

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO: Mateusz Śpiewak

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:

- lekarz: Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny), 2005 rok (dyplom z wyróżnieniem, najwyższa średnia ocen na roku)

- doktor nauk medycznych: Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa, 2011 rok. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena wpływu izolowanej niedomykalności płucnej oraz niedomykalności płucnej z towarzyszącym zwężeniem drogi odpływu prawej komory na wielkość i funkcję prawej komory w badaniu rezonansu magnetycznego serca u pacjentów po korekcji całkowitej tetralogii Fallota”. Promotor: dr hab. n. med. Elżbieta Katarzyna Biernacka. Recenzenci: dr hab. n. med. Grażyna Brzezińska-Rajszyś, prof. nadzw. IP-CZD; prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki.

- tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologia, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych, 2013 rok

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:

- od maja 2014: adiunkt-koordynator w Pracowni Rezonansu Magnetycznego, Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

- od kwietnia 2014 - rozpoczęcie kształcenia specjalizacyjnego w dziedzinie radiologia i diagnostyka obrazowa

- luty 2014 - kwiecień 2014: kardiolog-koordynator w Pracowni Rezonansu Magnetycznego, Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

- grudzień 2013 - styczeń 2014: lekarz specjalista kardiolog w Pracowni Rezonansu Magnetycznego, Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

- sierpień 2013 - listopad 2013: lekarz w Pracowni Rezonansu Magnetycznego, Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie; jednocześnie (do chwili obecnej) praca kliniczna w Klinice Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Instytut Kardiologii w Warszawie

- sierpień 2008 - lipiec 2013: lekarz rezydent w I Klinice Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie (od marca 2010: zmiana nazwy Kliniki na: Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca); jednocześnie praca w Pracowni Rezonansu Magnetycznego, Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

- marzec 2007 - lipiec 2008: lekarz rezydent w I Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny); od marca 2007 do czerwca 2007 w ramach specjalizacji z chorób wewnętrznych; od lipca 2007 do lipca 2008 w ramach specjalizacji z kardiologii

- październik 2005 - październik 2006: lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny); staż m.in. w I Katedrze i Klinice Kardiologii

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 ROKU 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

„Zastosowanie badania rezonansu magnetycznego serca w ocenie wskazań do wymiany zastawki płucnej”

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

1. **Śpiewak M**, Małek ŁA, Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Werys K, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyło W. Repaired Tetralogy of Fallot: Ratio of Right Ventricular Volume to Left Ventricular Volume as a Marker of Right Ventricular Dilatation. Radiology 2012;265:78-86. Wydawca: Radiological Society of North America (RSNA).
IF=6,339; MNiSW=50

2. **Śpiewak M**, Małek ŁA, Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Miłosz B, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyło W. The ratio of right ventricular volume to left ventricular volume reflects the impact of pulmonary regurgitation independently of the method of pulmonary regurgitation quantification. Eur J Radiol. 2012;81:e977-81. Wydawca: Elsevier.
IF=2,512; MNiSW=30

3. **Śpiewak M**, Małek ŁA, Petryka J, Biernacka EK, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyło W. Stable right ventricular size and function during short-term follow-up in patients with pulmonary regurgitation after tetralogy of Fallot repair. Clin Radiol. 2013;68:1206-11. Wydawca: Elsevier.
IF=1,818; MNiSW=25

ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: 10,669

ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO (MNiSW) CYKLU PUBLIKACJI: 105

W załączeniu (**ZAŁĄCZNIK NUMER 8**) przedstawiono oświadczenia wszystkich współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji.

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

Cel naukowy

Celem naukowym przedstawionego jednotematycznego cyklu publikacji była odpowiedź na trzy ważne pytania dotyczące kwalifikacji pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej do jej wymiany:

1. Jak najlepiej ocenić wpływ niedomykalności płucnej na wielkość prawej komory?
2. Jak najlepiej ocenić stopnień niedomykalności płucnej?
3. Jak szybko postępują niekorzystne następstwa niedomykalności płucnej?

W celu odpowiedzi na te pytania zaplanowałem i wykonałem trzy badania dotyczące zastosowania rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance* - MR) serca (MR serca) w ocenie wskazań do wymiany zastawki płucnej.

Omówienie celu naukowego

W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* - ESC) dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca (*Baumgartner i wsp. Eur Heart J. 2010*) wymieniane są następujące wskazania do wymiany zastawki płucnej u pacjentów po korekcji tetralogii Fallota, u których niedomykalność płucna stanowi najważniejszy problem kliniczny:

- u pacjentów objawowych
 - ciężka niedomykalność płucna i/lub zwężenie
- u pacjentów bezobjawowych
 - ciężka niedomykalność płucna i/lub zwężenie plus co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
 - obiektywne zmniejszenie wydolności fizycznej,
 - postępujące poszerzenie prawej komory,
 - postępująca dysfunkcja skurczowa prawej komory,
 - postępująca niedomykalność trójdzielna (co najmniej umiarkowana),
 - zwężenie drogi odpływu prawej komory ze skurczowym gradientem ciśnień w prawej komorze > 80 mm Hg,
 - utrwalone przedsionkowe/komorowe zaburzenia rytmu.

Zastosowanie MR serca ma znaczenie przede wszystkim w ocenie następujących kryteriów kwalifikacji: wielkości niedomykalności płucnej, poszerzenia prawej komory oraz dysfunkcji skurczowej prawej komory. Ocena niedomykalności

trójdzielnej w badaniu MR serca nie jest wymienia jako mająca przewagę nad oceną echokardiograficzną (*Baumgartner i wsp. Eur Heart J. 2010*) i dlatego nie była celem prowadzonych analiz. Eksperci ESC podkreślają natomiast w wytycznych rolę postępujących zmian objętości i funkcji skurczowej prawej komory. Również temu zagadnieniu poświęciłem uwagę w prezentowanym osiągnięciu naukowym.

Poniżej przedstawiłem omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, z których każda odpowiada na poszczególne pytania stanowiące cel naukowy cyklu publikacji.

Jak najlepiej ocenić wpływ niedomykalności płucnej na wielkość prawej komory?

Śpiewak M, Małek ŁA, Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Werys K, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyłło W. Repaired Tetralogy of Fallot: Ratio of Right Ventricular Volume to Left Ventricular Volume as a Marker of Right Ventricular Dilatation. Radiology 2012;265:78-86.

Cykl publikacji otwiera praca, w której postanowiłem porównać rezonansowe parametry oceny wielkości prawej komory: rutynowo i powszechnie stosowaną objętość końcowo-rozkurczową prawej komory indeksowaną na powierzchnię ciała (ang. *right ventricular end-diastolic volume index* - RVEDVi) oraz wskaźnik określający stosunek objętości prawej komory do objętości lewej komory (wskaźnik RV/LV - ang. *right ventricle/left ventricle*). Wskaźnik RV/LV znany jest głównie z innych stanów klinicznych np. mierzony w badaniu tomografii komputerowej czy badaniu echokardiograficznym stosunek wymiaru prawej do lewej komory u pacjentów z zatorowością płucną). Niedomykalność płucna powoduje nie tylko powiększenie i upośledzenie kurczliwości prawej komory, ale również zmniejszenie objętości i dysfunkcję komory lewej m.in. poprzez ucisk powodowany przez powiększoną prawą komorę. Wskaźnik RV/LV odzwierciedla zatem jednocześnie patologię prawej komory (powiększenie) i lewej komory (ucisk). Dlatego też postawiłem hipotezę, że większy stopień niedomykalności płucnej znajdzie odzwierciedlenie w większej wartości wskaźnika RV/LV. Badaniem objęto 155 pacjentów po korekcji całkowitej tetralogii Fallota z różnym stopniem niedomykalności zastawki płucnej i różnym stopniem powiększenia prawej komory. Wykonana przeze mnie wyczerpująca i systematyczna analiza statystyczna wykazała, że wskaźnik RV/LV pozwala lepiej niż RVEDVi różnicować istotną i nieistotną niedomykalność płucną, jest w sposób niezależny związany z wielkością frakcji niedomykalności płucnej i lepiej odzwierciedla wpływ niedomykalności płucnej na prawą komorę.

Ważną zaletą wskaźnika RV/LV w porównaniu do RVEDVi jest również fakt, że jego wartość, w przeciwieństwie od RVEDVi, nie zależy od płci pacjenta. W wykonanej pracy wartość wskaźnika RV/LV była podobna u kobiet i u mężczyzn, w przeciwieństwie do RVEDVi, która była istotnie mniejsza u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Podobne zależności zaobserwowałem w grupie zdrowych ochotników, wykazując jednocześnie mniejszą wartość wskaźnika RV/LV w grupie kontrolnej zdrowych ochotników w porównaniu do badanej grupy pacjentów. Wskaźnik RV/LV niweluje zatem zależne od płci różnice w wielkości komór serca. Dzięki temu parametr ten (wskaźnik RV/LV) może być użytecznym wskaźnikiem powiększenia prawej komory jednolitym dla obu płci.

Wnioski:

1. Wskaźnik RV/LV lepiej niż objętość prawej komory indeksowana na powierzchnię ciała (RVEDVi) odróżnia pacjentów z różnym stopniem niedomykalności zastawki płucnej.
2. Wskaźnik RV/LV lepiej odzwierciedla niekorzystne następstwa niedomykalności płucnej niż obecnie powszechnie stosowana metoda tj. RVEDVi.
3. Wartość wskaźnika RV/LV jest podobna u kobiet i mężczyzn, w przeciwieństwie do RVEDVi, która jest mniejsza u kobiet niż u mężczyzn. Dotyczy to zarówno pacjentów z różnym stopniem niedomykalności płucnej po korekcji tetralogii Fallota, jak i zdrowych ochotników.

Jak najlepiej ocenić stopień niedomykalności płucnej?

Śpiewak M, Malek ŁA, Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Miłosz B, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyłło W. The ratio of right ventricular volume to left ventricular volume reflects the impact of pulmonary regurgitation independently of the method of pulmonary regurgitation quantification. Eur J Radiol. 2012;81:e977-81.

W kolejnej pracy kontynuowałem badania dotyczące zastosowania wskaźnika RV/LV u pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej, mając na celu weryfikację hipotezy, że wybór metody oceny ilościowej niedomykalności płucnej traci na znaczeniu, w momencie gdy jako sposób oceny wielkości prawej komory wybierzemy wskaźnik RV/LV zamiast RVEDVi. Badanie MR serca jest metodą referencyjną dla oceny wielkości niedomykalności zastawki płucnej (*Baumgartner i wsp. Eur Heart J. 2010*). Nadal brakuje jednak powszechnie przyjętych kryteriów ciężkości wady oraz metody oceny ilościowej niedomykalności płucnej. Postulowane są dwa sposoby kwantyfikacji (*Wald i wsp. Eur Heart J. 2008*): (1) ocena frakcji niedomykalności płucnej (jako stosunek objętości niedomykalności do objętości krwi wyrzucanej z prawej komory do pnia płucnego; wyrażona w procentach), lub (2) ocena objętości niedomykalności skorygowana względem powierzchni ciała pacjenta (wyrażona w ml/m²). Kwalifikacja ciężkości wady może znacznie różnić się w zależności od użytej metody oceny ilościowej niedomykalności płucnej. Postulowane jest, że objętość niedomykalności płucnej jest lepszą miarą i lepiej odzwierciedla stopień przeciążenia objętościowego. W przedstawionej pracy badaną grupę stanowiło 53 pacjentów po korekcji tetralogii Fallota z istotną (umiarkowaną i ciężką) niedomykalnością zastawki płucnej, u których wykonano badanie MR serca. W celu ograniczenia wpływu innych stanów i patologii na wielkość prawej komory i wartość wskaźnika RV/LV z badania wyłączono pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu prawej komory, więcej niż małą niedomykalnością innej zastawki, przeciekiem wewnątrz- lub zewnątrzsercowym. W pracy zaobserwowałem, że RVEDVi lepiej korelowało z objętością niedomykalności płucnej, niż z frakcją niedomykalności płucnej. Z drugiej strony, oba parametry oceny ilościowej niedomykalności płucnej wykazywały podobną dobrą korelację ze wskaźnikiem RV/LV. Postanowiłem również porównać właściwości objętości niedomykalności i frakcji niedomykalności w przewidywaniu obecności znacznego powiększenia prawej komory w zależności od przyjętej definicji powiększenia komory. Gdy jako kryterium znacznego powiększenia prawej komory przyjęto wartość opartą na wskaźniku RVEDVi (tj. RVEDVi >170 ml/m²), objętość

niedomykalności płucnej okazała się być lepsza w prognozowaniu obecności znacznego powiększenia prawej komory. Natomiast gdy znaczne powiększenie prawej komory definiowano na podstawie wartości wskaźnika RV/LV (tj. $RV/LV > 2,0$) oba parametry (objętość i frakcja niedomykalności) charakteryzowały się podobnymi właściwościami. Zastosowanie RV/LV pozwala zatem na uniknięcie rozbieżności w ocenie ciężkości niedomykalności zastawki płucnej: istotna niedomykalność - niezależnie czy oceniana według frakcji niedomykalności czy objętości niedomykalności - powoduje podobne następstwa w postaci zwiększonego wskaźnika RV/LV. Natomiast RVEDVi cechuje się większą zmiennością i zależnością od stosowanej metody oceny ilościowej niedomykalności płucnej.

Wnioski:

1. Objętość niedomykalności płucnej i frakcja niedomykalności płucnej mają podobną wartość w ocenie ilościowej niedomykalności płucnej, gdy jako parametr wielkości prawej komory stosowany jest wskaźnik RV/LV.
2. Wskaźnik RV/LV jest uniwersalnym parametrem oceny wielkości prawej komory niezależnym od stosowanej metody oceny ilościowej niedomykalności płucnej (objętość niedomykalności lub frakcja niedomykalności).

Jak szybko postępują niekorzystne następstwa niedomykalności płucnej?

Śpiewak M, Małek ŁA, Petryka J, Biernacka EK, Hoffman P, Demkow M, Miško J, Rużyłło W. Stable right ventricular size and function during short-term follow-up in patients with pulmonary regurgitation after tetralogy of Fallot repair. Clin Radiol. 2013;68:1206-11.

Niezwykle ważnym zagadnieniem w kwalifikacji bezobjawowych lub skąpoobjawowych pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej do wymiany zastawki płucnej jest ocena progresji wady ze szczególnym uwzględnieniem postępującego powiększenia prawej komory, postępującej dysfunkcji skurczowej prawej komory oraz pojawienia się i narastania objawów. Tych trzech tematów dotyczyła kolejna praca stanowiąca część jednotematycznego cyklu publikacji. W świetle aktualnych wytycznych ESC (*Baumgartner i wsp. Eur Heart J. 2010*), każdy pacjent po korekcji tetralogii Fallota powinien mieć wykonane badanie MR serca, a wykonywanie badań kontrolnych powinno być uzależnione od znalezionych patologii. Jednak w przeciwieństwie do innych bezobjawowych wad zastawkowych (niedomykalności zastawki mitralnej i niedomykalności zastawki aortalnej), eksperci ESC nie podają precyzyjnych lub nawet przybliżonych zaleceń dotyczących wykonywania badań kontrolnych w celu oceny progresji następstw wady. Nieco bardziej precyzyjne są wytyczne towarzystw amerykańskich (*American College of Cardiology - ACC* oraz *American Heart Association - AHA*), w których znajduje się zalecenie wykonywania badania MR serca co 2-3 lata u pacjentów ze złożonymi wadami serca (*Warnes i wsp. Circulation 2008*). Dlatego podjąłem się wykonania pracy dotyczącej oceny zmienności parametrów objętości komór w czasie u leczonych zachowawczo pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej po korekcji tetralogii Fallota. Spośród 207 pacjentów wyselekcjonowałem wysoce jednolitą grupę 27 pacjentów z istotną niedomykalnością płucną, u których po średnim okresie

obserwacji wynoszącym ok. 2 lat ($2,1 \pm 0,8$ lat) zostało wykonane kontrolne badanie MR serca. Z analizy wyłączałem m.in. pacjentów, u których wykonano chirurgiczne lub przezskórne wszczepienie zastawki płucnej, z rezydualnym ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej, z małą lub śladową niedomykalnością zastawki płucnej, z co najmniej umiarkowaną niedomykalnością zastawki innej niż zastawka płucna (m.in. z istotną niedomykalnością zastawki trójdzielnej), z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca oraz wszystkich pacjentów w wieku <18 lat. W badaniu wykazałem, że objętość prawej komory oraz frakcja wyrzutowa prawej komory pozostają stabilne przez okres średnio ok. 2 lat u większości pacjentów z istotną niedomykalnością płucną po korekcji tetralogii Fallota. Zatem w obserwacji ok. 2-letniej pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej u większości pacjentów nie dochodzi do postępującego powiększenia prawej komory ani postępującej dysfunkcji skurczowej prawej komory. Co więcej, większość pacjentów pozostała bezobjawowa lub skąpoobjawowa - jedynie u 2 bezobjawowych pacjentów doszło do progresji objawów niewydolności serca - stanowili oni 7,4% badanej grupy. Do powiększenia prawej komory o co najmniej 10 ml/m^2 doszło u 6 pacjentów (22% badanej grupy), w tym u 3 o co najmniej 20 ml/m^2 . Odstęp pomiędzy badaniami MR serca u pacjentów ze wzrostem objętości prawej komory, o co najmniej 20 ml/m^2 wynosił 3 lata, u pacjentów ze wzrostem objętości prawej komory o co najmniej 10 ml/m^2 - 2,6 lat, a u pacjentów bez zwiększenia objętości prawej komory lub ze zwiększeniem objętości prawej komory o mniej niż 10 ml/m^2 - poniżej 2 lat (1,9 lat). Może to służyć za potwierdzenie zasadności wydłużenia odstępu pomiędzy kontrolnymi badaniami MR serca u pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej z ok. 2 lat do ok. 3 lat.

Przeprowadzenie pracy pozwoliło również na określenie potencjalnej roli wskaźnika RV/LV w monitorowaniu pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej. W trakcie obserwacji średnia frakcja wyrzutowa lewej komory nie zmieniła istotnie, ale zaobserwowałem zmniejszenie objętości lewej komory. Towarzyszyło temu zwiększenie wskaźnika RV/LV. Wskaźnik RV/LV mógłby być zatem bardziej czułym parametrem wykorzystywanym w obserwacji pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej (uwzględnia jednocześnie wzrost objętości prawej komory i spadek objętości lewej komory).

Wnioski:

1. U pacjentów z istotną niedomykalnością płucną średnia frakcja wyrzutowa prawej komory, objętość prawej komory oraz frakcja wyrzutowa lewej komory nie zmieniły się istotnie w trakcie obserwacji wynoszącej średnio ok. 2 lat.
2. U większości pacjentów nie doszło do postępującego powiększenia prawej komory.
3. U większości wyjściowo bezobjawowych lub skąpoobjawowych pacjentów nie doszło do wystąpienia lub nasilenia objawów.
4. W trakcie obserwacji doszło do istotnego zmniejszenia średniej objętości lewej komory oraz średniej wartości wskaźnika RV/LV.

Omówienie ewentualnego wykorzystania

Przeprowadzone badania dają szansę na modyfikację dotychczasowego postępowania u pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej. Zdecydowana większość zaleceń według wytycznych postępowania u pacjentów z wrodzonymi wadami serca oparta jest na opinii ekspertów, a nie na danych z badań naukowych. W populacji pacjentów z wrodzonymi wadami serca, w tym pacjentów po korekcji tetralogii Fallota z niedomykalnością zastawki płucnej rzadko zdarzają się randomizowane badania kliniczne. Szanse na przeprowadzenie dużego randomizowanego badania klinicznego dotyczącego kwalifikacji do wymiany zastawki płucnej są znikome. Stąd też wszelkie prace dotyczące tego tematu zasługują na szczególną uwagę. Wykorzystanie wyników badań z przedstawionego cyklu publikacji może obejmować:

Wprowadzenie do bardziej powszechnego użycia wskaźnika RV/LV jako potencjalnie użytecznego parametru oceniającego wpływ niedomykalności płucnej na serce

Na podstawie prac *Śpiewak i wsp. Radiology 2012* oraz *Śpiewak i wsp. Eur J Radiol. 2012* można przypuszczać, że decyzje kliniczne podejmowane na podstawie wskaźnika RV/LV mogą być lepiej dopasowane do stopnia ciężkości niedomykalności płucnej i jej następstw. Ważną kwestią jest fakt, że wskaźnik RV/LV jest parametrem niezależnym od płci pacjenta oraz metody oceny ilościowej niedomykalności płucnej.

Jedną z ważniejszych kwestii przy podejmowaniu decyzji o wykonaniu lub odroczeniu interwencji u pacjenta z niedomykalnością zastawki płucnej jest użycie właściwej metody oceny wielkości niedomykalności oraz właściwa ocena następstw przeciążenia objętościowego na serce. Użycie wskaźnika RV/LV w połączeniu z oceną frakcji niedomykalności płucnej lub objętości niedomykalności płucnej ocenianych w badaniu MR serca spełnia te kryteria. Najlepszym połączeniem wydaje się jednak stosowanie (1) do oceny wielkości prawej komory wskaźnika RV/LV oraz (2) do oceny ilościowej niedomykalności płucnej - frakcji niedomykalności, biorąc pod uwagę większe doświadczenie i większą powszechność pomiarów opartych na frakcji niedomykalności oraz brak przewagi objętości niedomykalności nad frakcją niedomykalności, gdy do oceny wielkości prawej komory używany jest wskaźnik RV/LV zamiast RVEDVi.

Kwalifikacja do wymiany zastawki płucnej bazująca na wskaźniku RV/LV dawałaby możliwość kierowania na interwencję kobiet i mężczyzn na podobnym poziomie uszkodzenia prawej komory. Opieranie się na aktualnie powszechnie stosowanym RVEDVi (z takim samym punktem odcięcia dla obu płci) stwarza ryzyko zbyt wczesnego kierowania mężczyzn na wymianę zastawki płucnej (mają większe RVEDVi od kobiet; to samo RVEDVi może być jedynie nieznacznym/umiarkowanym powiększeniem prawej komory dla mężczyzny, a dla kobiety - znacznym powiększeniem prawej komory) oraz zbyt późnego kierowania kobiet.

Wskaźnik RV/LV może okazać się również bardziej czułym niż RVEDVi parametrem wykorzystywanym w monitorowaniu pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej. Wskaźnik RV/LV uwzględniając jednocześnie niekorzystne zmiany objętości prawej komory (powiększenie) oraz lewej komory (zmniejszenie objętości, ucisk) w czasie dawałby szansę na wcześniejsze wykrycie postępującego uszkodzenia serca w wyniku przeciążenia objętościowego i bardziej adekwatne postępowanie z pacjentem. Spostrzeżenie to jest również kolejnym argumentem przemawiającym za

koniecznością dalszych badań dotyczących uwzględnienia parametrów lewej komory w ocenie następstw niedomykalności płucnej. Temu zagadnieniu poświęcono część pozostałej pracy naukowo-badawczej, która nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego (**punkt 5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH**).

Wypracowanie schematu wykonywania kontrolnych badań MR serca u bezobjawowych lub skąpoobjawowych pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej.

Na podstawie pracy *Śpiewak i wsp. Clin Radiol. 2013* można wnioskować, że w obserwacji 2-letniej pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej większość pacjentów nie rozwinię wskazań do wymiany zastawki płucnej. Możliwe jest zatem, u dużej części pacjentów, wykonywanie badań kontrolnych w dłuższym odstępach czasu i przyjęcie taktyki baczego obserwowania (ang. *watchful waiting*), zamiast wczesnej wymiany zastawki płucnej. Biorąc pod uwagę brak idealnej metody wymiany zastawki płucnej i ograniczoną w czasie „bezawaryjność” niezależnie od zastosowanej metody (leczenie chirurgiczne, czy przezskórne), czy wybranych materiałów (zastawki biologiczne, mechaniczne) takie podejście wydaje się atrakcyjne z punktu widzenia korzyści dla pacjenta. Nie mniej istotne mogą być korzyści dla systemu ochrony zdrowia polegające na możliwości odroczenia badań kontrolnych u znacznej części pacjentów. Populacja dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca stale rośnie, przyczyniając się do znacznego obciążenia organizacyjnego i finansowego systemu ochrony zdrowia, a jedynie niewielka część populacji pacjentów z wrodzonymi wadami serca w Polsce ma zapewnioną odpowiednią specjalistyczną opiekę kardiologiczną (*Trojnariska Olga, Dorośli z wadami wrodzonymi serca - wzrastająca populacja pacjentów. Podstawowe problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Rozprawa habilitacyjna. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań 2007*).

Z przedstawionym powyżej jednotematycznym cyklem publikacji stanowiącym osiągnięcie naukowe łączy się część pozostałej pracy badawczej (**punkt 5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH**) dotycząca m.in. kwalifikacji pacjentów do zabiegów przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej oraz obserwacji pacjentów po zabiegach. Tworzy to spójną całość odzwierciedlającą istotny element mojej codziennej pracy naukowej i klinicznej mającej na celu:

- ocenę wskazań do wymiany zastawki płucnej,
- ocenę możliwości leczenia przezskórnego i chirurgicznego,
- ocenę bezpieczeństwa i skuteczności wykonywanych zabiegów.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH:

a) dane bibliometryczne

Mój dorobek naukowy, z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (jako pierwszy autor i współautor) obejmuje:

- 37 prac oryginalnych (32 w czasopismach posiadających *impact factor*), w tym po doktoracie 18 (15 z *impact factor*)
- 9 prac poglądowych (5 w czasopismach posiadających *impact factor*), w tym po doktoracie 4 (4 z *impact factor*)
- 8 opisów przypadków (8 w czasopismach posiadających *impact factor*), w tym po doktoracie 2 (2 z *impact factor*)
- 3 listy do redakcji (3 w czasopismach posiadających *impact factor*), w tym po doktoracie 1 (1 z *impact factor*)
- 20 rozdziałów w monografiach, w tym po doktoracie 5
- 12 referatów na zaproszenie na konferencjach, w tym po doktoracie 10
- 58 doniesień z konferencji, w tym 20 prezentacji ustnych (w tym po doktoracie 5) oraz 38 plakatowych (w tym po doktoracie 14)

W załączeniu (**ZAŁĄCZNIK NUMER 6**) przedstawiono analizę bibliometryczną publikacji przygotowaną przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii w Warszawie.

b) tematyka pozostałych prac badawczych

Tematyka pozostałych prac badawczych obejmuje przede wszystkim zastosowanie badań MR serca w różnych stanach klinicznych. W świetle aktualnych zaleceń postępowania oraz danych naukowych, badanie MR serca ma szczególne znaczenie kliniczne i naukowe u pacjentów z wrodzonymi wadami serca, pacjentów z kardiomiopatią oraz osób z chorobą wieńcową. Tym zagadnieniom poświęcona jest większość prac.

Zastosowanie MR serca u pacjentów z wrodzonymi wadami serca

Ważnym obszarem prac badawczych jest ocena w badaniu MR struktury i czynności mięśnia sercowego u pacjentów po korekcji tetralogii Fallota. MR serca w tej populacji pacjentów coraz częściej staje się nie tylko elementem badań naukowych, ale ważnym i codziennie wykorzystywanym narzędziem w pracy klinicznej.

- Dwie prace dotyczące czynników związanych z upośledzeniem funkcji skurczowej komór u pacjentów po korekcji tetralogii Fallota. W pierwszej wykazano, że frakcja wyrzutowa lewej komory jest związana z wielkością niedomykalności płucnej, a objętość lewej komory z frakcją wyrzutową prawej komory (*Śpiewak M, Małek ŁA,*

Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Marczak M, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyłło W. *Determinants of left- and right-ventricular ejection fractions in patients with repaired tetralogy of Fallot: a cardiac magnetic resonance imaging study. Pol Arch Med. Wewn. 2013;123:539-46.*). Wysunięto zatem hipotezę wymagającą weryfikacji w kolejnych badaniach, że parametry lewej komory (frakcja wyrzutowa i objętość) obok uznanych parametrów oceny prawej komory mogą mieć znaczenie w kwalifikacji pacjentów do wymiany zastawki płucnej. Praca ta oraz kolejna hipoteza będąca efektem tej pracy stanowią rozwinięcie myśli w zawartej w badaniach nad zastosowaniem wskaźnika RV/LV dotyczącej roli oceny parametrów lewej komory (wielkości, frakcji wyrzutowej) u pacjentów z niedomykalnością zastawki płucnej. W kolejnej pracy stwierdzono, że obukomorowa niewydolność serca jest częsta w tej populacji (ok. 20% pacjentów), a czynnikami związanymi z jej występowaniem jest płeć męska oraz obecność obszaru akinezy/tętniaka w drodze odpływu prawej komory (**Śpiwak M, Małek ŁA, Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Marczak M, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyłło W. Factors Associated with Biventricular Dysfunction in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. Kardiol Pol. 2014;72:631–639**).

- List do redakcji *European Heart Journal* (**Śpiwak M, Małek ŁA, Miśko J. Right ventricular outflow tract obstruction should be considered in assessing influence of pulmonary regurgitation on right ventricular volume. Eur Heart J. 2009;30:1807.**) będący komentarzem do pracy Wald RM i wsp. *Eur Heart J. 2009*. Analiza pracy Wald i wsp. oraz hipotezy jakie postawiłem zaowocowały powstaniem dwóch publikacji potwierdzających słuszność hipotez postawionych w liście przesłanym do redakcji *European Heart Journal*. W pierwszej z nich potwierdzono, że pacjenci z niedomykalnością zastawki płucnej i towarzyszącym zwężeniem drogi odpływu prawej komory charakteryzują się mniejszą objętością prawej komory i lepszą frakcją wyrzutową w porównaniu do pacjentów z izolowaną niedomykalnością płucną (**Śpiwak M, Biernacka EK, Małek ŁA, Petryka J, Kowalski M, Miłosz B, Żabicka M, Miśko J, Rużyłło W. Right ventricular outflow tract obstruction as a confounding factor in the assessment of the impact of pulmonary regurgitation on the right ventricular size and function in patients after repair of tetralogy of Fallot. J Magn Reson Imaging. 2011;33:1040-6.**). Praca ta była tematem mojej rozprawy doktorskiej, a obserwacje w niej zawarte zostały później potwierdzone w pracach innych autorów. W kolejnej pracy dokonano porównania różnych metod oceny ilościowej niedomykalności płucnej u pacjentów z i bez współistniejącego zwężenia drogi odpływu prawej komory i potwierdzono większą zgodność objętości niedomykalności niż frakcji niedomykalności z wielkością prawej komory (**Śpiwak M, Biernacka EK, Małek ŁA, Miśko J, Kowalski M, Miłosz B, Petryka J, Żabicka M, Rużyłło W. Quantitative assessment of pulmonary regurgitation in patients with and without right ventricular tract obstruction. Eur J Radiol. 2011;80:e164-8.**).

- Porównanie radiologicznych (ze szczególnym uwzględnieniem wskaźnika serce/klatka piersiowa) i rezonansowych parametrów oceny wielkości prawej i lewej komory u pacjentów po korekcji tetralogii Fallota (**Śpiwak M, Małek ŁA, Biernacka EK, Kowalski M, Michałowska I, Hoffman P, Miśko J, Demkow M, Rużyłło W, Marczak M. Cardiothoracic ratio may be misleading in the assessment of right- and left-ventricular size in patients with repaired tetralogy of Fallot. Clin Radiol. 2014;69:e1–e8.**). Wykazano brak zgodności pomiędzy wskaźnikiem serce/klatka piersiowa a wielkością prawej i lewej komory ocenianą w badaniu MR serca. Ocena prawej komory na zdjęciu bocznym klatki piersiowej również nie wykazywała

akceptowalnej zgodności z oceną w badaniu MR. Wskazuje to na możliwość istotnego zafałszowania oceny wielkości prawej komory w badaniu rentgenowskim.

- Zidentyfikowanie wybranych patologii układu naczyniowego w badaniach MR serca u pacjentów po korekcji tetralogii Fallota (*Śpiwak M, Małek ŁA, Bierancka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyłło W, Marczak M. To uncover what is unknown or forgotten – cardiac magnetic resonance in the identification of vascular pathologies in patients after tetralogy of Fallot repair. Postep Kardiolog Inter. 2014;10:104–109.*). Stwierdzono, że w badaniu MR serca w tej populacji można stwierdzić pewne patologie i anomalie, takie jak niedrożne tętnice podobojczykowe, przetrwała żyła główną górną lewą, brak ciągłości żyły głównej dolnej, które były nieznane lub zapomniane w chwili kierowania pacjenta na badanie MR, a które mogą mieć istotne znaczenie w postępowaniu z pacjentami np. przy wszczepieniu układu stymulującego serce, wykonywaniu zabiegów kardiologii inwazyjnej, czy kolejnych zabiegach kardiochirurgicznych.

- Tematykę prac oryginalnych uzupełnia ważna z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej, praca pogładowa opublikowana w Kardiologii Polskiej, w której wraz z innymi wybitnymi specjalistami zajmującymi się nieinwazyjną diagnostyką obrazową w badaniu echokardiograficznym i badaniu tomografii komputerowej przedstawiono, na podstawie wieloletniego doświadczenia autorów, propozycję algorytmu obrazowania u osób dorosłych z wrodzonymi wadami serca oraz przedstawiono porównanie możliwości diagnostycznych poszczególnych metod obrazowania (*Hoffman P, Michałowska I, Śpiwak M, Klisiewicz A. Komplementarne obrazowanie wrodzonych wad serca u dorosłych. Kardiolog Pol. 2013;71:533-7.*). Celem pracy było przybliżenie zasad diagnostyki obrazowej w tej populacji pacjentów, a moją rolą było w szczególności przedstawienie miejsca badania MR serca w diagnostyce, jak również zwrócenie uwagi na ograniczenia tej metody w stosunku do echokardiografii i tomografii komputerowej, i z drugiej strony przewagę MR w wielu obszarach. Praca wskazuje na konieczność ścisłej współpracy i działalności uzupełniającej a nie konkurencyjnej jednej metody diagnostycznej wobec drugiej. Takie podejście znajduje potwierdzenie w opisanym przypadku pacjentki z rzadką wrodzoną anomalią tętnicy wieńcowej (*Braksator W, Król W, Wrzosek K, Sawicki J, Śpiwak M, Kępka C, Dłużniewski M, Hoffman P. Multimodality Approach to Rare Coronary Artery Malformation. J Am Coll Cardiol. 2014;63:e11.*). Do postawienia właściwego rozpoznania i ustalenia stopnia ciężkości wady przyczyniły się wszystkie trzy nieinwazyjne metody obrazowania: echokardiografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny.

Prace badawcze nad zastosowaniem MR serca u pacjentów z wrodzonymi wadami serca nie dotyczyły wyłącznie populacji chorych po korekcji tetralogii Fallota, ale dotyczą szerszej grupy chorych, z czym wiąże się kolejny temat działalności naukowej, jakim jest badanie populacji pacjentów kwalifikowanych i poddawanych zabiegom przeszskórnego wszczepienia zastawki płucnej.

Kwalifikacja pacjentów do zabiegów przeszskórnego wszczepienia zastawki płucnej oraz obserwacja pacjentów po zabiegach

Od początku mojej pracy w Pracowni Rezonansu Magnetycznego w Instytucie Kardiologii, prowadziłem intensywne prace nad zastosowaniem badań MR serca w kwalifikacji pacjentów do zabiegów przeszskórnego wszczepienia zastawki płucnej. Badania MR serca znacznie przyczyniły się bezpiecznego i skutecznego wykonania

pierwszych w Polsce zabiegów przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej - wszyscy pacjenci, u których wykonano w dniu 18.12.2008 roku w Instytucie Kardiologii w Warszawie pierwsze w Polsce zabiegi przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej (jak również wszyscy kolejni pacjenci bez przeciwwskazań do badania MR) mieli w ramach kwalifikacji do zabiegu wykonane badania MR serca. Późniejsze prace badawcze zaowocowały publikacjami dotyczącymi różnych aspektów tych interwencji.

- Prace dotyczące opisu kwalifikacji, wykonania oraz bezpośrednich i krótkoterminowych efektów przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej u pierwszych polskich pacjentów: dwóch pacjentów po korekcji całkowitej tetralogii Fallota, dwóch pacjentów po operacji Ross'a (Demkow M, Rużyłło W, Włodarska EK, Kowalski M, Miśko J, **Śpiewak M**, Siudalska H, Wolski P. *Non-surgical, transcatheter pulmonary valve implantation - first experience. Kardiol Pol.* 2009;67:110-4 oraz Rużyłło W, Włodarska EK, Demkow M, **Śpiewak M**, Søndergaard L, Kowalski M, Małek ŁA, Petryka J, Siudalska H, Wolski P, Miśko J, Hoffman P. *Transvascular pulmonary valve implantation - Early results of the first Polish experience. Postep Kardiol Inter.* 2009;5:7-17.). U wszystkich chorych zabiegi wykonano bez powikłań uzyskując skuteczną redukcję gradientu w drodze odpływu prawej komory oraz szczelną funkcję zastawki płucnej. Korzystnym zmianom towarzyszyło stwierdzone w badaniu MR serca zmniejszenie objętości prawej komory.

- Obserwacja pacjentów po pierwszych zabiegach przezskórnego wszczepiania zastawki płucnej została później uzupełniona o dane ze Śląskiego Centrum Chorób Serca w ramach prowadzonego ogólnopolskiego rejestru wyżej wymienionych zabiegów (POL-PAVTI) oraz dane dotyczące wyników krótko- i średnio-terminowych (Rużyłło W, Demkow M, Włodarska EK, Kowalski M, **Śpiewak M**, Siudalska H, Wolski P, Miśko J, Hoffman P, Kusa J, Szkutnik M, Białkowski J, Fiszer R, Urbańska E, Søndergaard L. *POL-PAVTI-Polish report on transcatheter pulmonary artery valve implantation of Melody-Medtronic prosthesis in the first 14 patients in Poland. Kardiol Pol.* 2009;67:1155-61. oraz Biernacka EK, Demkow M, **Śpiewak M**, Søndergaard L, Kowalski M, Siudalska H, Wolski P, Miśko J, Hoffman P, Rużyłło W. *Early and one year results of transvascular pulmonary valve implantation in patients after tetralogy of Fallot, Ross and Rastelli operations. Postep Kardiol Inter* 2010;3:104-111.). Potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów w większej grupie chorych z dwóch ośrodków (Instytut Kardiologii w Warszawie, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze) oraz w dłuższej obserwacji.

- W kolejnej pracy dokonano oceny bezpieczeństwa i skuteczności zabiegów przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej poprzedzonych rutynowym wszczepieniem stentu metalowego do drogi odpływu prawej komory (Demkow M, Biernacka EK, **Śpiewak M**, Kowalski M, Siudalska H, Wolski P, Søndergaard L, Miśko J, Hoffman P, Rużyłło W. *Percutaneous pulmonary valve implantation preceded by routine prestenting with a bare metal stent. Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:381-9.). W publikacji tej, w której byłem autorem koncepcji pracy i miałem większościowy udział w jej powstaniu, wykazano brak złamań stelaża zastawki (groźnego i częstego powikłania po tego typu zabiegach) w obserwacji krótkoterminowej u pacjentów z wszczepieniem stentu metalowego przed wszczepieniem zastawki płucnej. Ta metoda wykonywania zabiegów jest obecnie powszechnie stosowana.

- Dalszym etapem badań i pracy klinicznej u pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej była ocena bezpieczeństwa i

skuteczności zabiegów przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej u pacjentów z łatą w drodze odpływu prawej komory, która pierwotnie uważana była za przeciwwskazanie do tego typu zabiegów (Demkow M, Rużyłło W, Biernacka EK, Kowalski M, **Śpiewak M**, Olivecrona G, Hoffman P. *Transcatheter implantation of the biological Sapien Edwards valve in the pulmonary position - First experiences. Postep Kardiol Inter.* 2011;7:111-115 oraz Demkow M, Rużyłło W, Biernacka EK, Kalinczuk Ł, **Śpiewak M**, Kowalski M, Sitkowska E, Kuśmierczyk M, Różanski J, Banaś S, Chmielak Z, Hoffman P. *Percutaneous Edwards SAPIEN valve implantation for significant pulmonary regurgitation after previous surgical repair with a right ventricular outflow patch. Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83:474-81.). W zabiegach wykorzystywano inny typ zastawki Edwards SAPIEN - model wszczepiany rutynowo w pozycję aortalną. Wyniki przeprowadzonych prac potwierdziły wcześniejsze doniesienia w mniejszych grupach pacjentów, a badania i zabiegi przeprowadzone w Instytucie Kardiologii na licznej (jak na ten typ interwencji) populacji pacjentów przyczyniły się do rozszerzenia wskazań do przezskórnego wszczepienia zastawki płucnej na populację pacjentów z łatą w drodze odpływu prawej komory.

- Analiza zmian elektrokardiogramu u pacjentów po przezskórnym wszczepieniu zastawki płucnej (Piotrowicz E, Biernacka EK, Mazgaj M, Fronczak A, Demkow M, Rużyłło W, Kowalski M, **Śpiewak M**, Hoffman P, Piotrowski W, Piotrowicz R. *Electrocardiographic characteristics of the right ventricle following hemodynamic improvement after percutaneous pulmonary valve implantation, one year follow-up. J Electrocardiol* 2014; doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.07.001.). Wykazano, że zmiany hemodynamiczne obserwowane rok po wszczepieniu zastawki płucnej korelują ze zmianami w elektrokardiogramie: doszło do redukcji wszystkich analizowanych wskaźników przerostu prawej komory, a objętość końcowo-skurczowa, frakcja wyrzutowa oraz masa prawej komory, a także oceniany echokardiograficznie gradient w drodze odpływu prawej komory korelowały ze zmianami elektrokardiograficznymi. Czas trwania (szerokość) zespołów QRS nie uległ zmianie w trakcie rocznej obserwacji.

- Zbiór publikacji oryginalnych jest uzupełniony opisem przypadku, w którym na podstawie badania MR serca przewidziano możliwość wystąpienia groźnego powikłania, jakim jest uciśnięcie tętnicy wieńcowej w trakcie wszczepienia zastawki płucnej (Demkow M, Biernacka K, Kalińczuk Ł, **Śpiewak M**, Moll J, Hoffman P, Rużyłło W. *Percutaneous pulmonary valve implantation and related risk of coronary compression – a case report. Postep Kardiol Inter.* 2010;6:208-210.). Zostało to potwierdzone w trakcie cewnikowania serca, odstąpiono od zabiegu przezskórnego i skierowano pacjenta na kardiochirurgiczną wymianę zastawki płucnej.

Zastosowanie rezonansu magnetycznego u pacjentów z kardiomiopatiami, ze szczególnym uwzględnieniem kardiomiopatii przerostowej

Rola badania MR serca u pacjentów z kardiomiopatiami jest istotna i rośnie wraz z upowszechnieniem się metody i rosnącym doświadczeniem w jej stosowaniu. Wiele uwagi poświęca się również aspektom naukowym wykonywanych badań. Prace badawcze, w których byłem pierwszym autorem dotyczące kardiomiopatii przerostowej poświęcono m.in. fundamentalnym pytaniom o metody oceny późnego wzmocnienia pokontrastowego i potencjalnie arytmogennej strefy przejściowej

pomiędzy zwłókniałym a zdrowym miokardium oraz sposobom oceny stopnia przerostu lewej komory.

- Badania dotyczące porównania sześciu różnych metod oceny ilościowej późnego wzmocnienia pokontrastowego (ang. *late gadolinium enhancement* - LGE), odpowiadającego włóknieniu miokardium u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (**Śpiewak M, Małek ŁA, Miško J, Chojnowska L, Miłosz B, Kłopotowski M, Petryka J, Dąbrowski M, Kępka C, Rużyłło W.** *Comparison of different quantification methods of late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Radiol.* 2010;74:e149-53.). Stwierdzono znaczne różnice pomiędzy różnymi metodami analitycznymi i wykazano największą zgodność oceny wizualnej z oceną bazującą na punkcie odcięcia 6 odchyień standardowych powyżej średniej intensywności sygnału zdrowego miokardium.

- Porównanie różnych metod oceny ilościowej strefy przejściowej pomiędzy zdrowym a zwłókniałym miokardium (potencjalnego miejsca powstawania i podtrzymywania zaburzeń rytmu serca) u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (**Śpiewak M, Małek ŁA, Chojnowska L, Miško J, Petryka J, Kłopotowski M, Miłosz B, Polańska M, Rużyłło W.** *Late gadolinium enhancement gray zone in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Comparison of different gray zone definitions. Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26:693-9.). Podobnie, jak w poprzedniej pracy wykazano znaczące różnice w pomiarze ilościowym przy zastosowaniu różnych metod.

- Ocena przerostu lewej komory mierzonego jako maksymalna grubość ściany lewej komory oraz jako masa lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (**Śpiewak M, Chojnowska L, Małek ŁA, Miłosz B, Petryka J, Żabicka M, Kłopotowski M, Dąbrowski M, Miško J, Rużyłło W.** *Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiologia Pol.* 2010;68:763-8.). Wykazano brak korelacji pomiędzy ocenianymi parametrami przerostu lewej komory oraz znaczne różnice w masie lewej komory u pacjentów z podobną maksymalną grubością ściany lewej komory.

- Porównanie przerostu lewej komory ocenianego w badaniu MR serca oraz cech przerostu w badaniu elektrokardiograficznym u pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa z kardiomiopatią przerostową, rozstrzeniową, niedokrwienią i innymi patologiami (**Baranowski R, Małek Ł, Prokopowicz D, Śpiewak M, Miško J.** *Electrocardiographic diagnosis of the left ventricular hypertrophy in patients with left bundle branch block: Is it necessary to verify old criteria? Cardiol J.* 2012;19:591-6.). Wykazano, że kryteria oparte na pomiarze amplitudy załamków S w odprowadzeniach V2 i V3 oraz załamków R w odprowadzeniach aVL, V5 i V6 są najlepszymi elektrokardiograficznymi parametrami prognozującymi obecność przerostu w badaniu MR serca.

- Dwie prace dotyczące oceny pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężaniem drogi odpływu lewej komory poddawanych zabiegom ablacji alkoholowej przegrody międzykomorowej. W pierwszej publikacji wykazano przy użyciu MR serca i badania echokardiograficznego po zabiegu ablacji istotną redukcję gradientu w drodze odpływu lewej komory oraz zmniejszenie stopnia przerostu lewej komory w obszarze poza rejonem martwicy spowodowanej ablacją (**Dąbrowski M, Chojnowska L, Małek Ł, Śpiewak M, Kuśmierczyk B, Koziarek J, Klisiewicz A, Miško J, Witkowski A.** *An assessment of regression of left ventricular hypertrophy following alcohol ablation of the interventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. Kardiologia Pol.* 2012;70:782-8.). W drugiej pracy

wykazano, że embolizacja pierwszej gałęzi przegrodowej przy użyciu koili może być alternatywą do zabiegu ablacji alkoholowej (Dąbrowski M, Witkowski A, Brzozowski K, Konka M, **Śpiwak M**, Chojnowska LS. *Non-surgical septal reduction by coil embolization in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. An alternative to alcohol ablation. Postępowanie Kardiologiczne Inter.* 2011;7:122–128.)

- Oryginalne prace badawcze poświęcone kardiomiopatii przerostowej są uzupełnione trzema kolejnymi publikacjami. W pierwszej - w opisie dwóch przypadków w formie naukowego komentarza (*Research Commentary*) do pracy oryginalnej poddano w wątpliwość, czy występowanie mutacji p.Q247X w genie TRIM63 prowadzi do rozwoju kardiomiopatii przerostowej (Płoski R, Pollak A, Müller S, Franaszczyk M, Michalak E, Kosińska J, Stawiński P, **Śpiwak M**, Seggewiss H, Bilinska ZT. *Does p.Q247X in TRIM63 Cause Human Hypertrophic Cardiomyopathy? Circ Res.* 2014;114:e2-5.). U dwojga nosicieli mutacji (proband i matka) nie wykazano w badaniach nieinwazyjnych cech kardiomiopatii przerostowej, wbrew niedawno opisanej sugestii dotyczącej związku pomiędzy mutacją a obecnością kardiomiopatii przerostowej. Druga praca to opis przypadku różnicowania cech przerostu lewej komory w badaniu elektrokardiograficznym - w tym przypadku przyczyną zmian w badaniu EKG i badaniu echokardiograficznym był guz serca (w tym przypadku włókniak) (Kłopotowski M, Chojnowska L, Małek ŁA, Miśko J, Mączyńska R, **Śpiwak M**, Klisiewicz A, Kuśmierczyk M, Kępa C, Rużyłło W. *Typical magnetic resonance features of cardiac fibroma - a case report. Kardiologia Polska.* 2009;67:892-4.). Trzecia praca to opis serii przypadków badań MR serca u pacjentów z chorobą Fabry'ego, chorobą spichrzeniową prowadzącą do przerostu miokardium (Małek ŁA, Chojnowska L, **Śpiwak M**, Kłopotowski M, Miśko J, Petryka J, Miłoz B, Rużyłło W. *Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry's disease. Kardiologia Polska.* 2010;68:929-34.).

- Poszukiwanie w badaniu MR serca czynników prognostycznych odpowiedzi na terapię resynchronizującą (Petryka J, Miśko J, Przybylski A, **Śpiwak M**, Małek ŁA, Werys K, Mazurkiewicz Ł, Gepner K, Croisille P, Demkow M, Rużyłło W. *Magnetic resonance imaging assessment of intraventricular dyssynchrony and delayed enhancement as predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure of ischaemic and non-ischaemic etiologies. Eur J Radiol.* 2012;81:2639-47.). Wykazano, że parametry z badania rezonansu oceniające stopień dyssynchronii śródkomorowej oraz rozległość blizny pozawałowej mają wpływ na odpowiedź na tę metodę leczenia pacjentów z niewydolnością serca. Pacjenci z bardziej rozległymi zawałami serca charakteryzowali się gorszą odpowiedzią na terapię resynchronizującą.

- Prace oryginalne są uzupełnione opisem przypadku (w formie listu do redakcji) pacjentki z arytmogenną kardiomiopatią dotyczącą głównie lewej komory (Szymański P, Klisiewicz A, **Śpiwak M**, Szumowski Ł, Walczak F, Hoffman P. *Left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy - a newly defined clinical entity. Int J Cardiol.* 2012;156:e60-1.).

Zastosowanie MR serca u pacjentów z zawałem serca

Ważnym kierunkiem działalności naukowej są badania nad patomechanizmem uszkodzenia miokardium w trakcie zawału serca. Dzięki wykonaniu badania MR serca w ostrej fazie zawału serca możliwe było określenie skuteczności przeprowadzonego leczenia przezskórnego oraz następstw leczenia przeciwpłytkowego i

przeciwwązkowego. Badanie MR serca daje możliwość oceny *in vivo* takich zjawisk jak: (1) obecność uszkodzenia mikrokrążenia (ang. *microvascular obstruction* - MVO), będącego rezonansowym przejawem angiograficznego zjawiska *no-reflow*, (2) obecność krwawienia śródmięśniowego (ang. *intramyocardial hemorrhage*), oraz (3) wielkości i lokalizacji strefy martwicy miokardium - na wielkość której wpływ ma występowanie obu opisanych zjawisk. Tym zagadnieniom poświęcono większość prac badawczych dotyczących tego tematu.

- Ocena zależności pomiędzy obecnością i wielkością strefy uszkodzenia miokardium, a wielkością zawału serca u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową (Małek ŁA, **Śpiewak M**, Kłopotowski M, Miśko J, Rużyłło W, Witkowski A. *The size does not matter - The presence of microvascular obstruction but not its extent corresponds to larger infarct size in reperfused STEMI. Eur J Radiol. 2012;81:2839-43.*). Wykazano, że wystąpienie uszkodzenia mikrokrążenia determinuje większą wielkość zawału, natomiast wielkość obszaru *microvascular obstruction* nie wpływa na rozmiar strefy zawału.

- Praca dotycząca oceny wpływu przerostu lewej komory na wielkość zawału (Małek ŁA, **Śpiewak M**, Kłopotowski M, Petryka J, Mazurkiewicz Ł, Kruk M, Kępka C, Miśko J, Rużyłło W, Witkowski A. *Influence of left ventricular hypertrophy on infarct size and left ventricular ejection fraction in ST-elevation myocardial infarction. Eur J Radiol. 2012;81:e177-81.*). Stwierdzono, że pacjenci z przerostem lewej komory, mimo że charakteryzowali się podobnym stopniem odcinkowych zaburzeń kurczliwości i porównywalną frakcją wyrzutową lewej komory w porównaniu do pacjentów bez przerostu lewej komory, mieli istotnie większy rozmiar strefy zawału.

- Praca, która powstała jako efekt współpracy międzynarodowej - wspólna analiza danych z badań randomizowanych z trzech ośrodków dotycząca oceny żywotności miokardium jako kryterium kwalifikacji do zabiegu późnego udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał (Małek ŁA, Silva JC, Bellenger NG, Nicolau JC, Kłopotowski M, **Śpiewak M**, Rassi CH, Lewandowski Z, Kruk M, Rochitte CE, Rużyłło W, Witkowski A. *Late percutaneous coronary intervention for an occluded infarct-related artery in patients with preserved infarct zone viability: A pooled analysis of cardiovascular magnetic resonance studies. Cardiol J. 2013;20:552-559.*). Stwierdzono, że u pacjentów z zachowaną żywotnością udrożnienie w późnym okresie tętnicy odpowiedzialnej za zawał prowadzi do zwiększenia frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zmniejszenia objętości lewej komory w porównaniu do optymalnego leczenia zachowawczego.

- Ocena zależności pomiędzy drożnością tętnicy odpowiedzialnej za zawał w pierwszym angiogramie a rozległością strefy zawału (Małek ŁA, Kłopotowski M, **Śpiewak M**, Miśko J, Rużyłło W, Witkowski A. *Patency of the infarct-related artery and time-dependant infarct transmuralty on cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. Cor et Vasa. 2014; doi:10.1016/j.crvasa.2014.03.003.*). Wykazano, że u pacjentów z wyjściowo drożną tętnicą odpowiedzialną za zawał odsetek pacjentów, u których dokonuje się pełnościenny zawał serca jest mniejszy, niż u tych, u których wyjściowo stwierdzano całkowitą okluzję tętnicy.

- Badanie zależności pomiędzy aktywnością płytek a krwawieniem śródmięśniowym do miokardium u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (Małek ŁA, Kłopotowski M, **Śpiewak M**, Woźniak K, Waś J, Miśko J, Rużyłło W, Witkowski A. *Platelet Reactivity and Intramyocardial Hemorrhage in Patients With ST-Segment*

Elevation Myocardial Infarction Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20:553-558.). Wykazano, że występowanie krwawienia śródmięśniowego jest związane z silniejszym zahamowaniem agregacji płytek.

- Uzupełnieniem zbioru prac oryginalnych są prace poglądowe i opis przypadku przybliżające zastosowanie MR serca u pacjentów z chorobą wieńcową (ocena powikłań zawału serca, ocena w ostrej fazie zawału serca, diagnostyka różnicowa z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego): **Śpiewak M, Małek ŁA, Miśko J.** *Complications of myocardial infarction in cardiac magnetic resonance imaging. Postep Kardiol Inter. 2011;7:72-78.* **Małek ŁA, Śpiewak M, Miśko J.** *Cardiac magnetic resonance in acute coronary syndromes. Postep Kardiol Inter. 2011;7:68-71.* **Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiewak M, Bekta P, Miśko J, Witkowski A.** *Myocarditis imitating acute coronary syndrome confirmed by cardiac magnetic resonance – a case report. Postep Kardiol Inter 2010;6:142-146.*

Leczenie przeciwplatek w ostrych zespołach wieńcowych ze szczególnym uwzględnieniem genetycznych czynników wpływających na odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe

Tematyka prac badawczych dotycząca odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi została już zasygnalizowana powyżej, przy omówieniu działalności naukowej dotyczącej zastosowania MR u pacjentów z zawałem serca. W pracach poświęconych ocenie odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe badano nie tylko parametry biochemiczne, ale przede wszystkim analizowano rokowanie pacjentów na podstawie prospektywnych obserwacji. Większość prac poświęcono zależności pomiędzy czynnikami genetycznymi a odpowiedzią na leczenie przeciwplatekowe. Dokonano złożonej analizy potencjalnych czynników genetycznych mogących wpływać na odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe: od polimorfizmu genu odpowiedzialnego za wchłanianie leku z przewodu pokarmowego (*multidrug resistance gene-1* - MDR-1), przez polimorfizm genu cytochromu P450 odpowiedzialnego za przekształcenie klopidogrelu do aktywnego metabolitu (*CYP2C19*), po gen receptora na płytkach krwi dla aktywnej formy leku (*P2Y12*).

- Praca dotycząca analizy wpływu polimorfizmu genu *multidrug resistance gene-1* na odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe (**Śpiewak M, Małek ŁA, Kostrzewa G, Kisiel B, Serafin A, Filipiak KJ, Płoski R, Opolski G.** *Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Kardiol Pol. 2009;67:827-34.*). Wykazano, że u pacjentów z badanym polimorfizmem genu MDR-1 reaktywność płytek krwi jest wyższa, ale nie przekłada to się na zwiększoną częstość występowania niekorzystnych zdarzeń w obserwacji średnioterminowej.

- Ocena wpływu współwystępowania polimorfizmu genu *CYP2C19* oraz *P2Y12* na aktywność płytek krwi i zdarzenia kliniczne (**Małek ŁA, Kisiel B, Śpiewak M, Grabowski M, Filipiak KJ, Kostrzewa G, Huczek Z, Płoski R, Opolski G.** *Coexisting polymorphisms in P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation on clopidogrel. Circ J. 2008;72:1165-69.*). Wykazano, że chorzy u których współwystępowały oba polimorfizmy charakteryzowali się zwiększoną reaktywnością płytek oraz większą częstością występowania zdarzeń klinicznych.

- Analiza zależności pomiędzy polimorfizmem genu cytochromu P450 a bezpośrednim efektem zabiegu angioplastyki wieńcowej oraz śmiertelnością całkowitą (Małek ŁA, Przyłuski J, **Śpiewak M**, Kłopotowski M, Kostrzewa G, Kruk M, Płoski R, Witkowski A, Rużyło W. *Cytochrome P450 2C19 polymorphism, suboptimal reperfusion and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction. Cardiology. 2010;117:81-7.*). Stwierdzono, że u nosicieli badanego allelu częściej występuje niezadowalający efekt zabiegu angioplastyki (przepływ TIMI <3) oraz trend w kierunku wyższej śmiertelności całkowitej.
- Badanie dotyczące oceny zależności między opornością na leczenie przeciwplatekowe a działaniem pleiotropowym leków (Małek ŁA, Grabowski M, **Śpiewak M**, Filipiak K.J, Szpotanska M, Imiela T, Huczek Z, Bobilewicz D, Opolski G. *Relation between impaired antiplatelet response to clopidogrel and possible pleiotropic effects. J Thromb Thrombolysis. 2007;24:301-5.*). U pacjentów z upośledzeniem zahamowania reaktywności płytek przez klopidogrel stwierdzono również upośledzone przeciwzapalne działanie leku.
- Analiza występowania zdarzeń w obserwacji wewnątrzszpitalnej w zależności od stopnia zahamowania aktywności płytek krwi (Małek ŁA, **Śpiewak M**, Filipiak K.J, Grabowski M, Szpotanska M, Rosiak M, Głównczyńska R, Imiela T, Huczek Z, Opolski G. *Persistent platelet activation is related to very early cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. Kardiologia Pol. 2007;65:40-5.*). Chorzy, u których stwierdzono wyższą reaktywność płytek charakteryzowali się wyższą częstością występowania zdarzeń.
- Analiza związku pomiędzy drożnością tętnicy odpowiedzialnej za zawał w wyjściowym angiogramie a reaktywnością płytek (Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiewak M, Waś J, Kunicki PK, Rużyło W, Witkowski A. *Patency of infarct-related artery and platelet reactivity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Cor et Vasa. 2013;55:e126-e130.*). Nie stwierdzono różnic w stopniu zahamowania aktywności płytek pomiędzy pacjentami z drożną i niedrożną tętnicą odpowiedzialną za zawał u pacjentów leczonych nasycającymi kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu w ciągu <2 godzin od angiografii.
- Cykl prac oryginalnych uzupełniony jest opisem przypadku pacjentki (w formie listu do redakcji) z nawracającą zakrzepicą w stencie, biochemicznymi wykładnikami zwiększonej reaktywności płytek i potencjalnym genetycznym podłożem występowania tych zaburzeń (Głównczyńska R, Małek ŁA, **Śpiewak M**, Filipiak K.J, Grabowski M, Kisiel B, Kochman J, Kostrzewa G, Płoski R, Opolski G. *Clinical, biochemical and genetical resistance to clopidogrel in a patient with the recurrent coronary stent thrombosis-a case report and review of the literature. Int J Cardiol. 2006;111:326-8.*).

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NUMER 4) przedstawiono wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

29/07/2014
Mateusz Śpiewak