki itd.).

Tego rodzaju diagnostyka ma ważne znaczenie lokalizacyjne, ułatwia ustalenie etiologii choroby, wpływa również na decyzje dotyczące leczenia. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że sama lokalizacja, czyli znalezienie uszkodzonej **struktury**,

nie jest jednoznacznym czynnikiem decydującym o planie leczenia. Ważne, jeśli nie ważniejsze, jest dokładne monitorowanie **czynności** życiowych pacjenta, dostarczające informacji bezpośrednio o stanie energetycznym PSH, które z rokowniczego punktu widzenia wydaje się zadaniem nadrzędnym. Należy pamiętać, że PSH jest chaotycznym, nieliniowym układem regulującym przemiany energetyczne i jako taki może „zachowywać się” w sposób dalece odbiegający od „liniowych” wyobrażeń. Tylko właściwe, dokładne i indywidualne podejście do każdego pacjenta zapewni sukces we właściwej **predykcji** zachowania PSH, a tym samym pozwoli we właściwym czasie wdrożyć odpowiednie procedury lecznicze.

Chaotyczne zachowanie PSH można wykorzystać z korzyścią dla pacjenta, pamiętając, że układ ma skłonność do zachowań bifurkacyjnych — stanów podrażnienia i wygaszenia, następujących niekiedy kaskadowo po sobie. Te właściwości powinno się uwzględnić w procesie leczenia, odpowiednio pobudzając w okresach samoistnego wygaszania i wygaszając w okresach pobudzenia. W ten sposób zwiększa się szansę doprowadzenia do stanu równowagi homeostatycznej. Wiadomo już, że ów stan równowagi nie będzie wyraźnie ani jednoznacznie widoczny. Aby go osiągnąć, układ może przechodzić przez kolejne stany bifurkacyjne, jednak ich dynamika, dzięki wspomnianemu wyżej postępowaniu, ulegnie zmniejszeniu, przyspieszając powrót pacjenta do zdrowia. Warunkiem uzyskania odpowiednich efektów terapeutycznych jest przy tym odpowiednie doświadczenie lekarskie i właściwe rozpoznawanie stanów klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Parvizi J., Damasio A.: Consciousness and the brainstem. *Cognition* 2001, 79, 135–159.
2. Szeliga J., Janowski M., Jackowski M. i wsp.: Application of non-linear methods in analysis of blood flow dynamics in human carotid artery. *Proc of 4 European Surgery Association* 2000.
3. Glass L.: Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 2001, 410, 277–284.
4. Glass L., Mackey M.C.: *The rhythms of life*. Princeton University Press, Princeton 1988.
5. Mazur R., Książkiewicz B., Nyka W.M., Świerkocka-Miastkowska M.: Pień mózgu — oś życia. *Via Medica*, Gdańsk 2007.
6. Faure P., Korn H.: Is there chaos in the brain? Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Life Sci.* 2001, 324, 773–793.
7. Hilborn R.C.: *Chaos and nonlinear dynamics*. Oxford University Press, Oxford 2005.
8. Świerkocka-Miastkowska M., Osiński G.: Nonlinear analysis of brain spirography signals — the way to new non-invasive diagnostic tool. *Cerebrovasc. Dis.* 2007, 23, 138–139.
9. Świerkocka-Miastkowska M., Osiński G.: Nonlinear analysis of dynamic changes in brain spirography. Results in patients with ischemic stroke. *Clin. Neurophysiol.* 2007, 118, 2822.
10. Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., Ivanov P.C., Peng C.K., Stanley H.E.: Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *PNAS* 99, 2466–2472.

11. Accornero N., Capozza M.: Head-eye movement control model based on genetically selected neural network. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2006, 58, 10–15.
12. Marx J.J., Iannetti G.D., Thoemke F. i wsp.: 3D brainstem topodiagnosis — a voxel based model analyzing MR imaging data. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2006, 58, 26–37.
13. Mazur R., Książkiewicz B., Nyka W.M. (red.): *Udar mózgu w praktyce lekarskiej.* Via Medica, Gdańsk 2004.
14. Ahlstrom C., Johansson A., Hult P.: Chaotic dynamics of respiratory sounds. *Chaos, Solitons & Fractals* 2006, 29, 1054–1062.
15. Esteller R., Vachtsevanos G., Echaz J., Litt B.: A comparison of waveform fractal dimension algorithms. *IEEE Transactions on Circuits and Systems* 2001, 48, 177–183.
16. Acharya U.R., Faust O., Kannathal N., Chua T., Laxminarayan S.: Non-linear analysis of EEG. Signals at various sleep stages. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2005, 80, 37–45.
17. Higuchi T.: Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D* 1988, 31 277–31 283.
18. Packard N.H., Crutchfield J.P., Farmer J.D., Shaw R.S.: Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.* 1980, 45, 712–716.
19. Spasić S., Kalauzi A., Ćulić M., Grbić G., Martać L.: Estimation of parameter k_{max} in fractal analysis of rat brain activity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005, 1048, 427–429.
20. Zbilut J.P., Giuliani A., Webber C.L. Jr: Recurrence quantification analysis and principal components in the detection of short complex signals. *Physics Lett. A.* 2005, 237, 131–135.
21. Anishchenko V.S., Astakov V., Neiman A., Vadivasova T., Schimansky-Geier L.: *Nonlinear dynamics of chaotic and stochastic system.* Springer series in synergetics. Berlin–Heidelberg 2007.
22. Hangos K.M., Bakor J., Szederkenyi G.: *Analysis and control of nonlinear process systems.* Springer Verlag, London 2004.