

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko

Jakub Baran

ur. 28 kwietnia 1982 w Opolu Lubelskim

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

2007 – dyplom lekarza – Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Uniwersytet Medyczny w Lublinie)

2015 - stopień doktora nauk medycznych, temat rozprawy doktorskiej:

„Ocena jakości obrazowania uszka lewego przedsionka za pomocą wielomiejscowej echokardiografii wewnątrzsercowej w porównaniu do echokardiografii przezprzełykowej”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Kułakowski; **Recenzenci:** Dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk, Dr hab. n. med. Paweł Ptaszyński

2014 - tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych. Opiekun specjalizacji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

2007-2008 – staż podyplomowy w Szpitalu Kolejowym w Pruszkowie

2007-2011 – specjalista w Agencji Oceny Technologii Medycznych

2009-2014 – zatrudnienie w ramach rezydentury z chorób wewnętrznych w Klinice Kardiologii CMKP, Szpital Grochowski

2014 – obecnie - asystent naukowo-dydaktyczny w Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej, Kliniki Kardiologii CMKP, Szpital Grochowski

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego,

„Migotanie przedsionków – rola badań obrazowych w ocenie ryzyka zakrzepowozatorowego i bezpieczeństwie zabiegów ablacji podłoża arytmii”

b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa,

1. **Baran J**, Zaborska B, Piotrowski R, Sikora-Frać M, Pilichowska-Paszki E, Kułakowski P. Intracardiac echocardiography for verification for left atrial appendage thrombus presence detected by transesophageal echocardiography: the ActionICE II study, Clin Cardiol, 2017. doi: 10.1002/clc.22675. **IF=2.757; MNiSW=25**

2. Sikorska A, **Baran J**, Pilichowska-Paszki E, Sikora-Frać M, Kryński T, Piotrowski R, Stec S, Zaborska B, Kułakowski P. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: Beyond the CHA2DS2VASc score. Pol Arch Med Wewn 2015;125:921-8 **IF=2.054; MNiSW=25**

3. **Baran J**, Lewandowski P, Piotrowski R, Kułakowski P. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation - is cryoenergy applied only to the pulmonary vein ostium? Clin Respir J. 2016 Feb 8. doi: 10.1111/crj.12466 **IF=2.356; MNiSW=20**

4. **Baran J**, Lewandowski P, Smarż K, Sikorska A, Zaborska B, Kułakowski P. Acute haemodynamic and tissue effects of cryoballoon ablation on pulmonary vessels. The IVUS-CRYO Study. JAHA doi:10.1161/JAHA.117.005988 **IF=4,425; MNiSW=40**

ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: 11,592

ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO:

110

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

▪ **Charakterystyka celu naukowego**

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującą arytmią serca; po przekroczeniu 70-80 lat już około 8-10% populacji cierpi z tego powodu. Obecność tej arytmii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich jak udar niedokrwienny mózgu oraz zatory obwodowe. Ponadto AF pogarsza wydolność serca poprzez zmniejszenie rzutu minutowego o 10-15%, co spowodowane jest utratą synchronicznej funkcji skurczowej przedsionków. Ma to znaczący negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Ostatnie doniesienia naukowe informują również o zwiększonym ryzyku demencji, jak i zwiększonej śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącym AF.

Zapobieganie nawrotom AF jest trudne i mało efektywne. Leki antyarytmiczne są często źle tolerowane, a ich skuteczność nie przekracza 20-30%. Nic więc dziwnego, że od dawna poszukiwano lepszej metody do walki z AF. Nie spełniły pokładanych w nich nadziei stymulatory z algorytmami antyarytmicznymi ani nowe leki antyarytmiczne. Dopiero pojawienie się na początku obecnego stulecia ablacji podłoża AF zmieniło radykalnie tę sytuację. Wraz z szybkim rozwojem tej techniki stało się możliwe całkowite uwolnienie wielu chorych od AF lub przynajmniej uzyskanie znacznej poprawy jakości życia poprzez zmniejszenie częstości napadów AF. Obecnie ablacja podłoża tej arytmii znalazła już uznaną pozycję wśród sposobów leczenia AF.

Mimo dużego postępu w technikach ablacyjnych skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu ablacji AF są dalekie od satysfakcjonujących. Pełna skuteczność ablacji w czasie rocznej obserwacji oscyluje pomiędzy 50 a 80%, w zależności od czynników ryzyka poszczególnego pacjenta oraz typu AF (większa w przypadku napadowego AF, a mniejsza w przypadku przetrwałego AF). Jak każdy zabieg inwazyjny, tak i ablacja AF wiąże się z określonym ryzykiem okołozabiegowym i ewentualnymi późnymi powikłaniami. Ryzyko to sięga 4%,

a wśród najistotniejszych powikłań należy wymienić udar mózgu, tamponadę serca lub wytworzenie przetoki przedsionkowo-przelykowej.

Głównymi sposobami zwiększającymi skuteczność i bezpieczeństwo ablacji AF jest lepsza identyfikacja chorych, którzy rzeczywiście skorzystają z zabiegu oraz dokładniejsza stratyfikacja ryzyka około- i pozabiegowego. Ogromną rolę pełnią tu badania obrazowe, które mają za zadanie wyłonienie chorych ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowom związanym z zabiegiem jak i zmniejszenie wystąpienia powikłań w czasie wykonywania ablacji. Znajdują tu zastosowanie: echokardiografia przezprzelykowa (TEE), echokardiografia wewnątrzsercowa (ICE), tomografia komputerowa serca oraz angiografia śródzabiegowa. Potencjalną rolę może odgrywać również ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS).

Zastosowanie tych technik stało się w ostatnich latach jednym z głównych celów moich prac badawczych. W swojej pracy naukowej skupiłem się nad technikami, które miały za zadanie lepsze poznanie, jakie czynniki ryzyka wpływają na powikłania oraz w jaki sposób technika obrazowania okołozabiegowego może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka uszkodzenia struktur około-sercowych, które nie są celem zabiegu.

Moje osiągnięcie habilitacyjne obejmuje unikalne wykorzystanie technik obrazowania śródsercowego w celu zmniejszenia ryzyka zatorowego oraz śródzabiegową ocenę efektów ablacji podłoża AF w populacji pacjentów kierowanych na zabieg ablacji podłoża arytmii.

▪ **Szczegółowe cele osiągnięcia habilitacyjnego zostały zdefiniowane jako:**

1. ocena wartości diagnostycznej echokardiografii wewnątrzsercowej z obrazowaniem z tętnicy płucnej u pacjentów z rozpoznaną w badaniu przezprzełykowym skrzepliną w uszku lewego przedsionka
2. analiza nowych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków, które nie są składową powszechnie używanych skal oceny takich zdarzeń
3. określenie zakresu penetracji energii i wpływu na morfologię śródbłonna żył płucnych w czasie krioablacji balonowej podłoża migotania przedsionków
4. ocena wpływu krioablacji balonowej podłoża migotania przedsionków na wartości ciśnień w płucnym układzie krążenia oraz ciśnienia w prawych jamach serca

▪ **Szczegółowe omówienie osiągniętych wyników**

Cele szczegółowe odpowiadają poszczególnym publikacjom wchodzącym w skład prezentowanego osiągnięcia naukowego.

Ocena użyteczności echokardiografii wewnątrzsercowej w obrazowaniu skrzepliny w uszku lewego przedsionka w porównaniu z echokardiografią przezprzełykową.

Baran J, Zaborska B, Piotrowski R, Sikora-Frać M, Pilichowska-Paszkiel E, Kułakowski P. Intracardiac echocardiography for verification for left atrial appendage thrombus presence detected by transesophageal echocardiography: the ActionICE II study, Clin Cardiol, 2017. doi: 10.1002/clc.22675.

Mój udział w pracy oceniam na 60%

Było to badanie prospektywne, obserwacyjne, w którym wykazano użyteczność zastosowania ICE, wykonywanej z pozycji sondy umiejscowionej w tętnicy płucnej, w wykluczaniu obecności skrzepliny w uszku lewego przedsionka (LAA). Badanie to wykonane było u pacjentów z opisywaną skrzepliną w TEE.

Migotanie przedsionków wiąże się z 5 krotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu w porównaniu do zdrowych osób. Jest to spowodowane większym ryzykiem powstawaniem skrzeplin w jamach lewego serca i ich ewentualnym

przeniesienie z prądem krwi do ośrodkowego układu nerwowego, co doprowadza do nieodwracalnych zmian niedokrwiennych. Złotym standardem w wykluczaniu obecności skrzeplin w jamach serca a zwłaszcza w LAA, jest TEE. Jednak czułość i swoistość tej metody jest ograniczona poprzez liczne czynniki zakłócające, takie jak zmiany anatomiczne przetyku, lokalizacja skrzeplin oraz poziom doświadczenia operatora wykonującego badanie. Rozpoznanie w badaniu TEE skrzepliny w LAA nakazuje, zgodnie z wytycznymi, zmianę leczenia przeciwzakrzepowego i ponowną ocenę echokardiograficzną. Jeśli jednak i ona nie daje jasnej odpowiedzi na temat obecności skrzepliny, a ryzyko zatorowo-zakrzepowe jest wysokie, ścieżka lecznicza dla tej grupy pacjentów jest już prawie zamknięta (poza inwazyjnym zamknięciem LAA).

Z uwagi na to, że część wyników badań TEE może być fałszywie dodatnia, co oznacza, że pacjenci z obrazem w TEE skrzepliny w LAA mogą jej w rzeczywistości nie mieć, zaproponowaliśmy sposób oceny obecności skrzepliny w LAA za pomocą sondy ICE zlokalizowanej w tętnicy płucnej. Moje wcześniejsze doświadczenia z tą techniką, potwierdzone publikacją z roku 2013, pozwoliły na rekrutację do niniejszego badania 21 pacjentów z rozpoznaną w TEE skrzepliną w LAA.

Badanie przeprowadzono we współpracy z pracownią echokardiografii Kliniki Kardiologii CMKP w Szpitalu Grochowskim. U pacjentów ze stwierdzoną w badaniu TEE skrzepliną w LAA, sonda do ICE została wprowadzona do prawego przedsionka, a następnie przez prawą komorę serca umiejscowiona w lewej tętnicy płucnej. Echokardiografista wykonujący uprzednie badanie TEE brał również udział w ocenie obrazów uzyskanych za pomocą sondy ICE. U 7 pacjentów z grupy 21, u których w badaniu TEE skrzeplina była opisana jako gęsta, hiperechogeniczna masa, potwierdzono w ICE obecność skrzepliny u 6, a wykluczono u jednej osoby. Wśród 14 pacjentów, u których skrzeplina była opisana w TEE jako świeżo powstała, „miękką” masa, badanie za pomocą ICE pozwoliło wykluczyć skrzeplinę u 8 pacjentów a potwierdzić u 6. Rozbieżność pomiędzy obiema technikami diagnostycznymi w potwierdzaniu obecności skrzepliny wynosiła 43%. W grupie pacjentów, u których wykluczono obecność skrzepliny w LAA wykonano 2 ablacje podłoża AF i 2 kardiowersje elektryczne - oba typy interwencji przebiegły bez żadnych powikłań. Wykonano dodatkową analizę demograficzną i kliniczną czynników, które mogą mieć wpływ na obecność skrzepliny w LAA zarówno w

obrazowaniu ICE jak i TEE. Pacjenci z przetrwałym długotrwałym AF istotnie statystycznie częściej mieli obecną skrzeplinę w badaniu ICE niż w TEE (6 vs 0, $p=0.0186$).

Podsumowując, niniejsze badanie jako pierwsze w literaturze ukazało rolę ICE nie tylko w sytuacji gdy wynik TEE co do obecności skrzepliny w LAA jest wątpliwy czy nie diagnostyczny, ale także w sytuacji, gdy echokardiografista widzi w TEE skrzeplinę w LAA. Dzięki niniejszej pracy wydaje się, że ICE może być również stosowany do weryfikacji nieprawidłowego wyniku TEE, co jest nowością w literaturze tematu.

Analiza czynników ryzyka wpływających na ryzyko powstania skrzepliny w lewym przedsionku u pacjentów z migotaniem przedsionków, u których zaplanowano zabieg ablacji podłoża migotania przedsionków.

Sikorska A, **Baran J**, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Frać M, Kryński T, Piotrowski R, Stec S, Zaborska B, Kułakowski P. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: Beyond the CHA2DS2VASc score. Pol Arch Med Wewn 2015;125:921-8

Mój udział w pracy oceniam na 20%

Ocena czynników ryzyka wystąpienia skrzepliny w sercu jest jedną z podstawowych czynności w trakcie kwalifikacji pacjenta do inwazyjnych procedur w kardiologii. Ablacja podłoża AF jest procedurą wymagającą długotrwałego przebywania koszulek transeptalnych i elektrod w lewym przedsionku, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powstania skrzepliny. Manewry wykonywane w trakcie tego zabiegu mogą doprowadzić do mobilizacji już obecnych skrzeplin lub powstania nowych. Dotychczasowe skale ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jak na przykład CHADSVasc uwzględniają określone zmienne powszechnie występujące w populacji pacjentów z AF, co zwiększa szanse prawidłowej stratyfikacji ryzyka. Jednak skale te mają również swoje ograniczenia. Celem badania była identyfikacja dodatkowych czynników sprzyjających tworzeniu się skrzeplin w LAA u pacjentów kwalifikowanych do ablacji podłoża AF oraz identyfikacja pacjentów u których można by zrezygnować z przedzabiegowego badania TEE. Jest to o tyle ważne, że z uwagi na wzrastającą

liczbę zabiegów ablacji pracownie echokardiograficzne są coraz bardziej obciążone tymi badaniami.

Do badania włączono 151 kolejnych pacjentów u których zaplanowano wykonanie ablacji podłoża migotania przedsionków. U wszystkich pacjentów wykonano badanie TEE. Obecność skrzepliny w LAA stwierdzono u 15 pacjentów, co stanowi 10%.

W analizie jednoczynnikowej wykazano, że: cukrzyca, wiek ≥ 65 lat, przetrwałe AF oraz oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate [eGFR]) < 60 ml/min/1,73 m² były predyktorami wystąpienia skrzepliny w LAA. Natomiast w wieloczynnikowej analizie regresji wykazano, iż tylko przetrwałe AF i eGFR < 60 ml/min/1,73 m² były niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia skrzepliny w LAA. Ponadto, krzywe ROC pokazały, że największe AUC (0,845) uzyskano dla skali CHA₂DS₂VASc-AFR (CHA₂DS₂VASc + rodzaj AF + parametry nerkowe); różnice nie były istotne statystycznie.

Uzyskane wyniki sugerują, że skale CHA₂DS₂VASc-AFR ≥ 2 lub CHA₂DS₂VASc ≥ 1 ze 100% czułością (i swoistością odpowiednio 54% i 36%) identyfikowały chorych ze skrzepliną w LAA. Pomimo rutynowego leczenia przeciwzakrzepowego skrzeplina w LAA jest stosunkowo często stwierdzana u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu ablacji. Dodanie informacji o typie AF i stanie wydolności nerek nieznacznie poprawia stratyfikację ryzyka oraz być może pozwoli na identyfikację pacjentów bardzo niskiego ryzyka, u których można zrezygnować z przedzabiegowego TEE.

Ocena zakresu penetracji energii w trakcie krioablacji balonowej podłoża migotania przedsionków – doniesienie wstępne

Baran J, Lewandowski P, Piotrowski R, Kulakowski P. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation - is cryoenergy applied only to the pulmonary vein ostium? Clin Respir J. 2016 Feb 8. doi: 10.1111/crj.12466

Mój udział w pracy oceniam na 80%

Jest to doniesienie wstępne o wykorzystaniu sondy IVUS w ocenie efektu krioablacji balonowej podłoża AF. Wprawdzie w opublikowanych dotychczas opisach przypadków informowano o epizodach krwiotłucia jako możliwego powikłania krioablacji balonowej podłoża AF, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniony. Swoje badanie wykonałem u jednego pacjenta u którego zaplanowano ablację podłoża AF za pomocą kriobalonu – urządzenia służącego do ablacji tkanki mięśnia serca za pomocą niskich temperatur („mrożenie”).

Do oceny przewidywanych zmian w żyłach płucnych, mogących powstawać pod wpływem ujemnej temperatury, użyto sondy IVUS - narzędzia stosowanego rutynowo do oceny zmian w naczyniach wieńcowych i naczyniach obwodowych, dotychczas niestosowanego rutynowo w pracowni elektrofizjologii. U pacjenta wykonano obrazowanie wszystkich żył płucnych przed, jak i po zabiegu krioablacji. Po zabiegu stwierdzono zmiany o typie obrzęku - półksiężycowate, hipoechogeniczne, dodatkowe echa w żyłach płucnych w odległości 3-4 cm od ujść do lewego przedsionka. Tak odległa lokalizacja zmian sugeruje, że w czasie krioablacji dochodzi do formowania „języków lodowych” sięgających dużo dalej w głąb światła naczyń płucnych niż to dotychczas zakładano.

Wykonano również kontrolną tomografię komputerową stwierdzając powstanie nowych zmian włóknistych w jednym z segmentów prawego płuca. Może to być powikłanie wynikające z oddziaływania ujemnej temperatury na tkankę płucną, jak również może do tego dochodzić w wyniku uszkodzenia tkanki płuc poprzez przewodnik, który zabezpiecza końcówkę kriobalonu.

Podsumowując, niniejszy wstępny raport jako pierwszy w literaturze zwrócił uwagę na możliwe uszkodzenie śródbłonna żył płucnych i tkanek sąsiednich pod wpływem mrożenia w ujściu żył płucnych. Zaskakujące były rozmiary tych zmian

mimo prawidłowo wykonywanych aplikacji z temperaturami nie niższymi niż - 55° C, jak jest zalecane.

Analiza wpływu krioablacji balonowej podłoża migotania przedsionków na naczynia tętnicze i żyłne krążenia płucnego

Baran J, Lewandowski P, Smarż K, Sikorska A, Zaborska B, Kułakowski P. Acute haemodynamic and tissue effects of cryoballoon ablation on pulmonary vessels. The IVUS-CRYO Study Journal of the American Heart Association. 2017;6(6):e005988

Mój udział w pracy oceniam na 70%

Kontynuacją poprzedniej pracy było badanie IVUS-Cryo – włączono do niego kolejnych 8 pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu krioablacji balonowej podłoża AF. Było to badanie jednoośrodkowe, prospektywne z wykorzystaniem sondy IVUS oraz inwazyjnych pomiarów ciśnienia w prawych jamach serca i w tętniczych naczyniach płucnych. Pacjenci przed zabiegiem mieli wykonaną tomografię komputerową serca oceniającą anatomię naczyń płucnych.

W trakcie zabiegu, przed krioaplikacjami, wykonywano pomiary ciśnienia w prawym przedsionku, prawej komorze oraz w pniu tętnicy płucnej. Pomiary były powtarzane po zabiegu. Ponadto wykonywano obrazowanie za pomocą sondy IVUS żył płucnych przed i po krioablacji balonowej. W czasie krioaplikacji w poszczególnej żyły płucnej wykonywano pomiary ciśnienia zaklinowania w jednoimiennej tętnicy płucnej, tj. jeśli balon do krioablacji zlokalizowany był w lewej górnej żyły płucnej, cewnik do pomiaru ciśnienia zlokalizowany był w lewej subsegmentalnej tętnicy płucnej zaopatrującej górny płat płuca lewego.

Uzyskano następujące wyniki. Po wykonaniu krioablacji balonowej odnotowano istotnie statystycznie wzrost średniego ciśnienia w prawym przedsionku oraz w tętnicy płucnej (9 ± 6 mmHg vs. 13 ± 8 mmHg, $p=0,004$, oraz 20 ± 9 mmHg vs. 24 ± 10 mmHg, $p=0,048$). Średnie ciśnienie w prawej komorze również wzrosło ale bez istotności ($14 \pm 4,5$ vs. $19,5 \pm 10$, $p=0,129$). Analiza zmian ciśnień zaklinowania w tętnicach płucnych w czasie krioablacji i bezpośrednio po krioablacji wykazała, że blokada każdego ujścia żyły płucnej doprowadza do istotnie statystycznego wzrostu ciśnienia w jednoimiennej tętnicy płucnej (LSPV 20 ± 10 vs. $29 \pm 8,5$, $p=0,004$; LIPV

24±10 vs. 32±6,p=0,013; RSPV 24,5±9 vs. 35±10,p=0,002; RIPV 24±10 vs. 37±12,p=0,004). Ciśnienie to pozostaje istotnie podwyższone nawet do 20 min po zabiegu w tętnicy zaopatrującej dolny płąt płuca prawego (24±10 vs.29,2±13,p=0,032)

Obrazowanie wewnątrznacyniowe pozwoliło wykazać jak daleko w głąb poszczególnej żyły płucnej sięgają zmiany morfologiczne. Zmiany te widoczne były w 90% naczyń i sięgały do 3 cm w głąb od ujścia żyły płucnej. Rozróżniono dwa typy takich zmian. Pierwsza z nich to obrzęk (hipoechogeniczna zmiana nie widziana w naczyniu przed zabiegiem), natomiast druga z tych zmian to rozwarstwienia wewnętrznej struktury żyły płucnej. Obie te zmiany współistniały w 90% żył i sięgały dystalnie do 30 mm od ich ujścia. Odnotowano również względne zwężenie żył płucnych w miejscu, gdzie zarejestrowano pierwszą zmianę morfologiczną na przebiegu żyły. Zmiana ta wynosiła od 22% w przypadku prawej górnej żyły płucnej, do 37% przypadku lewej dolnej żyły płucnej.

Uzyskane wyniki pozwoliły sformułować oryginalne wnioski. Krioablacja balonowa żył płucnych podnosi znacząco ciśnienie w prawych jamach serca w czasie ablacji. Utrzymuje się ono istotnie podwyższone w prawym przedsionku i tętnicy płucnej do końca zabiegu. Zastosowanie po raz pierwszy w czasie krioablacji monitorowaniu sondą IVUS pozwoliło na ocenę, jak krew o obniżonej temperaturze wpływa na śródbłonek żył płucnych do 30 mm od ich ujścia.

Podsumowując, jest to pierwsze badanie opublikowane w literaturze, które bada zmiany ciśnień wewnątrzsercowych i w łożysku płucnym oraz zmiany morfologiczne w żyłach płucnych, występujące podczas krioablacji balonowej podłoża AF. Ocena, czy zmiany te są potencjalnie groźne i czy są trwałe, wymaga dalszych badań. Niewątpliwie wyniki te wskazują na konieczność zachowania maksymalnej ostrożności podczas krioablacji AF polegającej na unikaniu bardzo ujemnych temperatur i zbyt dystalnego dostarczania krioaplikacji.

- **Znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej**

1. Badanie sondą ICE w pozycji z tętnicy płucnej dało szansę dalszej terapii dla pacjentów z wielokrotnie powtarzanymi badaniami TEE, w których wykrywano skrzeplinę. Tak więc część wyników TEE może być fałszywie dodatnia, co może powodować, że chorzy nie zostali poddani optymalnej terapii czyli ablacji AF lub kardiowersji elektrycznej. Wpływało to negatywnie na jakość życia, co było skutkiem utrzymywania się arytmii i koniecznością dalszych, często nieprzyjemnych badań. Badanie to weszło do rutynowej praktyki w Klinice Kardiologii CMKP.
2. Identyfikacja czynników ryzyka powstawania skrzepliny, które dotychczas nie były składową skal ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (rodzaj migotania przedsionków i wydolność nerek), pozwoliła na prawidłową selekcję pacjentów u których nie ma bezwzględnej konieczności wykonywania badania TEE. Ma to istotny wpływ na samopoczucie pacjentów, gdyż pozwala na rezygnację z nieprzyjemnego badania.
3. Krioabacja balonowa wpływa na wartości ciśnienia w tętniczym układzie krążenia płucnego. Dlatego pacjenci z już obecną chorobą płuc powinni być kwalifikowani do tej procedury z dużą ostrożnością.
4. Krioabacja balonowa powoduje powstawanie zmian morfologicznych w żyłach płucnych i otaczających tkankach. Nakazuje to zachowanie maksymalnej ostrożności podczas zabiegu, jak najbardziej proksymalne pozycjonowanie kriobalonu oraz unikanie bardzo niskich temperatur.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

I. Obrazowanie wewnętrzsercowe sondą ICE we wskazaniach innych niż AF.

Moje zainteresowanie kliniczne z wykorzystywania obrazowania w czasie rzeczywistym w trakcie zabiegów ablacji podłoża różnych arytmii owocowało kilkoma doniesieniami zjazdowymi w Polsce i za granicą oraz dwoma publikacjami. Pierwsza z nich to wielośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne o tytule:

Peichl P, **Baran J**, Wichterle D, Čihák R, Skála T, Aldhoon B, Jan M, Antolič B, Kautzner J.: The tip of the muscle is a dominant location of ventricular ectopy originating from papillary muscles in the left ventricle. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2017; DOI:10.1111/jce.13338

Mój udział w pracy oceniam na 30%

Celem badania była analiza miejsca skutecznej ablacji arytmii komorowej pochodzącej z lewej komory o morfologii sugerującej pochodzenia arytmii z aparatu podzastawkowego, tj. z mięśni brodawkowatych. Tematyka ta jest niezwykle interesująca, gdyż dotychczasowe piśmiennictwo raportowało ograniczoną skuteczność takiego zabiegu oraz możliwość lokalizacji źródła arytmii głęboko u podstawy mięśnia brodawkowatego. Do badania zostało włączonych 34 pacjentów u których wykonano zabieg ablacji podłoża arytmii, co jest największą jak dotychczas przeanalizowaną grupą pacjentów. U wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi zastosowano monitorowanie położenia elektrody ablacyjnej w lewej komorze za pomocą ICE. Sonda ta za każdym razem zlokalizowana była w prawej komorze, tak by w zadowalający sposób obrazować lewą komorę serca. Mięsień tylnoprzegrodowy okazał się być najczęstszą lokalizacją źródła arytmii, (56%) pacjentów a mięsień przednio-boczny był źródłem arytmii u 35%. Arytmia o dwóch morfologiach, a co za tym idzie, z dwoma różnymi źródłami obecnymi w obu mięśniach, występowała u 9% pacjentów.

Szczyt głowy mięśni brodawkowatych okazał się najczęstszą lokalizacją źródła arytmii. Jest to o tyle nowatorskie, iż dotychczasowe opracowania sugerowały zupełnie inną lokalizację, natomiast nasze doświadczenia oparte były nie tylko na standardowych wskaźnikach elektrofizjologicznych ale również na obrazowaniu ICE.

Ablacją z wykorzystaniem asysty ICE pozwala na uzyskanie 86% skuteczności zabiegu. W obserwacji odległej skuteczność tego zabiegu spada jednak do 65%. Tak zmienna skuteczność może wynikać z braku podparcia elektrody ablacyjnej na szczycie mięśnia brodawkowatego i dlatego powstająca blizna może nie obejmować w pełni źródła arytmii. Zagadnienie to wymaga nadal pełnego opracowania i dalsze prace w tej tematyce już się toczą. Ablacja z tak wykorzystaną sondą ICE weszła już do rutynowego zastosowania w naszym ośrodku i całkowicie zmieniła codzienną praktykę.

Kolejnym zagadnieniem, które budzi mojej zainteresowanie jest funkcja LAA u pacjentów poddawanych ablacji podłoża trzepotania przedsionków. Badania w tej tematyce rozpocząłem od obserwacji natychmiastowo powstającej skrzepliny w LAA u pacjenta poddanemu ablacji typowego trzepotania przedsionków prądem o częstotliwości radiowej.

Baran J, Sikorska A, Piotrowski R, Kryński T.: Intracardiac echocardiography for immediate detection of intracardiac thrombus formation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2015;26(8):956-960

Mój udział w pracy oceniam na 60%

Za pomocą sondy ICE zlokalizowanej w tętnicy płucnej zobrazowaliśmy natychmiastowe powstawanie skrzepliny w LAA, gdy została przerwana arytmia, ale u pacjenta nie wystąpił powrót rytmu zatokowego tylko zastępczy rytm węzłowy. Był on wydolny hemodynamicznie, pacjent był stabilny krążeniowo jednak brak było czynności skurczowej lewego przedsionka. Powodem tego był brak przewodzenia wstecznego przez węzeł przedsionkowo-komorowy. Jednak w momencie zastosowania stymulacji przedsionkowej można było zaobserwować prawidłową czynność skurczowa lewego przedsionka i LAA. Ta obserwacja pozwoliła sformułować pytanie kliniczne, czy u pacjentów z istotną bradykardią zatokową lub asystolią węzła zatokowo-predsionkowego i obecnym wydolnym rytmem zastępczym z węzła przedsionkowo-komorowego powinno się zapewnić czasową stymulację przedsionka przed wszczęciem układu stymulującego?

Kolejnym krokiem w tej tematyce była obserwacja poczyniona u pacjentki, u której po ustąpieniu AF nie powrócił rytm zatokowy tylko zastępczy rytm węzłowy z

węzła przedsionkowo-komorowego bez widocznego załamka P w powierzchniowym EKG oraz wystąpił u niej udar mózgu. Po okresie rehabilitacji neurologicznej u pacjentki wykonano badanie elektrofizjologiczne, w którym wykazano brak przewodzenia wstecznego przez łącze przedsionkowo-komorowe. Obserwację tą opublikowałem pod tytułem:

Baran J, Piotrowski R, Zaborska B, Kułakowski P.: Atrial standstill during escape nodal rhythm with no retrograde conduction – a new possible risk factor for ischemic stroke? Heart Beat Journal. 2016;(1):71–72

Mój udział w pracy oceniam na 70%

II. Antazolina – lek antyhistaminowy stosowany w przerywaniu migotaniu przedsionków

W Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej CMKP prowadzone były badania nad aktywnością antazoliny – leku antyhistaminowego, który stosowany jest od lat 70-tych w przerywaniu AF. Pomimo wielu dekad doświadczenia klinicznego do roku 2016 nie były dostępne dane na temat aktywności tego leku u ludzi. Pod kierownictwem Prof. Kułakowskiego ze strony CMKP i Prof. Wroczyńskiego z Warszawskiego Medycznego Uniwersytetu przeprowadzono badania na zdrowych ochotnikach oceniające farmakokinetykę i farmakodynamikę po dodaniu antazoliny u ludzi. Przeanalizowano również wpływ podania leku na przewodnictwo elektryczne w sercu, zmienność okresu refrakcji mięśnia komór (zmienność odcinka QT) jak również parametrów hemodynamicznych. Prace zaowocowały dwiema publikacjami:

Giebułtowicz J, Piotrowski R, **Baran J**, Kułakowski P, Wroczyński P. Application of a novel liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the determination of antazoline in human plasma: Result of ELEPHANT-I [ELEctrophysiological, pharmacokinetic and hemodynamic effects of PHenazolinum (ANTazoline mesylate)] human pharmacokinetic study. J Pharm Biomed Anal 2016;123:113-9

Mój udział w pracy oceniam na 20%

Badanie to miało za zadanie po raz pierwszy u ludzi ocenić farmakokinetykę antazoliny. Do tego celu zaproponowano nową metodę oceny stężenia antazoliny w osoczu bazującą na chromatografii cieczowej z wykorzystaniem spektrofotometrii mas (LC-MS/MS). Po odpowiednim zwalidowaniu metody uzyskano wyniki

wykazujące na szybką eliminację tego leku z krwioobiegu, z czasem półtrwania wynoszącym 2,29 godziny. Wykazano również istotne różnice pomiędzy ochotnikami w zakresie czasu półtrwania leku – co może mieć znaczące implikacje kliniczne, tj. u pewnych ludzi lek ten może znacznie dłużej być aktywny.

Piotrowski R, Giebułtowicz J, **Baran J**, et al. Antazoline—insights into drug-induced electrocardiographic and hemodynamic effects. Results of the ELEPHANT II substudy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017;00:e12441. <https://doi.org/10.1111/anec.12441>

Mój udział w pracy oceniam na 20%

W pracy tej oceniano zmiany zachodzące w zapisie EKG oraz zmienność pośrednich wykładników hemodynamicznych. Okazało się, że podanie leku powoduje istotne wydłużenie czasu trwania załamka P (101 ± 10 vs 110 ± 16 ms, $p < .05$), zespołu QRS (101 ± 12 vs 107 ± 12 ms, $p < .05$), odstępu QT (399 ± 27 vs 444 ± 23 ms, $p < .05$) i skorygowanego QT (QTcF) (403 ± 21 vs 448 ± 27 ms, $p < .05$). Wartości stanu hemodynamicznego również uległy zmianie, doszło do zmniejszenia wartości objętości wyrzutowej (SV) z 94.9 ± 21.8 do 82.4 ± 19.6 ml, $p < .05$. Odnotowano również wpływ podania leku na częstość akcji serca, rzutu serca oraz skurczowego ciśnienia krwi. Badanie to wykazało więc, że antazolina zarówno wydłuża przewodzenie impulsów w sercu jak i repolaryzację, oraz, że ma niewielkie działanie inotropowo ujemne u zdrowych ochotników.

III. Nowe sposoby rozpuszczania skrzepliny w LAA, obecnej mimo prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego.

Wiadomo, że u 3-10% chorych z AF występuje skrzeplina w LAA pomimo prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego według ustalonych tematów. W Klinice Kardiologii CMKP zajęliśmy się najpierw zagadnieniem rozpuszczania skrzeplin, które były obecne w LAA pomimo stosowania rivaroxabanu w dawce standardowej. Dr Piotrowski i reszta naszego zespołu postawiliśmy hipotezę, że u tych chorych może być skuteczna wyższa dawka leku, który będzie podawany nie raz ale dwa razy dziennie. Istnieją ku temu przesłanki teoretyczne jak np. względnie krótki okres półtrwania leku, który u niektórych chorych może być przyczyną nieskuteczności leku podawanego raz na 24 godziny. Pierwszą obserwację, że takie działanie może być skuteczne, opublikowaliśmy w roku 2016:

Piotrowski R, Zaborska B, **Baran J**, Sikora-Frać M, Kułakowski P. Rivaroxaban twice daily for lysis of left atrial appendage thrombus: a potential new therapeutic option. Pol Arch Med Wewn 2016;126:430-1.

Mój udział w pracy oceniam na 20%

Obecnie nasz zespół zakończył prospektywne badanie RIVA-Twice, w którym ocenialiśmy możliwość zastosowania rivaroksabanu w dawce 2 x 15 mg/dobę, w porównaniu do rekomendowanej dawki 20 mg/dobę w rozpuszczaniu skrzeplin zlokalizowanych w LAA. Dawkowanie 1x dziennie jest zaleceniem producenta i odnosi się do pacjentów cierpiących na AF – ma ono zabezpieczyć przed tworzeniem się skrzeplin wewnątrzsercowych. Natomiast dawkowanie 2 x 15 mg zalecane jest dla pacjentów po wystąpieniu epizodu zatorowości płucnej. Dotychczas nie prowadzone były badania, czy pacjenci ze stwierdzoną skrzepliną w LAA i współistniejącym AF mogą odnieść korzyść w postaci rozpuszczenia skrzepliny, jeśli dawkowanie 1x/dobę zostanie zamienione na 2x/dobę, tak jak u pacjentów z zatorowością płucną. W badaniu oceniano również aktywność czynnika anty-Xa 1, 3, 6, 12 godzin po doustnym podaniu leku, ponadto wykonano analizę wpływu czynników klinicznych i demograficznych na rozpuszczenie się skrzepliny w LAA. Główny wynik badania wydaje się bardzo interesujący; rozpuszczenie skrzepliny w LAA uzyskano u 7 (46.7%) chorych. Uzyskane wyniki sugerują również, że stosowane obecnie skale: CHA2DS2-VASc (skala oceniająca ryzyko zakrzepowo-

zatorowe) oraz HAS-BLED (skala oceniająca ryzyko krwawienia) mogą służyć do oceny szansy rozpuszczenia się skrzepliny, podobne zastosowanie może mieć prędkość wypływu krwi z LAA – parametr oceniany echokardiograficznie. Przy czym im niższe wartości obu skal i wyższe wartości wypływu z LAA, tym większa szansa na rozpuszczenia skrzepliny. Oceniane parametry biochemicznie wydają się nie mieć takiego zastosowania. Praca została zgłoszona do publikacji i obecnie znajduje się na etapie recenzji.

Roman Piotrowski, Beata Zaborska, Ewa Pilichowska-Paszkiel, Małgorzata Sikora-Frać, **Jakub Baran**, Piotr Kułakowski. RIVAroxaban TWICE-daily for lysis of thrombus in the left atrial appendage inpatients with non-valvular atrial fibrillation: the RIVA-TWICE study

Mój udział w pracy oceniam na 15%

IV. Morfologia LAA oceniana w tomografii komputerowej a ryzyko udaru mózgu.

Zagadnienie wpływu morfologii LAA na ryzyko wystąpienia skrzepliny wewnątrzsercowej i następowy udar niedokrwienny mózgu jest kolejnym tematem, którym się obecnie zajmuję. Protokół badania został w 2017 roku opublikowany.

Baran J, Michałowska I, Kowalik I, Kułakowski P. Assessment of the left atrial appendage morphology in patients after ischemic stroke – the ASSAM Study Protocol. *Kardiol Pol.* 2017;75(8):758-762. doi: 10.5603/KP.a2017.0077

Mój udział w pracy oceniam na 70%

Do badania zostaną włączeni pacjenci po udarze niedokrwiennym mózgu, u których znany będzie status leczenia przeciwkrzepliwego przed wystąpieniem zdarzenia neurologicznego. U każdego pacjenta zostanie wykonana tomografia komputerowa serca (CT) w celu oceny anatomii LAA. Jest to o tyle ważne, że dotychczasowe publikacje w tej tematyce zupełnie pomijały ten czynnik. A może on w istotny sposób wpłynąć na dalsze postępowanie z pacjentami z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowych i typem morfologicznym LAA, ocenionym za pomocą badania CT.

C - Osiągnięcia dydaktyczne

▪ Działalność dydaktyczna w CMKP

Regularnie, od 2013 roku jestem wykładowcą na kursach CMKP : „Nieinwazyjna diagnostyka elektrokardiograficzna”, „Elektrofizjologia i elektroterapia”, „Diagnostyka i leczenie zaburzeń rytmu serca”, „Otwarte sesje kardiologiczne – ablacje migotania przedsionków”

Ponadto byłem współorganizatorem indywidualnych kursów CMKP: „Zapisy wewnątrzsercowego EKG w czasie ablacji AFL, AVNRT i AVRT”.

W roku 2016 po raz pierwszy odbył się kurs „Warsztaty z zastosowaniem echokardiografii wewnątrzsercowej w zabiegach ablacji zaburzeń rytmu serca”, którego byłem pomysłodawcą i kierownikiem administracyjnym. Była to pierwsza edycja spotkania w trakcie którego prezentowane były unikalne doświadczenia ośrodka CMKP oraz zaproszonego gościa - Dr Petra Peichla z Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Eksperymentalnej z Pragi. Na rok 2018 zaplanowana jest druga edycja tego spotkania z udziałem ekspertów z Republiki Czeskiej, Wielkiej Brytanii i Australii. Od 2015 roku prowadzę liczne sesje szkoleniowe z zakresy ablacji złożonych zaburzeń rytmu serca z wykorzystaniem systemów elektroanatomicznych (migotanie przedsionków, poablacyjne częstoskurcze przedsionkowe i częstoskurcze komorowe) oraz krioablacji balonowej podłoża migotania przedsionków. Szkolenia ten odbywały się w ośrodkach polskich (Zamość, Poznań, Szczecin, Warszawa) jak i poza granicami kraju; Szwecja (Geteborg) i Finlandia (Jyvaskala).

Wykłady:

„Intracardiac echocardiography in EP Lab” – 13.07.2017 – Papworth Hospital, Cambridge, Wielka Brytania

„Echocardiografia wewnątrzsercowa w pracowni elektrofizjologicznej” – III Międzynarodowe Warsztaty Ablacyjne w Warszawie w 2017r.

Pokazowy zabieg ablacji podłoża migotania przedsionków podczas II Międzynarodowych Warsztatów Ablacyjnych w Warszawie w 2016r.

“Intracardiac Echo for LAA Closure” 27.06.2013 – ICI – Imaging in Cardiovascular Intervention, Frankfurt, Niemcy

- **Działalność w towarzystwach naukowych**

Od początku mojej pracy zawodowej jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i zarazem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Sekcji Zaburzeń Rytmu Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W Sekcji Zaburzeń Rytmu Serca zostałem oficjalnie zarejestrowany w dniu 12.06.2011. Prestiżowy KLUB 30 oficjalnie przyjął mnie w swoje szeregi w 2014 roku. Natomiast w roku 2015 zostałem wybrany do zarządu Klubu 30 na stanowisko skarbnika.

Od 2013 roku jestem zapraszany jako wykładowca na kongresy międzynarodowe Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz na konferencje Sekcji Rytmu Serca, a w roku 2017 byłem pomysłodawcą i przewodniczącym jednej z sesji na spotkaniu tej sekcji w Rzeszowie.

- **Granty, nagrody i staże**

W 2014 r otrzymałem nagrodę Wydziału Medycznego Polskiej Akademii Nauk na najlepszą publikację naukową z zakresu medycyny, która ukazała się w 2013 r.

W 2015 r otrzymałem grant Klubu 30 PTK dla młodych naukowców na realizację projektu naukowego IVUS-Cryo.

W 2016 r otrzymałem grant Firmy Volcano, dzięki któremu otrzymałem nieodpłatnie konsole do wykonywania badań IVUS, co umożliwiło mi realizację projektu IVUS-Cryo.

W 2015 i 2016 r przebywałem na 10 tygodniowym stażu zagranicznym w z Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Eksperymentalnej w Pradze w Republice Czeskiej, gdzie szkoliłem się w zakresie złożonych zabiegów elektrofizjologicznych z wykorzystaniem echokardiografii wewnątrzsercowej.

Również w 2016 roku otrzymałem grant edukacyjny Sekcji Rytmu Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w celu odbycia rocznego szkolenia w jednym z wiodących ośrodków elektrofizjologicznych w Europie. Dzięki temu od 11.2016 r. do 11.2017 r. przebywałem w Szpitalu Papworth, Cambridge w Wielkiej Brytanii, gdzie wykonywałem zabiegi elektrofizjologiczne. Uczestniczyłem również w kształceniu studentów medycyny i techników elektrofizjologii. Podczas tego pobytu prowadziłem pod opieką dr Sharada Agarwala projekt naukowy o tytule „Bradycardia/asystole during cryoablation - Vagal reaction or sinus node artery compromise”.

▪ **Recenzje:**

Dotychczas recenzowałem manuskrypty dla następujących czasopism naukowych:

1. Journal of American Heart Association Imaging
2. Europace
3. Anatolian Journal of Cardiology
4. Biomedical Research
5. BMJ Case Report
6. Journal of Atrial Fibrillation
7. Kardiologia Polska

▪ Podumowanie dorobku publikacyjnego

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PRACE PEŁNOTEKSTOWE	PRZED DR			PO DR		
	ILOŚĆ	IF	MNISW	ILOŚĆ	IF	MNISW
I. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe						
A) w czasopiśmie posiadających Impact Factor (IF)	2	6,479	60	7	18,752	190
B) w czasopiśmie nie posiadających Impact Factor (IF)	0	0	0	1	0	0
II. Opisy przypadków						
A) w czasopiśmie posiadających Impact Factor (IF)	4	3,869	59	3	5,907	65
B) w czasopiśmie nie posiadających Impact Factor (IF)	0	0	0	1	0	0
III. Prace pogładowe						
A) w czasopiśmie posiadających Impact Factor (IF)	0	0	0	0	0	0
B) w czasopiśmie nie posiadających Impact Factor (IF)	1	0	8	0	0	0
IV. Wydawnictwa zwarte						
A) rozdziały w podręcznikach międzynarodowych	0	0	0	0	0	0
B) rozdziały w podręcznikach krajowych	0	0	0	0	0	0
C) autorstwo monografii lub podręcznika w języku angielskim	0	0	0	0	0	0
D) autorstwo monografii lub podręcznika w języku polskim lub innym niż angielski	0	0	0	0	0	0
V. Prace popularno-naukowe i inne						
A) publikacje posiadające wskaźniki	0	0	0	1	0	4
B) publikacje nie posiadające wskaźników	0	0	0	0	0	0
VI. Redaktor naczelny czasopisma o zasięgu						
A) międzynarodowym	0	0	0	0	0	0
B) krajowym	0	0	0	0	0	0
VII. Redaktor naczelny wieloautorskich: monografii, podręczników ak., serii wyd.						
A) w języku angielskim	0	0	0	0	0	0
B) w języku polskim	0	0	0	0	0	0
RAZEM	7	10,348	127	13	24,659	259

Jelena Baran