

Dr n. med. Aleksander Kempny
Royal Brompton Hospital
Imperial College London
Sydney Street
Londyn, Wielka Brytania

ZAŁĄCZNIK nr 2

AUTOREFERAT

do Wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

Sierpień 2016

Spis treści

1. Dane osobowe	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	4
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.).	5
a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego.	5
b) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa	5
c) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.	7
Ocena odległych wyników i analiza metod stratyfikacji ryzyka śmiertelności w ogólnej kohorcie pacjentów ACHD (publikacje 1 oraz 2).....	8
Analiza nowoczesnych metod oceny odkształceń mięśnia sercowego przy użyciu <i>Speckle Tracking</i> w echokardiografii oraz <i>Feature Tracking</i> w rezonansie magnetycznym w jednej z najliczniejszych grup ACHD, którymi są pacjenci ze skorygowaną Tetralogią Fallota (ToF, Publikacje 3-5).....	12
Analiza odległych wyników i metod stratyfikacji ryzyka śmiertelności u pacjentów z zespołem Eisenmengera (Publikacja 6).	14
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)	16

1. Dane osobowe

Imię i nazwisko	Aleksander Antoni Kempny
Data urodzenia	15 styczeń 1978
Obecne stanowisko	Adiunkt, Oddział Kardiologii Royal Brompton Hospital Imperial College Londyn, Wielka Brytania
Studia	Śląska Akademia Medyczna, 1996-2002
Specjalizacje	Choroby wewnętrzne i kardiologia, od 2015 roku

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

2015 r. – uzyskanie specjalizacji z zakresu Chorób Wewnętrznych oraz z zakresu Kardiologii

2008 r. - uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „*Skuteczność pedometrów w zwiększeniu aktywności fizycznej u chorych z cukrzycą typu 2*”. Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Wydział Wojskowo-Lekarski. Promotor: Prof. Dr hab. n. med. Dariusz Moczulski.

2002 r. – uzyskanie tytułu lekarza, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Po ukończeniu studiów na Śląskiej Akademii Medycznej odbyłem staż podyplomowy w Szpitalu Kolejowym w Katowicach (2002-2004). Następnie pracowałem (2004-2006) na oddziale chorób wewnętrznych szpitala w Guben, Niemcy, oraz na oddziale kardiologii Szpitala Miejskiego w Chorzowie (2006-2007). W roku 2008 ukończyłem doktorat na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Chcąc kontynuować karierę kliniczną w połączeniu z karierą naukową rozpocząłem pracę na Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Münster w Niemczech, której kierownikami byli Profesor dr hab. n. med. Helmut Baumgartner (Kierownik grupy wad wrodzonych przy Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym) i Profesor dr hab. n. med. Günther Breithardt (Prezes Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 1996 - 1998). Pracowałem tam w latach 2008-2011 koncentrując się na pracy badawczej i klinicznej w zakresie wrodzonych wad serca u dorosłych oraz na wadach zastawkowych. W roku 2011 zostałem stypendystą *Deutsche Herzstiftung* i w latach 2011-2013 prowadziłem badania kliniczne i odbywałem staż w jednym z największych na świecie ośrodków dla dorosłych z wrodzonymi wadami serca - w Royal Brompton Hospital, będącym szpitalem klinicznym Imperial College w Londynie. Od roku 2013 pracowałem w tymże szpitalu jako asystent a od 08/2016 pracuję jako konsultant i kontynuuję pracę naukową we współpracy z Imperial College London, University Hospital Münster (Niemcy), Szpitalem Jana Pawła II (Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski oraz Dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz-Pajak) oraz Wydziałem Informatyki AGH w Krakowie (Dr hab. mgr inż. Adam Piórkowski). W roku 2015 zdałem w izbie lekarskiej Schleswig Holstein, Niemcy, egzamin specjalizacyjny i uzyskałem dyplom specjalisty z zakresu Chorób Wewnętrznych oraz Kardiologii.

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.).

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie, jeśli ponad pięcioro autorów należy przedstawić oświadczenia czterech z nich.

a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego.

Jednotematyczny cykl publikacji:

„Wyniki odległe oraz stratyfikacja ryzyka chorobowości i śmiertelności u dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca.”

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 6 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczny **IF wynosi 49.9**, przy sumarycznej punktacji **KBN/MNiSW 250 pkt.** Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

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

Publikacja nr 1

Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller GP. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data. Eur Heart J. 2012;33:1386-1396. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr461. **Impact factor 14.097; KBN/MNiSW – 50 pkt.** Praca oryginalna.

Publikacja nr 2

Kempny A, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Uebing R, Rafiq I, Li W, Swan L, Hooper J, Donovan J, Wort SJ, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Hypoalbuminaemia predicts outcome in

adult patients with congenital heart disease. Heart. 2015;101:699-705. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306970. **Impact factor 5.014; KBN/MNiSW – 40 pkt.** Praca oryginalna.

Publikacja nr 3

Kempny A, Diller GP, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck A, Maintz D, Baumgartner H. Right ventricular-left ventricular interaction in adults with tetralogy of Fallot: A combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. Int J Cardiol. 2012;154:259-264. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.031. **Impact factor 5.509; KBN/MNiSW – 35 pkt.** Praca oryginalna.

Publikacja nr 4

Kempny A, Fernandez-Jimenez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H, Diller GP. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:32. DOI: 10.1186/1532-429X-14-32. **Impact factor 4.440; KBN/MNiSW – 40 pkt.** Praca oryginalna.

Publikacja nr 5

Diller GP*, **Kempny A***, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, Orwat S, Dimopoulos K, Swan L, Li W, Gatzoulis MA, Baumgartner H. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. Circulation. 2012;125:2440-2446.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086983. Wspólne pierwsze autorstwo. **Impact factor 15.202; KBN/MNiSW – 50 pkt.** Praca oryginalna.

Publikacja nr 6

Kempny A, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Alvarez-Barredo M, Tutarel O, Uebing A, Piatek P, Marino P, Swan L, Diller GP, Wort SJ, Gatzoulis MA. Six-minute walk test distance and resting oxygen saturations but not functional class predict outcome in adult patients with Eisenmenger syndrome. Int J Cardiol. 2013;168:4784-4789.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.227. **Impact factor 5.509; KBN/MNiSW – 35 pkt.** Praca oryginalna.

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

Osiągnięcia kardiologii i kardiologii w ciągu ostatnich dziesięcioleci przyczyniły się do znacznego zwiększenia przeżywalności u chorych z wrodzonymi wadami serca i większość z nich osiąga wiek dorosły ¹. W związku jednak z częstymi późnymi komplikacjami, których częstość występowania wzrasta z wiekiem, chorzy ci powinni pozostawać pod stałą opieką specjalistycznych oddziałów klinicznych, które w większości przypadków należą do szpitali uniwersyteckich ^{2, 3}. Poradnictwo w tej grupie chorych wymaga szczegółowej, specjalistycznej wiedzy z zakresu patoanatomii, metod chirurgicznych i przezskórnych stosowanych w leczeniu tych wad jak i znajomości odległych wyników. Chorzy ci wymagają również poradnictwa genetycznego, porady w zakresie zakładania rodziny jak również oceny ryzyka związanego z ciążą. W związku ze stosunkowo niewielkim rozpowszechnieniem złożonych wad serca nabycie odpowiednich doświadczeń u dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca (ACHD, adult congenital heart disease) jest z reguły możliwe jedynie w dużych centrach ACHD z wieloletnią tradycją. W roku 2008 rozpocząłem pracę kliniczną i naukową na oddziale kardiologii Uniwersytetu w Münster, w pododdziale ACHD pod kierownictwem Profesora Helmuta Baumgartnera, przewodniczącego Sekcji ACHD przy Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym. Dzięki stypendium Deutsche Herzstiftung kontynuowałem pracę naukową w największym centrum ACHD w Europie i jednym z największych na świecie – Royal Brompton Hospital w Londynie (kierownik: Profesor Michael A Gatzoulis). Jednostka ta jest Szpitalem Klinicznym Imperial College London z zaawansowanym zapleczem technologicznym. Dzięki temu, jak również dużej ilości chorych ze złożonymi wadami serca, długą historią centrum, rozbudowanemu systemowi archiwizacji danych i pomocy metodologicznej możliwe było przeprowadzenie wyszczególnionych powyżej badań, składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe. Prace te, podobnie jak publikacje niewyszczególnione powyżej, lecz składające się na mój dorobek naukowy, opublikowane były we wiodących międzynarodowych czasopismach kardiologicznych, takich jak *Circulation*, *European Heart Journal*, *Heart* oraz *International Journal of Cardiology*. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego można podzielić metodologicznie na trzy grupy, prezentowane poniżej.

Ocena odległych wyników i analiza metod stratyfikacji ryzyka śmiertelności w ogólnej kohorcie pacjentów ACHD (publikacje 1 oraz 2).

Jednym z głównych badań stosowanych u pacjentów ACHD jest spiroergometria. Jest badaniem nieinwazyjnym i powszechnie dostępnym. Poprzednie badania wykazały użyteczność spiroergometrii w stratyfikacji ryzyka śmiertelności i chorobowości u chorych z niewydolnością krążenia na tle nabytych wad serca. W roku 2011 ilość danych naukowych przemawiających z użytecznością spiroergometrii u pacjentów ACHD była jednak niewielka. Jednymi z głównych parametrów ocenianych w spiroergometrii są MVO_{2max} , czyli maksymalne spożycie tlenu, określane w mL/kg/min jak również VE/VCO_2 , odzwierciedlający nachylenie krzywej regresji liniowej pomiędzy wentylacją minutową (VE) oraz wydalaniem dwutlenku węgla (VCO_2) podczas wysiłku. Jednym z najważniejszych etapów interpretacji danych jest ich odniesienie do danych referencyjnych, uzyskanych na dużej grupie zdrowych probantów. Jednymi z najczęściej używanych formuł do obliczenia wartości referencyjnych dla MVO_{2max} są wzory opublikowane przez Profesora Wassermana, które biorą pod uwagę wiek, płeć, wzrost i masę ciała^{4, 5}. Na zjazdach sekcji ACHD Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz na łamach prasy specjalistycznej podkreślano jednak, iż interpretacja MVO_{2max} poprzez odniesienie do danych referencyjnych uzyskanych na zdrowej populacji jest z wielu względów niewłaściwa. Celem projektu opisanego w publikacji 1 („*Reference Values for Exercise Limitations amongst Adults with Congenital Heart Disease. Relation to Activities of Daily Life - Single Centre Experience and Review of Published Data*”) była ocena danych spiroergometrycznych w Royal Brompton Hospital z zamiarem opracowania nowych danych referencyjnych, specyficznych dla podgrup ACHD, jak również odniesieniu wydolności fizycznej obserwowanej w podgrupach chorych do typowych aktywności fizycznych zawartych w „*Compendium of Physical Activities*” prowadzonym przez Arizona State University, dostępnym na stronie internetowej <https://sites.google.com/site/compendiumofphysicalactivities/>. Retrospektywnie oceniłem badania spiroergometryczne przeprowadzone w latach 1999-2011 w Royal Brompton Hospital w Londynie u pacjentów ACHD. Do analiz statystycznych włączyłem jedynie badania, w których osiągnięto satysfakcjonująco wysokie obciążenie wysiłkiem. Ponadto, przeprowadziłem metaanalizę literatury opublikowanej na temat spiroergometrii w ACHD celem walidacji obserwowanych w naszym centrum wyników. Badania spiroergometryczne

były przeprowadzane w sposób znormalizowany, zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (Bruce) ⁶.

Przed przystąpieniem do analizy danych przeszedłem kurs programowania w języku R, celem przeprowadzenia wnikliwych analiz statystycznych oraz wizualizacji danych pod nadzorem statystyka w Royal Brompton Hospital. Analiza statystyczna była przeprowadzona w sposób standardowy. Siatki centylowe dla MVO_{2max} w zależności od wieku i płci dla najliczniejszych grup chorych sporządziłem w oparciu o bibliotekę GAMLSS dla języka R, używając algorytmów opisanych przez Cole i Green jak również Rigby i Sasinopoulos ⁷⁻¹⁰.

Do badania włączyłem dane 2,129 pacjentów ACHD z Royal Brompton Hospital i dane te porównałem z wynikami metaanalizy uzyskanej z 23 publikacji obejmującymi 2286 pacjentów.

W badaniu tym wykazałem, iż większość pacjentów (80%) ma upośledzoną wydolność fizyczną w porównaniu do danych referencyjnych. Istniały znaczne różnice w wydolności fizycznej pomiędzy grupami chorych z najniższą wydolnością u chorych z zespołem Eisenmengera i z wadami sinicznymi bez cech nadciśnienia płucnego. Porównanie wyników własnych z danymi uzyskanymi z metaanalizy literatury nie wykazało istotnych różnic sugerując, iż wyniki badania mogą mieć zastosowanie również w innych centrach.

Publikacja jest wykorzystywana w praktyce klinicznej w kilku scenariuszach:

- Siatki centylowe prezentowane w publikacji dla najczęstszych wad serca umożliwiają odniesienie wyniku zaobserwowanego u konkretnego pacjenta do wyników obserwowanych u optymalnie leczonych chorych w centrum referencyjnym. W przypadku pierwszego testu z wynikiem MVO_{2max} w dolnym zakresie siatki centylowej bądź spadku wyniku na siatce centylowej dla badań seryjnych należy rozszerzyć diagnostykę celem określenia przyczyny zaobserwowanej upośledzonej wydolności fizycznej.
- Poradnictwo odnośnie edukacji i wyboru zawodu ma duże znaczenie u chorych z wrodzonymi wadami serca. Wykres numer 2 w tej publikacji prezentuje wydolność fizyczną w podgrupach chorych w odniesieniu do najpopularniejszych zawodów i typów aktywności rekreacyjnej. Dane te należy w poradnictwie odnieść również do siatek centylowych prezentujących różne tempo spadku wydolności fizycznej w zależności od podgrupy ACHD. Wyniki te powinny być prezentowane młodym

pacjentom i ich rodzinom celem uniknięcia rozczarowań i konieczności przekwalifikowania zawodowego w związku z niewystarczającą wydolnością fizyczną w późniejszym wieku.

Mimo znacznych postępów w leczeniu zabiegowym i zachowawczym u pacjentów ACHD śmiertelność pozostaje znacznie zwiększona w porównaniu do ogólnej populacji¹¹. Kolejnym, w związku z tym, istotnym zagadnieniem jest stratyfikacja ryzyka śmiertelności. Identyfikacja pacjentów o dużym ryzyku zgonu z powodu niewydolności serca umożliwia wczesną intensyfikację leczenia i w szczególnych przypadkach rozważenie transplantacji serca lub płuc i serca¹²⁻¹⁴. Grupa badawcza pod przewodnictwem Profesora Gatzoulisa w Royal Brompton Hospital specjalizuje się w tematyce stratyfikacji ryzyka śmiertelności i chorobowości w ogólnej kohorcie pacjentów ACHD jak również w poszczególnych podgrupach chorych. W przypadku pacjentów z niewydolnością krążenia na tle nabytej wady serca sugerowano w poprzednich pracach, iż stężenie albumin w surowicy krwi ma istotne znaczenie w prowadzeniu leczenia i określaniu ryzyka zgonu. Hypoalbuminemia jest czułym, choć niespecyficznym wskaźnikiem niewydolności wątroby i nerek, lecz również zaawansowanej niewydolności krążenia, subklinicznego stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna.¹⁵ U pacjentów ACHD częstość występowania hipoalbuminemii i rola albumin w stratyfikacji ryzyka nie zostały wcześniej zbadane. W związku z tym przeprowadziłem w 2014 badanie u pacjentów z Royal Brompton Hospital, którzy w latach 2000-2013 byli pod opieką naszego centrum i oznaczano u nich poziom albumin w surowicy krwi. Na potrzeby tego badania stworzyłem wieloczynnikową bazę danych z uwzględnieniem danych patoanatomicznych, historii choroby, wcześniejszych operacji, stanu klinicznego i wielu czynników laboratoryjnych. Dane odnośnie śmiertelności otrzymałem z centralnego, narodowego rejestru Wielkiej Brytanii. Analizy statystyczne w tymże badaniu przeprowadziłem przy użyciu pakietu R w wersji 3.0.2 dla Windows¹⁶. Dane odnośnie śmiertelności porównałem z kohortą dobraną wedle płci i wieku w tabelach przeżywalności dla Anglii i Walii dla lat 2007-2009, co umożliwiło obliczenie standardowego współczynnika śmiertelności. Analizę przeżywalności przeprowadziłem w oparciu o metodę Kaplana-Meiera jak również jedno i wieloczynnikowej analizy Coxa w ujęciu standardowym jak również używając danych laboratoryjnych jako parametrów zależnych od czasu ('time dependent covariates') oraz przy użyciu wielokrotnej imputacji dla brakujących danych.

W analizowanej kohorcie częstość występowania hypoalbuminemii wynosiła 13.3% i była znacznie mniejsza u pacjentów z wadami prostymi (12.1%) i umiarkowanymi (11.3%), w porównaniu do pacjentów z wadami złożonymi (18.2%), zgodnie z definicjami złożoności ACHD ustalonymi na konferencji w Bethesda¹⁷. Grupą pacjentów o najwyższej częstości występowania hypoalbuminemii byli chorzy z wadami sinicznymi (Zespół Eisenmengera: 27%; wady siniczne bez nadciśnienia płucnego: 19%). Przeczyło to wcześniejszym obserwacjom przemawiającym za częstym występowaniem zaburzeń gospodarki białkowej u pacjentów z krążeniem Fontana, związanym z wysokim ciśnieniem żylnym w krążeniu trzewnym. W analizowanej przez mnie kohorcie częstość hypoalbuminemii u chorych z krążeniem Fontana wynosiła jedynie 9% mimo. Fakt ten można tłumaczyć tym, iż byli to chorzy stosunkowo młodzi (24lata, przedział międzykwartylowy 20.0-31.9 lat), podczas gdy częstość występowania hypoalbuminemii może wzrastać z wiekiem.

Przy użyciu jednoczynnikowej regresji logistycznej przeprowadziłem analizę parametrów związanych z hypoalbuminemią. Wykazała ona częstsze występowanie hypoalbuminemii wraz z wiekiem (OR 1.11 na 10lat wieku pacjenta, 95%CI 1.04-1.19, P=0.003), ciężkością wady serca (OR 1.67 dla wady złożonej względem wad umiarkowanych lub prostych, 95%CI 1.33-2.11, P<0.001) oraz obecnością cięższych objawów klinicznych (OR 2.42 dla NYHA III/IV w porównaniu do I/II, 95%CI 1.68-3.48, P<0.001). Ponadto, obecność niewydolności wątroby (OR 2.41, 95% CI 1.79-3.26, P<0.001) lub niewydolności nerek (OR 3.82, 95%CI 2.60-5.61, P<0.001) zwiększały prawdopodobieństwo hypoalbuminemii. Model wieloczynnikowy regresji logistycznej wykazał, iż jedynie stan kliniczny (NYHA) jak również brak lub obecność niewydolności wątroby lub nerek określają ryzyko hypoalbuminemii. Dalsza analiza statystyczna wykazała jednak, iż zarówno czynność nerek jak i wątroby wyjaśniają obecność hypoalbuminemii w nie więcej niż 10% przypadków, co uważam za istotne spostrzeżenie. W związku z tym inne czynniki, w tym obecność jawnej bądź utajonej niewydolności krążenia mogą być odpowiedzialne za hypoalbuminemię.

Praca ta prezentuje silny związek sinicy z hypoalbuminemią. Przyczyna tego związku nie jest do końca jasna i wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań. Najbardziej prawdopodobną przyczyną wydaje się być obecność niewydolności krążenia w tej grupie, lecz również obecność znacznej dysfunkcji śródbłonna ze zwiększoną jego przepuszczalnością dla albumin^{15, 18}.

W jednoczynnikowej analizie regresji Coxa hypoalbuminemia była silnie związana z wyższym ryzykiem śmiertelności ogólnej (HR 3.37, 95% CI 2.67 do 4.25, P<0.0001). W analizie wieloczynnikowej Coxa, po uwzględnieniu wieku, poziomu sodu i kreatyniny w osoczu, obecności lub braku niewydolności wątroby, objawów (NYHA) oraz formy ACHD, hypoalbuminemia pozostała niezależnym czynnikiem związanym ze zwiększoną śmiertelnością.

Reasumując, hypoalbuminemia jest częsta u pacjentów z ACHD i jest związana z ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem zgonu. Hypoalbuminemia powinna być włączona do algorytmów stratyfikacji ryzyka u tych chorych i może się przyczynić do optymalizacji leczenia.

Analiza odkształceń mięśnia sercowego przy użyciu *Speckle Tracking* w echokardiografii oraz *Feature Tracking* w rezonansie magnetycznym u chorych ze skorygowaną Tetralogią Fallota (Publikacje 3-5)

Jedną z najważniejszych przyczyn wysokiej chorobowości i śmiertelności w grupie ACHD jest obecność dysfunkcji mięśnia sercowego, która może prowadzić do postępującej niewydolności serca jak również zaburzeń rytmu serca. Ocena funkcji mięśnia sercowego jest w tym ujęciu kluczowa. Badaniami wykorzystywanymi najczęściej w diagnostyce są echokardiografia, tomografia rezonansu magnetycznego jak również w wybranych przypadkach scyntygrafia mięśnia sercowego. Nowoczesne metody analizy odkształceń mięśnia sercowego przy użyciu śledzenia tkanki na poszczególnych klatkach w trybie B-mode ('speckle tracking') umożliwiają analizę odkształceń ('strain') mięśnia sercowego. Badania u pacjentów z niewydolnością serca jak i u pacjentów ze stenozą aortalną, w których brałem udział, wskazywały na szczególną rolę odkształceń podłużnych mięśnia sercowego ('longitudinal strain') w stratyfikacji ryzyka chorobowości i śmiertelności jak również w celu wczesnego wykrywania nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego^{19,20}.

W pracy nr 3 („*Right ventricular-left ventricular interaction in adults with tetralogy of Fallot: A combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study*”), wchodzącej w skład wskazanego osiągnięcia, wykazałem przy użyciu metody speckle tracking obecność upośledzonej funkcji skurczowej prawej i lewej komory u większości dorosłych pacjentów ze skorygowaną tetralogią Fallota²¹. Obecność dysfunkcji skurczowej

przy użyciu speckle tracking zaobserwowałem również u pacjentów bezobjawowych oraz u chorych z normalną frakcją wyrzutową lewej komory, będącą standardową metodą oceny globalnej funkcji skurczowej lewej komory. Ponadto, potwierdziłem obecność u tej grupy pacjentów interakcji funkcji prawej i lewej komory. Badania deformacji mięśnia sercowego przeprowadzałem w oparciu o oprogramowanie firmy TomTec jak również przy użyciu programu EchoPac™ firmy GE Healthcare. Praca nr 4 (*„Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls”*) przedstawia metodę analizy odkształceń mięśnia sercowego w tomografii rezonansu magnetycznego przy użyciu metody ‘feature tracking’. Analizy zostały przeprowadzone u pacjentów z tetralogią Fallota jak również na grupie kontrolnej. Badanie to przeprowadziłem używając wersji naukowej oprogramowania firmy TomTec z Monachium. Jako, iż firma nie zezwala na pełny wgląd w algorytmy używane do śledzenia tkanek, na poczet tego badania napisałem wraz z Profesorem Gerhardem Dillerem (Universitätsklinikum Münster, Niemcy oraz Imperial College, Londyn, Wielka Brytania) oprogramowanie w środowisku MatLab™ umożliwiające śledzenie konturów mięśnia sercowego. W pracy tej wykazałem, iż pomiar regionalnego odkształcenia mięśnia sercowego przy użyciu tej metody jest związany z wysokim ryzykiem błędu, podczas gdy pomiar funkcji globalnej cechowały się wyższą dokładnością. Prace 3 i 4 wspólnie wykazują, iż nowoczesne metody pomiaru odkształceń mięśnia sercowego umożliwiają wcześniejsze wykrycie dysfunkcji skurczowej, w porównaniu do klasycznych metod oceny. Zarówno MRI jak i echokardiografia nadają się do oceny globalnej deformacji skurczowej, natomiast dokładna ocena funkcji regionalnej możliwa jest przy użyciu echokardiografii.

Doświadczenia zebrane podczas pracy nad projektami opisanymi w publikacji 3 oraz 4 pozwoliły na zaprojektowanie i przeprowadzenie badania opisanego w publikacji 5 (*„Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot”, Circulation*), w którym jestem pierwszym współautorem.

Włączyłem do tego badania 413 chorych ze skorygowaną tetralogią Fallota (ToF) będących pacjentami Royal Brompton Hospital w Londynie bądź University Hospital of Muenster, Niemcy (wiek 36 ± 13 years, czas QRS 148 ± 27 ms, frakcja wyrzutowa lewej komory $55\pm 10\%$). Złożonym punktem końcowym w tym badaniu były utrzymująca się tachykardia komorowa, nagła śmierć sercowa lub właściwa aktywacja poprzednio implantowanego kardiowertera defibrylatora. W trakcie obserwacji 2.9-letniej (mediana) pięciu pacjentów zmarło nagle, 9 miało utrzymującą się tachykardię komorową i pięciu miało właściwą aktywację kardiowertera defibrylatora. Na jednoczynnikowej analizie Coxa czas QRS (hazard ratio [HR] 1.02/ms, $P=0.046$), powierzchnia prawego przedsionka (HR 1.05/cm², $P=0.02$), prawo-komorowa (RV) zmiana pola powierzchni (FAC, HR 0.94/%, $P=0.02$), średnica drogi odpływowej RV (HR 1.08/mm, $P=0.01$), amplituda wychylenia pierścienia mitralnego (MAPSE, HR 0.84/mm, $P=0.03$) oraz lewo-komorowe (LV) całkowite odkształcenie podłużne mierzone przy użyciu speckle tracking ('LV global longitudinal 2-dimensional strain', LV-LS, HR 0.87/%, $P=0.03$) były silnie związane ze złożonym punktem końcowym. W wielo-czynnikowej analizie Coxa MAPSE oraz LV-LS były związane z punktem końcowym niezależnie od czasu QRS (odpowiednio $P=0.002$ i $P=0.01$). Ponadto, kombinacja parametrów echokardiograficznych, włączając powierzchnie prawego przedsionka, FAC oraz LV-LS oraz MAPSE była silnie związana z punktem końcowym ($P<0.001$, statystyka-c Harrella 0.70). Reasumując, identyfikacja pacjentów o podwyższonym ryzyku arytmii komorowej jest bardzo istotnym zagadnieniem w tej grupie chorych. W powyższym badaniu wykazałem, iż analiza odkształceń lewej komory przy użyciu speckle tracking umożliwia identyfikację chorych o dużym ryzyku śmiertelności oraz, iż metoda ta poprawia dotychczas stosowaną metodę stratyfikacji ryzyka. Obserwacja ta ma duże znaczenie kliniczne, jako iż ryzyko śmiertelności jest znacznie zredukowane u tych chorych poprzez implantację kardiowertera-defibrylatora.

Analiza odległych wyników i metod stratyfikacji ryzyka śmiertelności u pacjentów z zespołem Eisenmengera (Publikacja 6).

Pacjenci z zespołem Eisenmengera są grupą pacjentów ACHD cechującą się najwyższą śmiertelnością i chorobowością. Jest to z wielu względów niejednorodna grupa chorych, zarówno pod względem typu wady serca jak i śmiertelności. Pacjenci z defektem zlokalizowanym poniżej zastawki trójdzielnej cechują się wyższą śmiertelnością aniżeli

chorzy z defektem zlokalizowanym dystalnie do zastawki trójdzielnej bądź defektem i przeciekiem złożonym²². Stratyfikacja ryzyka śmiertelności ma w tej grupie szczególne znaczenie. Badania wykazały, iż intensywna terapia przy użyciu inhibitorów fosfodiestrazy piątej jak również inhibitorów receptora endoteliny prowadzi do poprawy wydolności fizycznej, zmniejszenia oporu płucnego, spadku BNP jak również zmniejszenia śmiertelności w badaniach retrospektywnych²³⁻²⁵. Przewlekła terapia tymi lekami wiąże się jednak z możliwością wystąpienia objawów niepożądanych jak również ze znacznymi kosztami.

Wyselekcjonowani pacjenci mogą być również kandydatami do przeszczepu płuc i serca. Śmiertelność śródoperacyjna jak również śmiertelność w ciągu pierwszych 5 lat po przeszczepie są jednak wysokie w tej grupie chorych. Decyzja o transplantacji czy podjęciu przewlekłej i intensywnej terapii lekowej powinna być zatem oparta na oszacowaniu ryzyka śmiertelności pacjenta przy kontynuacji dotychczasowej terapii. W publikacji nr 6 opisałem metodę stratyfikacji ryzyka śmiertelności u chorych z zespołem Eisenmengera na podstawie danych z testu 6-minutowego marszu (6MWT, 6 Minute Walk Test). Włączyłem do tego badania 210 pacjentów z Zespołem Eisenmengera, u których przeprowadzono 822 testy 6MWT. Mediana dystansu na 6MWT wynosiła 330 m [Przedział międzykwartyłowy, IQR, 260–395], saturacja krwi tętniczej tlenem (SO₂) w spoczynku 86% [IQR 82–91%] a SO₂ przy szczytowym wysiłku wynosiła 69% [IQR 60–80%]. U pacjentów, u których rozpoczęto terapię lekami zmniejszającymi opór płucny, w przeciwieństwie do pozostałych pacjentów u których przeprowadzano seryjne testy, doszło do poprawy dystansu 6MWT (297±97m vs. 325±87m, P=0.0019), spoczynkowego SO₂ (84.9±7.1 vs. 86.8±5.9%,P=0.003), SO₂ na szczycie wysiłku (69.1±12.7 vs. 72.3±12.2%,P=0.04) oraz klasy NYHA (P=0.0047). W trakcie obserwacji 3.3-letniej 29 pacjentów zmarło. W analizie regresji Coxa ('*time dependent Cox regression analysis*') dystans 6MWT (HR 0.94 na 10 m, 95%CI: 0.91–0.97,P<0.001) oraz spoczynkowa SO₂ (HR 0.90, 95%CI:0.86–0.94,P<0.0001) były niezależnie związane ze śmiertelnością, w przeciwieństwie do wieku, klasy NYHA, SO₂ na szczycie wysiłku oraz zmiany SO₂ podczas 6MWT. Wartość SO₂ poniżej 85% oraz jak również dystans 6MWT poniżej 350m były związane z 3-krotnie wyższą śmiertelnością.

Reasumując, dystans 6MWT oraz SO₂ spoczynkowe są silnie związane ze śmiertelnością u pacjentów z Zespołem Eisenmengera. Określanie stanu pacjentów przy użyciu jedynie klasy NYHA jest, więc, niewystarczające. Parametry te powinny być wykorzystywane do monitorowania pacjentów z Zespołem Eisenmengera.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Poza przedstawionymi powyżej pracami od czasu obronienia doktoratu w roku 2008 prowadziłem również inne badania kliniczne nad stratyfikacją ryzyka chorobowości i śmiertelności u dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca oraz u chorych z nabytymi wadami zastawkowymi oraz nad nowoczesnymi metodami oceny kurczliwości mięśnia sercowego w rezonansie magnetycznym i echokardiografii, których nie wymieniono wśród publikacji składających się na opisane osiągnięcie. Prace nad tymi projektami zaowocowały ponad dwudziestoma publikacjami z sumarycznym impact factor ponad 150 punktów.

Badania te prowadzone były początkowo na Klinice Uniwersytetu w Münster przy współpracy z Instytutem Kardiologii w Quebec w Kanadzie (Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec/Québec Heart and Lung Institute, Laval University, Québec, Canada), Imperial College London, AGH w Krakowie i ze Szpitalem Jana Pawła II, będącym Szpitalem Klinicznym Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Po uzyskaniu stypendium *Deutsche Herzstiftung*, celem kontynuacji tychże badań, dalsze analizy były prowadzone w Royal Brompton Hospital w Londynie. Analizy były prowadzone przy użyciu przed-klinicznych wersji oprogramowania firmy TomTec, EchoPAC firmy GE jak również oprogramowania opracowanego przez naszą grupę badawczą w środowisku Matlab. Prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach kardiologicznych (*Circulation*, *American Heart Journal*, *Heart*) i ukazują nowe aspekty mechaniki mięśnia sercowego w wymienionych grupach chorych. Prezentowane w pracach metody pozwalają na dokładniejszą ocenę ryzyka śmiertelności i chorobowości u chorych w wadami wrodzonymi serca i wadami zastawkowymi i dzięki temu pozwalają zoptymalizować leczenie. Za najważniejsze publikacje nad oceną funkcji mięśnia sercowego u chorych z nabytymi wadami zastawkowymi uważam:

- *Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, Orwat S, Funke A, Radke R, Schmidt R, Kerckhoff G, Ghezelbash F, Rukosujew A, Reinecke H, Scheld HH, Baumgartner H. Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. Int J Cardiol. 2013*
Oraz

- *Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, Orwat S, Funke A, Schmidt R, Kerckhoff G, Ghezelbash F, Rukosujew A, Reinecke H, Scheld HH, Baumgartner H. Impact of transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement on right ventricular function. Heart, 2013.*

W pracach tych wykazałem, iż ocena lewej komory przy użyciu odkształcenia podłużnego w *speckle tracking* pozwala na wcześniejsze wykrycie dysfunkcji lewej komory u chorych z ciężką stenozą aortalną i pozwala na przeprowadzenie interwencji w momencie gdy nie doszło jeszcze do nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Wykazałem również, iż chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej powoduje trwałe upośledzenie funkcji skurczowej prawej komory, podczas gdy w przypadku przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) ten negatywny efekt nie występuje. Praca ta ma wpływ na decyzje kliniczne. Decyzja czy u danego pacjenta z ciężką stenozą aortalną przeprowadzić chirurgiczną bądź przezskórną implantację zastawki aortalnej wymaga dokładnej analizy śmiertelności związanej z zabiegiem chirurgicznym. Najczęściej wykorzystywanymi algorytmami są EuroScore oraz punktacja STS (Society of Thoracic Surgeons). Algorytmy te nie uwzględniają jednak przed-zabiegowej czynności skurczowej prawej komory. Moja praca opublikowana w *Heart* wskazuje, iż czynność prawej komory powinna być brana pod uwagę w podejmowaniu decyzji o metodzie leczenia, równoległe z oceną śmiertelności przy użyciu algorytmów EuroScore oraz STS, oraz iż obecność znacznej przed-zabiegowej dysfunkcji prawej komory powinna być brana pod uwagę jako czynnik skłaniający do przeprowadzenia TAVI.

Główne osiągnięcia naukowe wykorzystane bezpośrednio w dydaktyce

Jestem pomysłodawcą projektu CT2TEE, którego celem jest ułatwienie nauki echokardiografii przezprzełykowej (TEE). Projekt ten rozpocząłem w 2008 pracując na Uniwersytecie w Münster w Niemczech i prace prowadzone są w ścisłej współpracy z Dr hab. mgr inż. Adamem Piórkowskim, adiunktem na Katedrze Informatyki AGH w Krakowie. Nad projektem współpracuje również Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski (Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II).

Opracowane na potrzeby tego projektu oprogramowanie umożliwia konwersję danych uzyskanych z tomografii komputerowej (CT) do obrazów przypominających te z TEE. Opracowano oprogramowanie do symulacji TEE dostępne online pod adresem www.ct2tee.agh.edu.pl

Od czasu założenia serwisu ponad 50'000 użytkowników korzystało z niego, głównie z terenu USA, Europy i Japonii. Projekt ten uzyskał w 2013 finansowanie w Polsce na rozwój symulatora sondy do TEE. Oprogramowanie oraz sonda są używane w kursach TEE w Szpitalu Jana Pawła II w Krakowie.

W trakcie pracy na Uniwersytecie w Münster brałem udział w regularnych szkoleniach lekarzy i studentów w zakresie echokardiografii i wad wrodzonych serca u dorosłych. Biorę udział w regularnych szkoleniach studentów i lekarzy w Royal Brompton Hospital w Londynie, będącym Szpitalem Klinicznym Imperial college London.

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje 52 publikacje, które opublikowałem po obronieniu pracy doktorskiej, o współczynniku oddziaływania $IF=413,74$ oraz $KBN/MNiSW = 1630.0$, zgodnie z analizą przygotowaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Dorobek ten obejmuje 36 prac oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 255.8$ oraz $KBN/MNiSW = 1352.0$ punktów. W 13 z tych prac jestem pierwszym autorem lub pierwszym współautorem a w pozostałych 9 drugim autorem. W oparciu o listę Journal Citation Reports liczba cytowań moich publikacji według bazy Web of Science wynosi 653; Indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 13. Jestem współautorem podręcznika echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Projekty, nad którymi pracowałem, prezentowałem ponad 40 razy na krajowych i międzynarodowych zjazdach kardiologicznych, włączając kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz American Heart Association.

Główne osiągnięcia zawodowe i organizacyjne

- Uzyskanie specjalizacji z Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Izba Lekarska Schleswig Holstein, Niemcy, 2015
- Uzyskanie dyplomu echokardiografii przezklatkowej u dorosłych wydanego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, 2011

Członkostwo i funkcje pełnione w towarzystwach i instytucjach naukowych

- Członek Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- Członek Europejskiego Związku Echokardiografii
- Członek Grupy Wad Wrodzonych Serca u Dorosłych i Grupy Nadciśnienia Płucnego przy Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym

Udział w Komitetach Redakcyjnych i Radach Naukowych

Jestem recenzentem następujących czasopism:

- Heart
- International Journal of Cardiology
- Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
- American Journal of Cardiology

Nagrody i Wyróżnienia

- Finalista olimpiady matematycznej Województwa Katowickiego, 1995
- Program Mistrz-Uczeń dla wyróżniających się studentów
- Stypendium Naukowe przez cały okres studiów

- Zajęcie I miejsca w konkursie wiedzy fizjologicznej „Wielka Synapsa” organizowanym przez Katedrę Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, 1998
- Wyróżnienie propozycji projektu badawczego nagrodzone stypendium naukowym fundacji *Deutsche Herzstiftung* na prowadzenie badań klinicznych w Royal Brompton Hospital w Londynie, 2011



Dr n. med. Aleksander Kempny

19/08/2016

6. Przypisy

1. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, Somerville J, Williams RG, Webb GD. Task force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1170-1175
2. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggrefe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metreveli I, Moons P, Pieper PG, Pillosoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Uva MS, Tornos P, Trindade PT, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J. Esc guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31:2915-2957
3. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. Acc/aha 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008;118:e714-833
4. Wasserman K. *Principles of exercise testing and interpretation : Including pathophysiology and clinical applications.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
5. Peebles L, Norris B. *Adultdata: The handbook of adult anthropometric and strength measurements.* Nottingham: University of Nottingham, Product Safety and Testing Group; 1998.
6. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, Broberg CS, Salukhe TV, Babu-Narayan SV, Li W, Uebing A, Bayne S, Wensel R, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation.* 2006;113:2796-2802
7. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The lms method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992;11:1305-1319
8. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the box-cox power exponential distribution. *Stat Med.* 2004;23:3053-3076
9. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics).* 2005;54:507-554
10. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Using the box-cox t distribution in gamlss to model skewness and kurtosis. *Statistical Modelling.* 2006;6:209-229

11. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJ. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:1220-1229
12. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, Salukhe TV, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Best N, Francis DP, Gatzoulis MA. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008;117:2320-2328
13. Dimopoulos K, Diller GP, Giannakoulas G, Petraco R, Chamaidi A, Karaoli E, Mullen M, Swan L, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Anemia in adults with congenital heart disease relates to adverse outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2093-2100
14. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, Tutarel O, Marino P, Wustmann K, Charalambides M, Silva M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: Prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*. 2013;127:882-890
15. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33:209-290
16. R development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R foundation for statistical computing. Retrieved from <http://www.R-project.org>. 2015
17. Webb GD, Williams RG. 32nd Bethesda conference: "Care of the adult with congenital heart disease"¹. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1162-1165
18. Diller GP, van Eijl S, Okonko DO, Howard LS, Ali O, Thum T, Wort SJ, Bedard E, Gibbs JS, Bauersachs J, Hobbs AJ, Wilkins MR, Gatzoulis MA, Wharton J. Circulating endothelial progenitor cells in patients with Eisenmenger syndrome and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;117:3020-3030
19. Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, Orwat S, Funke A, Radke R, Schmidt R, Kerckhoff G, Ghezelbash F, Rukosujew A, Reinecke H, Scheld HH, Baumgartner H. Longitudinal left ventricular 2d strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2013;167:2239-2243
20. Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, Orwat S, Funke A, Schmidt R, Kerckhoff G, Ghezelbash F, Rukosujew A, Reinecke H, Scheld HH, Baumgartner H. Impact of transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement on right ventricular function. *Heart*. 2012;98:1299-1304
21. Kempny A, Diller GP, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck A, Maintz D, Baumgartner H. Right ventricular-left ventricular interaction in adults with tetralogy of Fallot: A combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol*. 2012;154:259-264
22. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-724
23. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A

- multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54
24. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, Castle L, Lammers AE, Hooper J, Uebing A, Swan L, Gatzoulis M, Wort SJ. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: Predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*. 2012;98:736-742
 25. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:20-25