

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko.

Marek Jastrzębski

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

- 1995 - Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego, *Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*, Kraków.
- 1998 - Specjalizacja z Chorób Wewnętrznych I st., Kraków.
- 2000 - Dyplom ‘*Cambridge Proficiency in English Language*’ (grade A), Cambridge, Kraków.
- 2003 - Specjalizacja z Chorób Wewnętrznych, Kraków, Łódź.
- 2003 - Doktorat z medycyny „Wybrane powikłania narządowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego a markery przewlekłego zapalenia” CM UJ, Kraków.
- 2006 - Specjalizacja z Kardiologii, Kraków, Łódź.
- 2006 - Egzamin z ‘*Clinical Cardiac Pacing*’ *European Heart Rhythm Association*, Lizbona.
- 2007 - Egzamin z ‘*Invasive Electrophysiology*’ *European Heart Rhythm Association*, Barcelona.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych / artystycznych.

Bezpośrednio po uzyskaniu dyplomu ukończenia wydziału lekarskiego na Uniwersytecie Jagiellońskim (20 czerwiec 1995 r.) zostałem zatrudniony, od dnia 1 lipca 1995 r., w I Klinice Kardiologii CM UJ na etacie Państwowego Szpitala Klinicznego, gdzie pracuję, bez przerw, do dzisiaj. Od początku pracy zawodowej, równoległe do zdobywania

doświadczenia klinicznego i wiedzy z zakresu interny i kardiologii (trzy kolejne egzaminy specjalizacyjne w latach 1998, 2003 i 2006) rozwijałem swoje ówczesne zainteresowania naukowe (biochemiczne aspekty nadciśnienia tętniczego i miażdżycy) oraz pasję wąkospecjalistyczną (elektrostymulacja serca, elektrokardiologia) - zgodną z profilem i tradycją Kliniki. Zainteresowanie nadciśnieniem tętniczym i biochemią zaowocowało rozprawą doktorską obejmującą ocenę wpływu przewlekłych subklinicznych procesów zapalnych na występowanie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, a także publikacjami i szeregiem doniesień na zagranicznych konferencjach naukowych.

Po pobycie na zagranicznym stażu szkoleniowym w pracowni elektrofizjologicznej profesora A.J. Camm'a w *St. Georges Hospital* w Londynie w 2000 r. moje zainteresowania elektrostymulacją serca i elektrofizjologią uległy pogłębieniu, tam po raz pierwszy zapoznałem się z praktycznymi aspektami implantacji rozruszników i defibrylatorów resynchronizujących, rejestratorów zdarzeń, interwencyjnym leczeniem arytmii, oraz poznałem organizację i funkcjonowanie nowoczesnej pracowni elektrofizjologicznej. Wkrótce zaowocowało to samodzielnym podjęciem zabiegów ablacji prądem RF (WPW, AVNRT, trzepotanie przedsionków), wszczepieniem pierwszych w Krakowie rozruszników resynchronizujących (2002 r.), rozpoczęciem wszczepiania kardiowerterów-defibrylatorów oraz stopniową modernizacją pracowni. W kolejnych latach, w Pracowni Elektrofizjologii I Kliniki Kardiologii wdrażałem kolejne, nowe procedury terapeutyczne i typu zabiegów (ablacja częstoskurczów komorowych, stymulacja biatrialna, ablacja atypowego trzepotania przedsionków, krioablacja punktowa, ablacje systemem elektroanatomicznym 3D, implantacja rejestratorów zdarzeń, itp.). Potrzebne do tego doświadczenia i wiedzę zdobywałem na kongresach naukowych oraz na kolejnych stażach zagranicznych (2004 r. *Schuechterman Klinik*, Bad Rothenfelde, Niemcy oraz w 2006 r. w pracowni dr D. Kalusche w *Herz-Zentrum*, Bad Krozingen, Niemcy). W kolejnym okresie rozpocząłem w tut. pracowni

interwencyjne leczenie migotania przedsionków, wykonując pierwszy w Krakowie i Polsce południowej zabieg krioablacji balonowej żył płucnych (w 2009 r., po praktyce w *Herz und Gefas Klinik*, Bad Neustadt, Niemcy) oraz zabiegi cewnikami ablacyjnymi wieloelektrodowymi (PVAC). Ponadto jako pierwszy (i do tej pory jedyny) ośrodek w Polsce rozpoczęliśmy wykonywanie zabiegów ablacji system mapowania przestrzennego 3D bezkontaktowego (Ensite Array, w 2009 r.). W tym też okresie, wobec braku w makroregionie wyspecjalizowanych ośrodków pediatrycznych zajmujących się interwencyjnym leczeniem arytmii rozpocząłem wykonywanie zabiegów ablacji i krioablacji u małych dzieci. W kolejnych latach zaowocowało to stałą współpracą z Kliniką Kardiologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Równoległe do zdobywania wiedzy i umiejętności z zakresu elektrofizjologii, ablacji i krioablacji pracowałem nad dalszym rozwojem terapii resynchronizującej, rozpoczynając, od 2007 r., wykonywanie m.in. zabiegów angioplastyki żył serca (pierwsze zabiegi tego typu w Krakowie) podczas implantacji urządzeń resynchronizujących. Zainteresowanie technikami interwencyjnymi w resynchronizacji skłoniło mnie do pogłębienia wiedzy w tym zakresie na stażu w Stanach Zjednoczonych, u protagonisty tych technik, dr S. Worley'a w *Lancaster General Hospital*, w Pensylwanii (2010 r.).

Rozwój zawodowy w zakresie elektrokardiologii interwencyjnej uwieńczyłem, od strony formalnej, zdaniem, jako pierwszy elektrofizjolog w Polsce, obu egzaminów Europejskiego Towarzystwa Rytmu Serca (EHRA – *European Heart Rhythm Association*) tak z zakresu Elektrostymulacji Serca (*Cardiac Pacing*, 2006, Barcelona) jak i Inwazyjnej Elektrofizjologii (*Invasive Electrophysiology*, 2007, Lizbona). Rozwój zawodowy w zakresie elektrofizjologii i elektrostymulacji - dziedzin bardzo dynamicznie się rozwijających nie jest możliwy bez ciągłego wkraczania na tereny nowe i niepoznane. Stąd też miałem możliwość i potrzebę równoległego rozwoju naukowego, który zawsze silnie wiązałem i opierałem o

swoje doświadczenia zawodowe i potrzeby moich pacjentów. Moje zainteresowania naukowe doprowadziły wkrótce do powstania kilkudziesięciu publikacji z zakresu elektrokardiologii, w tym, w najbardziej prestiżowych czasopismach zagranicznych: *Europace*, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *Heart Rhythm*, *Journal of Electrocardiology*, *Journal of Clinical Electrophysiology*.

4. 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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego,

Elektrokardiogram u chorych z niewydolnością serca poddanych terapii resynchronizującej.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. Jastrzębski M, Fijorek K, Czarnecka D. Electrocardiographic patterns during left ventricular epicardial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03504.x. (IF – 1.351)
2. Jastrzębski M, Wiliński J, Fijorek K, Sondej T, Czarnecka D. Mortality and morbidity in cardiac resynchronization patients: impact of lead position, paced left ventricular QRS morphology and other characteristics on long-term outcome. *Europace* 2012 doi:10.1093/europace/eus340. (IF 1.980)
3. Jastrzębski M, Kukla P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Specificity of the wide QRS complex tachycardia algorithms in recipients of cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol.* 2012;45:319-26. (IF 1.109)

4. Jastrzębski M, Kukla P, Fijorek K, Sondej T, Czarnecka D. Electrocardiographic diagnosis of biventricular pacing in patients with non-apical right ventricular leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012 doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03476.x. (IF 1.351)
5. Jastrzębski M. Repetitive pacemaker-mediated tachycardia occurring only during left ventricular pacing: what is the mechanism? *Heart Rhythm*. 2008;5:1482-4. (IF 4.444)
6. Jastrzębski M. Ventricular activation sequence during left ventricular pacing promotes QRS complex oversensing in the atrial channel. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:1682-6. (IF 1.353)

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

Cele badania

1. Ocena cech morfologicznych wystymulowanego zespołu QRS, pozwalających na rozpoznanie przy pomocy 12-odprowadzeniowego EKG obecności lub utraty stymulacji resynchronizującej.
2. Ocena morfologii natywnego zespołu QRS u chorych poddanych terapii resynchronizującej w aspekcie przydatności w tej grupie chorych, uznanych algorytmów różnicujących arytmie komorową od nadkomorowej.
3. Ocena wpływu sekwencji depolaryzacji komórek na zjawisko *oversensing* – nadmierne wyczuwanie zespołu QRS w kanale przedsionkowym urządzenia resynchronizującego
4. Ocena przydatności morfologii zespołu QRS podczas stymulacji czysto lewokomorowej epikardialnej do lokalizacji pozycji elektrody lewokomorowej w żyłach serca.

5. Ocena prognostycznej wartości morfologii zespołu QRS podczas stymulacji czysto lewokomorowej epikardialnej do przewidywania śmiertelności i hospitalizacji w obserwacji odległej.
6. Wpływ wyjściowej morfologii zespołu QRS oraz osiągniętego zwężenia zespołu QRS po wdrożeniu stymulacji resynchronizującej na śmiertelność i hospitalizacje w obserwacji odległej.

Omówienie badań i potencjalnego wykorzystania osiągniętych wyników

Na osiągnięcie naukowe dotyczące zagadnienia „Elektrokardiogram u chorych z niewydolnością serca poddanych terapii resynchronizującej”, składa się cykl sześciu publikacji w czasopismach zagranicznych o łącznym Impact Factor wynoszącym 10.447. Publikacje te powstały w oparciu o ponad 10 lat doświadczeń ich pierwszego autora w leczeniu niewydolności serca terapią resynchronizującą (CRT – cardiac resynchronization therapy) w I Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dotyczą one wąskiego, ale bardzo istotnego aspektu terapii resynchronizującej: obrazów elektrokardiograficznych u tych chorych i ich znaczenia w diagnostyce, kwalifikacji do zabiegu oraz rokowaniu po zabiegu wszczęcia urządzenia resynchronizującego.

Wraz z upowszechnieniem się zastosowania terapii resynchronizującej w leczeniu niewydolności serca, zagadnienia związane z interpretacją elektrokardiogramów w tej grupie chorych stały się kwestiami o dużym znaczeniu klinicznym. Zasadnicze znaczenie diagnostyczne ma rozpoznanie, w oparciu EKG, obecności terapii resynchronizującej. To zagadnienie dotychczas poznane w bardzo małym zakresie było przedmiotem moich badań podsumowanych w publikacji *Electrocardiographic diagnosis of biventricular pacing in patients with non-apical right ventricular leads*. (Jastrzebski M, et al., Pacing and Clinical Electrophysiology 2012). Rozpoznanie obecności elektrostymulacji komorowej w EKG jest

dość proste, jednak odróżnienie stymulacji klasycznej – prawokomorowej od stymulacji resynchronizującej a więc jednoczesnej stymulacji prawej i lewej komory od stymulacji wyłącznie prawokomorowej jest już zagadnieniem znacznie trudniejszym. Utrata terapii resynchronizującej poprzez np. narosnięcie progu stymulacji w lewej komorze, może pozostać niezauważona, ‘zamaskowana’ wciąż obecną stymulacją prawokomorową. Algorytm zaproponowany przez Ammana i wsp. (Ammann P, et al. Ann Intern Med. 2005;142:968-973), do różnicowania pomiędzy stymulacją resynchronizującą a stymulacją prawokomorową, zbudowany w oparciu o małą grupę chorych, posiada kilka istotnych ograniczeń m.in. oparcie analizy tylko na odprowadzeniach przedsercowym V1 oraz kończynowym I, uniemożliwia zastosowanie tej metody do chorych z elektrodą prawokomorową zlokalizowaną w torze wypływu prawej komory lub na przegrodzie międzykomorowej (coraz częściej stosowana lokalizacja, np. w I Klinice Kardiologii SU u ok. 80% chorych). Jest tak, ponieważ stymulacja prawokomorowa z toru wypływu w dużym odsetku prowadzi do powstania dominującego wektora depolaryzacji komór skierowanego w stronę prawą a więc powstania ujemnych zespołów QRS w odprowadzeniu kończynowym I, analogicznie jak podczas stymulacji resynchronizującej. Opracowany i opublikowany przez nas algorytm różnicujący po raz pierwszy objął analizą chorych z elektrodą prawokomorową umieszczoną w torze wypływu prawej komory i na przegrodzie międzykomorowej. W oparciu o analizę ponad pół tysiąca elektrokardiogramów zidentyfikowaliśmy cechy różniące stymulację RV od stymulacji BiV, które następnie posłużyły do skonstruowania algorytmu pozwalającego wykryć przy pomocy zwykłego EKG utratę terapii resynchronizującej. Następnie, na niezależnej grupie elektrokardiogramów, analizowanych równolegle przez dwóch obserwatorów, oceniliśmy właściwości diagnostyczne tego algorytmu. Osiągnięta ogólna dokładność diagnostyczna, wynosząca 95%, przy, jednocześnie, względnie prostej konstrukcji algorytmu (4 kroki, ocena tylko odprowadzeń V1 i V6 oraz szerokości zespołów

QRS) sprawia, że można mieć nadzieję na szerokie wykorzystanie tego algorytmu w praktyce klinicznej.

Zagadnienie utraty resynchronizacji i interpretacji EKG u chorych z rozrusznikiem resynchronizującym to nie tylko kwestia różnicowania między morfologią wystymulowanego biwentrikularnego i wystymulowanego prawokomorowego zespołu QRS. W przypadku utraty resynchronizacji na skutek tachyarytmii pojawia się zagadnienie rozróżnienia pomiędzy tachyarytmią komorową (częstoskurczem komorowym) a tachyarytmią nadkomorową. Dostępność kilku algorytmów (np. algorytm Brugada czy algorytm aVR) zaprojektowanych do różnicowania pomiędzy nadkomorową a komorową morfologią zespołów QRS nie rozwiązuje w przypadku chorych z CRT problemu, ponieważ ww. algorytmy zostały, bez wyjątku, opracowane w oparciu o znacząco inne populacje chorych. Chorzy poddawani resynchronizacji to osoby ze znacznie uszkodzonym sercem, niekiedy wybitnie powiększonymi jamami obu komór, z zaawansowanymi zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego, co sprawia, że morfologia nadkomorowych zespołów QRS znacznie odbiega od tej obserwowanej w zdrowym sercu podczas aberacji przewodzenia typu bloku prawej czy lewej odnogi pęczka Hisa. Jak wykazaliśmy w publikacji “*Specificity of the wide QRS complex tachycardia algorithms in recipients of cardiac resynchronization therapy*” (Jastrzębski et al. J. Electrocardiol. 2012), algorytmy opracowane głównie w oparciu o morfologię zespołów QRS obserwowaną podczas czynnościowego bloku prawej lub lewej odnogi pęczka Hisa w zdrowym sercu, u chorych z CRT zawodzą. U chorych poddanych terapii resynchronizującej cechy morfologiczne uważane za specyficzne dla częstoskurczów komorowych (np. szerokość QRS > 160 ms, opóźnienie nadiru załamka S w V1 > 60 ms, stosunek początkowej do końcowej szybkości narastania QRS $[V_i/V_t] > 1$, odstęp RS > 100 ms w odprowadzeniach przedsercowych) obserwuje się również podczas tachyarytmii nadkomorowych. Nasze wyniki sugerują, że wiele morfologicznych cech uważanych za

charakterystyczne dla ektopii komorowej jest w istocie wyznacznikiem uszkodzenia komór, w których rozprzestrzenia się fala depolaryzacji, a nie wyjściowego miejsca inicjującego depolaryzację (układ Hisa-Purkiniego vs. mięsień roboczy). W naszym badaniu, w oparciu o analizę dużej grupy chorych, wykazaliśmy, że specyficzność (dla ektopii komorowej) dostępnych algorytmów różnicujących wynosi tylko 33 – 69 %. Wyniki te wskazują na konieczność znacznej ostrożności w rozpoznawaniu częstoskurczów komorowych w oparciu o sam elektrokardiogram u chorych poddanych terapii resynchronizującej. Decyzje terapeutyczne, tak doraźne (np. kardiowersja w oddziale ratunkowym) jak i odległe (np. rozbudowa układu resynchronizującego o opcję defibrylacji) powinny uwzględniać te ograniczenia diagnostyki elektrokardiograficznej.

Stopień skomplikowania elektrokardiogramów, u chorych z wszczepionym rozrusznikiem resynchronizującym, w więc w sytuacji gdy krzywa EKG jest wypadkową stymulacji i wyczuwania z trzech odrębnych elektrod, rozmaitych zaprogramowanych algorytmów stymulacji oraz spontanicznej aktywności bodźcotwórczej i natywnego przewodzenia w układzie Hisa-Purkiniego, znacznie przekracza stopień skomplikowania możliwy w ‘zwykłym’ EKG. Najdobitniej obserwujemy to podczas częstoskurczów stymulatorowych nawrotnych u chorych poddanych CRT. Wiele z czynników wpływających na zawiązywanie i podtrzymywanie tego typu częstoskurczów nie zostało dotychczas poznanych. W publikacji *Repetitive pacemaker-mediated tachycardia occurring only during left ventricular pacing: what is the mechanism?* (Jastrzebski M. Heart Rhythm 2012) zaproponowałem całkowicie nowy mechanizm elektrofizjologiczny zawiązywania nawrotnego częstoskurczu stymulatorowego podczas stymulacji lewokomorowej. Jest to pionierska publikacja wskazująca, że oversensing (nadmierne wyczuwanie) sygnałów komorowych w kanale przedsionkowym jest zależny od sekwencji depolaryzacji komór. W publikacji tej zaproponowałem, że kanał przedsionkowy wyczuwa depolaryzację jedynie

podstawnych segmentów prawej komory i przegrody międzykomorowej. W przypadku stymulacji prawej komory depolaryzacja tych segmentów koresponduje z pierwszymi 80 milisekundami zespołu QRS, a więc zawsze mieści się w obrębie tzw. PVARP'u (*post-ventricular atrial refractory period*) i tym samym nie może stać się sygnałem wyzwalającym i podtrzymującym nawrotny częstoskurcz stymulatorowy. Odmienna sytuacja ma miejsce w przypadku stymulacji lewokomorowej, kiedy to dochodzi do odwrócenia sekwencji depolaryzacji. Podczas stymulacji lewokomorowej depolaryzacja podstawnych segmentów prawej komory koresponduje nie z początkiem lecz z końcem znacznie poszerzonego zespołu QRS (lewokomorowa stymulacja epikardialna prowadzi do zespołów QRS trwających ok. 240 ms, niekiedy nawet 350 ms). Tym samym u chorych z CRT i stymulacją czysto lewokomorową (celową lub na skutek utraty stymulacji prawokomorowej) powstaje środowisko do zawiązywania częstoskurczów stymulatorowych nawrotnych w mechanizmie *oversensing*'u depolaryzacji komór w kanale przedsionkowym mimo zaprogramowanego typowego okresu PVARP (zwykle ok. 250 ms). Odkrycie i szczegółowe udokumentowanie tego zjawiska elektrokardiogramami powierzchniowymi oraz wewnątrzsercowymi, przedstawione w powyższej publikacji, było punktem wyjścia do kolejnego badania oceniającego znaczenie tego zjawiska w większej grupie chorych z CRT. W publikacji pt. ***Ventricular activation sequence during left ventricular pacing promotes QRS complex oversensing in the atrial channel.*** (Jastrzebski M., *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2011) wykazałem, że zjawisko zależności między położeniem artefaktu przesłuchu w kanale przedsionkowym (w stosunku do zespołu QRS) a sekwencją depolaryzacji komór jest uniwersalne, obserwowane u znacznego odsetka pacjentów. Ponadto *oversensing* QRS był znacznie częściej obserwowany podczas odwróconej sekwencji depolaryzacji (stymulacja lewokomorowa) niż podczas stymulacji prawokomorowej czy biwentrikularnej. Praktyczne znaczenie tego zjawiska jest największe w podgrupie chorych z CRT poddanych stymulacji

czysto lewokomorowej, lub przy stosowaniu długich interwałów VV (prawa komora - lewa komora), promujących wpływ stymulacji lewokomorowej na depolaryzację. Najgroźniejszym następstwem częstoskurczów nawrotnych stymulatorowych powstających w tym mechanizmie jest wyzwalanie wtórnych częstoskurczów komorowych. Dlatego u chorych z stymulacją czysto lewokomorową lub długim interwałem VV należy ocenić obecność i położenie artefaktu przesłuch w kanale przedsionkowym i zaprogramować PVARP dłuższy o 50 ms niż okres od początku zespołu QRS do artefaktu przesłuchu; nie można w takich sytuacjach polegać na nastawach fabrycznych.

Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszym aspektem terapii resynchronizującej jest uzyskanie odpowiedzi na terapię pod postacią ustąpienia lub złagodzenia objawów niewydolności serca, oraz korzystnej przebudowy lewej komory, wskazującej na spowolnienie bądź powstrzymanie progresji choroby. Wiele danych (choć nie wszystkie) wskazuje, że krytyczną rolę w uzyskaniu odpowiedzi na CRT odgrywa położenie elektrody lewokomorowej oraz parametry elektrokardiograficzne zwłaszcza morfologia zespołów QRS przed zabiegiem oraz po zabiegu. W badaniu *Mortality and morbidity in cardiac resynchronization patients: impact of lead position, paced left ventricular QRS morphology and other characteristics on long-term outcome*. (Jastrzebski et al., Europace, 2012) oceniliśmy wpływ parametrów elektrokardiograficznych oraz ściśle powiązanych z nimi, pozycji elektrody prawo i lewokomorowej, na odległe rokowanie (umieralność oraz hospitalizacje), u wszystkich chorych poddanych zabiegowi wszczepienia urządzenia resynchronizującego w ośrodku autora, w okresie 2006-2012. Jest to jedno z zaledwie kilku opublikowanych dużych badań oceniających te zagadnienia i jednocześnie największe badanie oceniające chorych z nie-koniuszkową pozycją elektrody prawokomorowej w układzie resynchronizującym. Nasze wyniki jednoznacznie wskazują na większe ryzyko (ponad dwa razy) zgonu lub hospitalizacji w obserwacji odległej w przypadku umieszczenia

elektrody lewokomorowej poza obszarem segmentów tylnobocznych przypodstawnych lub środkowych lewej komory, co ma miejsce w przypadku pozycji koniuszkowej lub przyprzegrodowej (elektroda w żyłę międzykomorowej przedniej lub międzykomorowej tylnej). Dotychczas takie wyniki były dostępne wyłącznie dla chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa NYHA I – II, badanie MADIT-CRT i badanie REVERSE), nasze badanie, jako pierwsze, potwierdziło tę zależność u chorych z ciężką niewydolnością serca (NYHA III – IV). Potwierdziliśmy również, na naszej grupie chorych, obserwowane uprzednio przez innych zależności między EKG a rokowaniem: dobre rokowanie po zabiegu obserwuje się u chorych z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa przed zabiegiem i ze skróceniem czasu trwania zespołów QRS po zabiegu. Wyniki te mają duże implikacje praktyczne odnośnie kwalifikacji do zabiegu wszczepienia urządzenia resynchronizującego oraz techniki przeprowadzania zabiegu. Całkowicie nowym wkładem tego badania do wiedzy o relacjach między EKG a rokowaniem jest wykazanie wpływu morfologii zespołu QRS wystymulowanego wyłącznie przez elektrodę lewokomorową na rokowanie. Ten wpływ jest bardzo zbliżony do wpływu pozycji elektrody lewokomorowej ocenianej przy pomocy fluoroskopii. Jednak morfologia zespołu QRS podczas czysto lewokomorowej stymulacji odzwierciedla jednocześnie pozycję elektrody lewokomorowej oraz kierunki rozprzestrzeniania się fali depolaryzacji w obrębie komór, co potencjalnie czyni ten parametr bardziej cennym. Ponadto, w przeciwieństwie do oceny fluoroskopowej, ocena elektrokardiograficzna jest łatwiejsza do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych. Może to mieć spore praktyczne znaczenie w ocenie chorych nie odpowiadających na CRT w celu ewentualnej kwalifikacji do repozycji elektrody lewokomorowej. Bezpośrednią kontynuacją tego wątku badawczego jest kolejna publikacja, zatytułowana, *Electrocardiographic patterns during left ventricular epicardial pacing*. (Jastrzebski et al. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2012). Badanie to ocenia przydatności EKG do

lokalizacji położenia elektrody lewokomorowej. Stosując ocenę fluoroskopową i radiologiczną jako z złoty standard, oceniliśmy morfologię zespołu QRS podczas stymulacji czysto lewokomorowej. Występujące typy morfologii zostały poklasyfikowane na kilka kategorii co umożliwiło identyfikację i sprecyzowanie kryteriów rozpoznawania niekorzystnej pozycji elektrody lewokomorowej po morfologii wystymulowanego zespołu QRS w 12-odprowadzeniowym EKG. Kryteria te zostały następnie zwalidowane przez niezależnych obserwatorów, na odrębnej grupie chorych. Osiągnięto wysoką dokładność diagnostyczną wynoszącą 89.1%. Zasadniczym nowatorskim osiągnięciem tego badania było wyodrębnienie dwóch przeciwstawnych morfologii 'lewokomorowych' zespołów QRS: tzw. morfologii koniuszkowo-przyprzegrodowej, niekorzystnej, wiążącej się z niepożądaną pozycją elektrody lewokomorowej i ze złym odległym rokowaniem, oraz morfologię tylnoboczną, korzystną, obserwowaną przy dobrym położeniu elektrody lewokomorowej i wiążącą się z dobrym odległym rokowaniem odnośnie przeżycia. Wyniki te mają duże potencjalne zastosowanie w codziennej praktyce lekarzy wszczepiających oraz kontrolujących chorych z urządzeniami resynchronizującymi. W pracowni autora rutynowo zwracamy uwagę na morfologię 'lewokomorowych' zespołów QRS podczas zabiegów, uwzględniając ją w wyborze ostatecznej pozycji elektrody lewokomorowej. Analiza 'lewokomorowych' zespołów QRS jest dla autora również stałym elementem oceny ambulatoryjnej chorych nie odpowiadających na terapię resynchronizującą.

WNIOSKI: Elektrokardiogram odgrywa zasadniczą rolę w kwalifikacji chorych do CRT, wpływa na decyzje podczas zabiegu, przekłada się na odległe rokowanie u tych chorych oraz umożliwia rozpoznanie obecności poprawnej stymulacji resynchronizującej i optymalnej pozycji elektrody lewokomorowej.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

Mój całkowity dorobek naukowy to 101 publikacji, w tym 58 w czasopismach posiadających Impact Factor (łącznie IF = 107.63); jestem pierwszym autorem 63 publikacji. Publikacje te obejmują 28 prac oryginalnych, 52 kazuistycznych, 7 listów, 12 poglądowych oraz 2 książki/rozdziały w książkach. Ponadto jestem współautorem ok. 30 doniesień zjazdowych w tym 13 opublikowanych w czasopismach zagranicznych.

Omówienie wybranych pozycji w pozostałym dorobku naukowym

Stymulacja nerwu przeponowego stanowi wyzwanie podczas zabiegów implantacji urządzeń resynchronizujących stanowiąc istotne ograniczenie w swobodnym pozycjonowaniu elektrody lewokomorowej. Wielu ekspertów w swoich zaleceniach nie dopuszcza możliwości implantacji elektrody lewokomorowej w miejscu w którym możliwe jest pobudzenie skurczów przepony stymulacją o wysokiej amplitudzie impulsu. Doświadczenie naszej pracowni było odmienne, sformułowaliśmy kryteria pozwalające w sposób bezpieczny implantować elektrodę lewokomorową w takim miejscu. W istocie nasze podejście opiera się na istnieniu ‘marginesu bezpieczeństwa’ pomiędzy progiem stymulacji lewej komory a progiem stymulacji nerwu przeponowego. W badaniu *Left ventricular lead implantation at a phrenic stimulation site is safe and effective*. (Europace 2011) podsumowaliśmy nasze doświadczenia w tym zakresie w oparciu o obserwację odległą dużej grupy chorych. Badanie to pokazało że nasza strategia implantowania elektrody lewokomorowej w miejscu stymulacji nerwu przeponowego jest bezpieczna i prowadzi do dobrych wyników w obserwacji odległej. Nasze wyniki sugerują, że jeżeli jakaś pozycja elektrody lewokomorowej wydaje się optymalna z hemodynamicznego punktu widzenia to nie należy z niej rezygnować nawet jeśli w tym miejscu jest obecna stymulacja przepony, ale pod warunkiem, że spełnione są warunki bezpiecznej implantacji w takim miejscu. Te warunki to: niski próg stymulacji lewej komory

(< 1 V), brak stymulacji przepony na 3.5 oraz stosunek progu stymulacji przepony do progu stymulacji lewej komory musi być powyżej 4. Należy zaznaczyć, że w najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w terapii resynchronizującej (wrzesień 2012, Europace) opracowanych łącznie przez Europejskie i Amerykańskie towarzystwa naukowe, niniejsza publikacja jest cytowana w referencjach jako jedna z trzech tylko publikacji pochodzących z Polski.

Stymulacja nerwu przeponowego to nie tylko powikłanie/problem podczas stymulacji resynchronizującej, ale również potencjalna metoda terapii bezdechu. Pionierska metoda terapii bezdechu centralnego przy pomocy stymulacji nerwu przeponowego metodą przezżylną została opublikowana przez zespół badawczy którego byłem członkiem - publikacja *Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure*. (Eur Heart J 2012). Badanie to wykazało możliwość znacznej redukcji ilości epizodów bezdechu/splęcenia oddechu (AHI) dzięki stymulacji ‘na żądanie’ (spadek AHI z 45 do 23 na godzinę). Wyniki tego badania stanowią podstawę do rozwoju nowej metody terapii jednego z przejawów niewydolności serca – bezdechu centralnego, poprzez implantację rozruszników podskórnych stymulujących nerw przeponowy w okresach bezdechów.

Szereg publikacji, których byłem współautorem odzwierciedla moje zainteresowania stymulacją biwentrykularną; publikacje te dotyczyły oceny odpowiedzi na terapię resynchronizującą (Przegl Lek. 2009), wpływu CRT na markery zapalenia (Przegl Lek. 2011), bezdechy nocne (Przegl Lek. 2010), odwrotny remodeling lewej komory serca (Arch Med Sci 2011) czy funkcję prawej komory (Kardiol Pol 2012).

W publikacji *Linking as the cause of unnecessary right ventricular pacing*. (Jastrzebski M. Pacing Clin Electrophysiol 2010) wykazałem nieopisany dotychczas mechanizm wymuszający stymulację komorową u chorych z blokiem przedsionkowo-

komorowym II stopnia. W skrócie, linking – czyli powtarzająca się penetracja wsteczną do łączy przedsionkowo-komorowego, fali depolaryzacji zainicjowanej przez rozrusznik, po pierwszym nieprzewiedzionym załamku P, uniemożliwia przewodzenie się kolejnych załamków P.

Szereg moich publikacji dotyczy dynamicznie obecnie rozwijającego się rozdziału w elektrokardiologii, dotyczącego znaczenia fali J w EKG. Poprzez szereg publikacji kazuistycznych (Europace 2012, J Cardiovasc Electrophysiol 2010, Kardiol Pol 2007, Kardiol Pol 2008), dokumentujących to zjawisko w nieopisanych wcześniej sytuacjach (np. krwotok podpajęczynówkowy, zawał serca powikłany migotaniem komór) do publikacji oryginalnych dokumentujących po raz pierwszy powiązanie obecności niedokrwiennej fali J podczas zawału serca z ryzykiem wystąpienia migotania komór w ostrej fazie zawału *Ischemic J wave: Novel risk marker for ventricular fibrillation?* (Heart Rhythm 2009). Wyniki te potwierdziliśmy na większej grupie chorych we współpracy z ośrodkami Japońskimi - przodującymi w badaniach nad znaczeniem fali J *Characteristics of electrocardiographic repolarization in acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation* (J Electrocardiol 2012).

Szereg publikacji kazuistycznych w dorobku, które trudno omówić każdą osobno, odzwierciedla specyfikę elektrokardiologii i elektrofizjologii, w których ta forma działalności naukowej ma dużą tradycję i większe znaczenie poznawczo-naukowe niż w innych dziedzinach medycyny. Do udowodnienia niepoznanego mechanizmu arytmii czy genezy zmian elektrokardiograficznych często wystarcza jeden odpowiednio zinterpretowany obraz EKG czy nowatorsko zinterpretowane zapisy wewnątrzsercowe pojedynczego chorego lub krótkiej serii chorych. Niejednokrotnie w historii elektrokardiologii i elektrofizjologii takie publikacje kazuistyczne okazywały się przełomowe. Wśród moich publikacji kazuistycznych chciałbym zwrócić uwagę na analizy elektrokardiogramów u chorych z tzw. *double fire* czyli

jednoczesnym przewodzeniem przez szybką i wolną ścieżkę w łączy przedsionkowo-komorowym, które dokumentują m.in. możliwość występowania czynnościowego bloku przedsionkowo-komorowego na skutek zjawiska *linking* - czyli powtarzającej się penetracji wstecznej fal depolaryzacji z jednej ścieżki do drugiej w łączy przedsionkowo-komorowym (J Cardiovasc Electrophysiol 2009, Kardiol Pol 2009); nieopisany nigdy wcześniej mechanizm zawiązywania nieutralonych częstoskurczów nawrotnych stymulatorowych w mechanizmie triggerowania stymulacji lewokomorowej u chorego z urządzeniem resynchronizującym (Heart Rhythm 2008); pierwsze i jedyne opisy roli dwoistej fizjologii łączy przedsionkowo-komorowego w zawiązywaniu i obrazie elektrokardiograficznym tachyarytmii stymulatorowych nawrotnych (J Cardiovasc Electrophysiol 2007, PACE 2011); opisanie nowatorskiego zastosowania cewników do krioablacji punktowej (Heart Rhythm 2012); udokumentowanie w badaniu elektrofizjologicznym przyczyny występowania skróconego odstępu PQ u chorych z zespołem Fabry'ego (Europace 2006), czy udowodnienie, że odpowiedź V-A-V po stymulacji komorowej *overdrive* dostarczonej podczas tachyarytmii nadkomorowej, uważana dotychczas za w 100% wykluczającą rozpoznanie częstoskurczu przedsionkowego, może jednak mieć miejsce podczas częstoskurczów przedsionkowych gdy powstają one w mechanizmie makroreentry (Heart Rhythm 2012).

Szereg moich publikacji dotyczy różnych aspektów diagnostyki elektrokardiograficznej, zwłaszcza różnicowania częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS. Publikacje dotyczące tej tematyki (m.in. wyróżniony nagrodą za najlepszy artykuł roku w Kardiologii po Dyplomie 2009: „**Pierwsze 40 milisekund zespołu QRS i odprowadzenie aVR – czyli nowe podejście do różnicowania częstoskurczów z szerokimi zespołami QRS**”) zostały uwieńczone badaniem porównującym właściwości diagnostyczne wszystkich dostępnych algorytmów różnicujących (algorytm Brugadów, algorytm aVR, algorytm Griffitha, algorytm bajesjański, kryterium Pava) - *Comparison of five electrocardiographic*

methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. (Jastrzebski et al., Europace. 2012.). Jest to jedyna publikacja niezależna (nie pochodząca od któregoś z autorów tych algorytmów) walidująca te algorytmy i porównująca ich właściwości diagnostyczne na dużej puli elektrokardiogramów z częstoskurczami z szerokimi zespołami QRS. Nasze wyniki wskazują na dużo niższą sprawność diagnostyczną tych algorytmów niż ta podawana przez ich autorów, ponadto żaden z nowych algorytmów nie okazał się lepszy od klasycznego algorytmu Brugada. Odnosimy to do niereprezentatywności populacji, na których były konstruowane i wyjściowo oceniane te algorytmy – m.in. mniejszego udziału ‘trudnych’ diagnostycznie elektrokardiogramów (np. częstoskurcze antydromowe, częstoskurcze idiopatyczne, organiczny blok lewej odnogi pęczka Hisa).

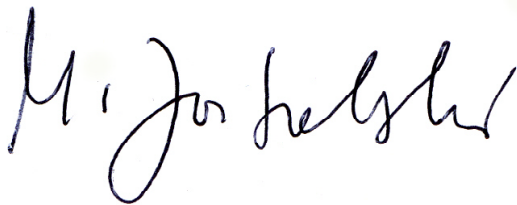
Moje starsze publikacje nawiązują do zainteresowania zapalno-infekcyjną teorią rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Badania te dotyczyły wpływu markerów zapalenia oraz innych markerów biochemicznych jak CRP, fibrynogen, białka szoku cieplnego czy kwas moczowy na rozwój powikłań narządowych w nadciśnieniu (Kardiol Pol 2006, Arterial Hypertension 2008), a także występowania powiązań pomiędzy infekcją *Chlamydia pneumoniae* i cytomegalowirusem oraz eradykacją infekcji/zapalenia przyzębia na przebudowę naczyń, serca i markery zapalenia (Arterial Hypertension 2005, Int J Cardiol. 2009), występowanie wydarzeń sercowo-naczyniowych po zawale (Cardiol J 2007), czy przebudowę lewej komory po zawale (Przeł Lek. 2006).

W ramach pozostałej aktywności naukowej – prowadzę szeroką działalność recenzencką, m.in. dla Heart Rhythm, Kardiologii Polskiej, Clinical Cardiology, Pacing and Clinical Electrophysiology, Journal of Electrocardiology, Journal of Human Hypertension, Circulation Arrhythmia and Electrophysiology, Polish Archives of Internal Medicine and Journal of Atrial Fibrillation, International Journal of Cardiology.

Ponadto jestem członkiem kilku towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; Sekcja Rytmu Serca PTK; European Heart Rhythm Association; Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology) podczas spotkań i konferencji organizowanych przez te towarzystwa wygłosiłem kilkadziesiąt prezentacji / wykładów.

Uczestniczyłem w kilku programach/grantach badawczych:

- PB 1436/P05/2000/19 Wpływ infekcji Chlamydia pneumoniae oraz przewlekłego subklinicznego zapalenia na występowanie zmian i powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. (kierownik)
- Badanie statutowe 2004-2006 501/NKL/166/L Wpływ implantacji kardiostymulatora na przewlekłe stężenie białka C-reaktywnego. (wykonawca)
- Badanie statutowe K/ZDS/000557 Wpływ terapii resynchronizującej na czynność układu autonomicznego, zaburzenia snu oraz poziom wybranych markerów zapalnych. (wykonawca)
- Grant KBN 501/G/568, 2008 Rola technik echokardiograficznych w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do leczenia stymulacją resynchronizującą. (wykonawca)



12.10.2012