

# **AUTOREFERAT**

**Dr n.med. Agnieszka Adrianna Kołodzińska**

**I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

## Autoreferat

### 1. Dane personalne:

**Imię i nazwisko:** Agnieszka Adrianna Kołodzińska

**e-mail:** [aa.kolodzinska@wp.pl](mailto:aa.kolodzinska@wp.pl)

**Zajmowane stanowisko:** asystent w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

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

2016 – tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii

2011 – tytuł specjalisty w dziedzinie choroby wewnętrzne

2011 – stopień doktora nauk medycznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centrum Biostruktury

Tytuł pracy doktorskiej: „Apoptoza w embrionalnych sercach myszy z wadami indukowanymi kwasem retinowym”

Promotor: dr hab. n. med. Anna Ratajska

2010 – Podyplomowe Studia Prawa Medycznego, Bioetyki i Socjologii Medycyny, Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet Warszawski

2004 – dyplom lekarza

I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny, WUM)

2004 – dyplom magistra biologii w zakresie biologii komórki i organizmu

Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

praca magisterska pt. „Oznaczenie regulatorowych limfocytów T CD4+CD25+ w narządach limfatycznych myszy BALB/c”

2003 – dyplom licencjata w zakresie biologii komórki i organizmu

Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

praca licencjacka pt. „Rola cytokin oraz hormonów w rozwoju grasicy”

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

- Od 2011 starszy asystent w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2005–2011 asystent w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2008–2009 asystent w Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2004–2005 lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie

### **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 (DzU 2016 r. poz. 882 ze zm. w DzU z 2016 r. poz. 1311.):**

a) *tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego*

**„Analiza uszkodzeń elektrod wewnątrzsercowych i ich wpływ na powikłania elektroterapii”**

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

#### **Cykl 6 publikacji:**

- 1. Kołodzińska A.\***, Kutarski A., Grabowski M., Jarzyna I., Małecka B., Opolski G. *Abrasions of the outer silicone insulation of endocardial leads in their intracardiac part: a new mechanism of lead-dependent endocarditis*. Europace. 2012 Jun;14(6):903-10. doi:10.1093/europace/eus003. Epub 2012 Feb 6.

\* jednocześnie pierwszy i korespondencyjny autor

**IF 2.765**

**Punkty MNiSW: 25**

2. Kutarski A., Małecka B., **Kołodzinska A.**, Grabowski M. *Mutual abrasion of endocardial leads: analysis of explanted leads*. Pacing Clin Electrophysiol. 2013 Dec;36(12):1503-11. doi:10.1111/pace.12216. Epub 2013 Aug 6.

**IF 1.250**

**Punkty MNiSW: 25**

3. **Kołodzinska A.\***, Majstrak F., Scislo P., Koperski Ł., Opolski G. *Intracardiac lead abrasion and the risk of infective endocarditis in the young*. Kardiol Pol. 2015;73(2):127. doi:10.5603/KP.2015.0016.

\* jednocześnie pierwszy i korespondencyjny autor

**IF 0.878**

**Punkty MNiSW: 15**

4. **Kołodzińska A.\***, Kutarski A., Kozłowska M., Grabowski M., Marchel H., Drela N., Opolski G. *Biodegradation of the outer silicone insulation of endocardial leads*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Apr;6(2):279-86. doi:10.1161/CIRCEP.112.000069.

\* jednocześnie pierwszy i korespondencyjny autor

**IF 5.417**

**Punkty MNiSW: 40**

5. **Kołodzińska A.\***, Kutarski A., Koperski Ł., Grabowski M., Małecka B., Opolski G. *Differences in encapsulating lead tissue in patients who underwent transvenous lead removal*. Europace. 2012 Jul;14(7):994-1001. doi:10.1093/europace/eur384. Epub 2012 Jan 13.

\* jednocześnie pierwszy i korespondencyjny autor

**IF 2.765**

**Punkty MNiSW: 25**

6. **Kołodzińska A.\***, Kutarski A. *Lead insulation failure, a serious complication: risk factors and management*. Kardiol Pol. 2015;73(8):585-91. Review.

\* jednocześnie pierwszy i korespondencyjny autor

**IF 0.878**

**Punkty MNiSW: 15**

**Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji: 13.953**

**Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 145**

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

### **Wstęp**

Układy stymulujące serce są wszczepiane od 1958 roku, podczas gdy układy kardiowertera-defibrylatora – od roku 1980. Z biegiem czasu liczba implantacji systematycznie rośnie, większa jest również liczba powikłań, zwłaszcza infekcyjnych. Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW) u osób z wszczepionym sercowym urządzeniem elektronicznym (WSUE) wciąż wiąże się z wysokim ryzykiem śmiertelności od 0.5% do 66% w przypadkach, kiedy nie usuwa się WSUE. Terapia IZW generuje wysokie koszty, obejmujące: usunięcie układu drogą przezżylną lub kardiochirurgiczną, koszt zainfekowanego urządzenia, koszt nowego urządzenia, przedłużoną hospitalizację, w tym w oddziałach intensywnej terapii, diagnostykę, farmakoterapię, powikłania, np. nerkowe i ewentualną dializoterapię.

Liczne zespoły badawcze pracują nad scharakteryzowaniem pacjentów najwyższego ryzyka powikłań infekcyjnych. Do najczęściej wymienianych czynników ryzyka IZW u pacjentów z WSUE należą: gorączka w czasie 24 godzin poprzedzających zabieg implantacji, czasowa stymulacja, wczesna reinterwencja, wystąpienie krwaka, niewydolność nerek, dializoterapia, czy też wszczepienie/usunięcie układów złożonych – dwu-, trzelektrodowych. Rodzaj izolacji elektrod endokawitarnych ma wpływ na adhezję patogenów, które łatwiej przylegają do silikonu niż do poliuretanu. Sylikon stosowany był od wielu lat jako izolacja elektrod endokawitarnych. Wskazuje się na jego długotrwałość w organizmie pacjenta, elastyczność oraz biostabilność. Uszkodzenia izolacji elektrod mogą pojawić się w trakcie elektroterapii. Najlepiej scharakteryzowane uszkodzenia izolacji dotyczą odcinka w łoży urządzenia, gdzie dochodzi do tarcia między elektrodami lub elektrodą a urządzeniem, jak również w zespole zgniatania: pomiędzy obojczykiem, pierwszym żebrzem oraz elektrodami. Profesor Andrzej Kutarski zaobserwował i wspólnie z Profesorem Barbarą Małecką opisał występujące w odcinku wewnątrzsercowym przetarcia elektrod, usuwanych drogą przezżylną.

Postęp technologii umożliwił przezżylnie usuwanie elektrod z powodów nie tylko infekcyjnych, ale również nieinfekcyjnych. O bezpieczeństwie procedury usuwania decyduje

niezawodność WUE oraz reakcja tkanek pacjenta na WUE, w tym reakcja na ciało obce. W czasie pierwszego tygodnia po implantacji dochodzi do odkładania fibryny na elektrodzie. Następnie tworzy się otoczka łącznotkankowa, najpierw na wysokości zastawki trójdzielnej, końcówki elektrody w sercu oraz na granicy żyły głównej górnej i prawego przedsionka, a później otoczka może pokryć całą elektrodę. W obrębie otoczki łącznotkankowej obserwowano endotelializację, naczyń, kalcyfikacje oraz depozyty hemosyderyny.

Celem mojej pracy była analiza uszkodzeń elektrod wewnątrzsercowych i ich wpływ na powikłania elektroterapii.

O nowatorskim charakterze osiągnięcia naukowego może świadczyć podjęcie niezbadanego dotychczas tematu: przetarć izolacji elektrod w odcinku wewnątrzsercowym. Poza tym istotne jest uzupełnienie wiedzy na temat tkanek otaczających elektrodę, zwłaszcza w kontekście dotychczas nieporuszanego w literaturze o tematyce histopatologicznej faktu uszkodzenia izolacji silikonowej i poliuretanowej elektrod endokawitarnych. Ponadto ważne jest wyodrębnienie pacjentów o najwyższym ryzyku powikłań związanych z uszkodzeniem elektrod. W badaniach połączono analizę danych klinicznych, biochemicznych, echokardiograficznych, z mikroskopii świetlnej oraz skaningowej mikroskopii elektronowej, a także hodowli komórkowej (hodowla makrofagów oraz *Staphylococcus aureus* na fabrycznie nowej elektrodzie).

Największą wartością **publikacji 1** pozostaje ocena izolacji elektrod endokawitarnych niezależna od ich producentów. Uszkodzenie izolacji w mechanizmie tarcia okazało się powszechnym zjawiskiem, które dotyczy ponad 60% elektrod. Najważniejszym ustaleniem jest wykazanie związku pomiędzy wystąpieniem przetarć w odcinku wewnątrzsercowym, a rozwojem infekcyjnego zapalenia wsierdza.

W badaniu poddałam analizie 212 elektrod endokawitarnych usuniętych przezżylnie w okresie sierpień 2007–grudzień 2009 z powodów infekcyjnych (infekcja łoża urzędnika, infekcyjne zapalenie wsierdza) oraz nieinfekcyjnych u 141 kolejnych pacjentów w celu zbadania jakości silikonowej izolacji zewnętrznej. Opracowałam i nazwałam klasyfikację uszkodzeń powstających *in vivo* tzw. przetarć, która umożliwiła określenie stopnia zaawansowania uszkodzenia oraz porównywanie przetarć izolacji silikonowych w elektrodach u poszczególnych pacjentów. Klasyfikacja przetarć Banacha obejmuje 3 stopnie zaawansowania: łagodne (typ 1), umiarkowane (typ 2) oraz ciężkie (typ 3) z odsłonięciem przewodnika. Każdy z nich występuje w dwóch podtypach morfologicznych uwarunkowanych kątem ustawienia powierzchni trących względem siebie: odmiana a > 30 stopni oraz b < 30 stopni (publikacja 1, tabela 2) (publikacja 1, rycina 1 i 2). Ponadto

analizowałam izolacje w mikroskopie elektronowym (publikacja 1, rycina 1, 2). Zjawisko tarcia ma miejsce pomiędzy elektrodami, częściami tej samej elektrody bądź elektrodą a tkanką (np. otoczką łącznotkankową, zastawką trójdzielną). Przetarcia dotyczyły 68/108 (63%) elektrod przedsionkowych oraz 68/104 (65%) elektrod komorowych. Najwięcej przetarć zaawansowanych typu 3a, w tym z jednoczesnym zmiążdżeniem i pęknięciem przewodnika na wysokości zastawki trójdzielnej, zaobserwowałam w odcinku wewnątrzsercowym zarówno w przypadku elektrod przedsionkowych, jak i komorowych (publikacja 1, tabela 3). Typ 2b najczęściej odnotowywałam w odcinku wewnątrzżylnym. Mnogie przetarcia typu 3 obserwowałam u pacjentów, którzy mieli wszczepione co najmniej dwie elektrody oraz z nadmiarem elektrody w obrębie jam prawego serca (13.5% chorych).

Najważniejszą moją obserwacją jest stwierdzenie związku pomiędzy występowaniem przetarcia a rozwojem infekcyjnego zapalenia wsierdza, co zostało potwierdzone zarówno w analizie jednoczynnikowej (dla elektrod przedsionkowych: 24/28; 85.7%,  $p < 0.01$ , i komorowych: 26/27; 96.3%,  $p < 0.00002$ ), jak i wieloczynnikowej (dla elektrod przedsionkowych OR 4.9; 95% przedział ufności: 1.5–15.4;  $p < 0.007$  oraz dla elektrod komorowych OR 21.7; 95% przedział ufności: 2.8–167.8;  $p = 0.003$ ). Czynnikiem ryzyka przetarć elektrod endokawitarnych w przypadku elektrod przedsionkowych okazały się: pasywne mocowanie elektrody w sercu pacjenta, średni czas pobytu elektrody w jego ciele, liczba procedur do usunięcia. Scharakteryzowałam również uszkodzenia elektrod powstałe w czasie zabiegu przezżylnego ich usunięcia (publikacja 1, rycina 3).

W **publikacji 2** analizowaliśmy potencjalne czynniki wpływające na wystąpienie przetarć izolacji zewnętrznej oraz wpływ przetarcia na zabieg przezżylnego usuwania elektrod w populacji 700 chorych. W mikroskopie świetlnym stereoizoskopowym zbadałam 1212 elektrod endokawitarnych pod kątem uszkodzenia izolacji zewnętrznej – w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego postawionego w czasie zabiegu przezżylnego usunięcia elektrod. Śródzabiegowo oceniono elektrody i podzielono je na te z pewnym przetarciem, prawdopodobnym przetarciem oraz bez przetarcia. Wykonałam pełną dokumentację fotograficzną zidentyfikowanych nieprawidłowości, a niektóre przykłady zaprezentowałam w publikacji (publikacja 2, rycina 1, 2, 3). Elektrody endokawitarne pochodziły od różnych producentów: Medtronic, Biotronik, St. Jude Medical, ale problem przetarć okazał się uniwersalny. Całkowite przetarcie izolacji zewnętrznej z odsłonięciem przewodnika przynajmniej jednej elektrody stwierdziłam u 177 pacjentów (25.3%). „Przetarcia pewne”, czyli z widocznym nieuzbrojonym okiem ubytkiem silikonu i odsłonięciem przewodnika, obserwowaliśmy u 61/132 (46.2%) pacjentów z infekcyjnym

zapaleniem wsierdza i tylko u 84/364 (23%) osób, którym usunięcie wykonywano z powodów nieinfekcyjnych ( $p < 0.001$ ). Przetarcia odnotowywaliśmy częściej u pacjentów z większą średnią liczbą implantowanych elektrod 2.5 vs 1.8 ( $p < 0.001$ ), z obecnością elektrody w zatoce wieńcowej [59 (33.3%) vs 58 (12.3%);  $p < 0.001$ ], jak również z nadmiarem (pętla) elektrody w jamach prawego serca [76 (42.9%) vs 61 (12.9%);  $p < 0.001$ ]. Powstanie przetarcia określanego śródzabiegowo jako „pewne” oraz „prawdopodobne” było związane z częstszym występowaniem zarówno większych, jak i mniejszych powikłań, problemów technicznych w czasie zabiegu oraz z niepełnym sukcesem radiologicznym (publikacja 2, tabela 2). Pojawienie się technicznych problemów w czasie zabiegu usuwania elektrod, tj. dłuższy czas trwania zabiegu z powodu złamania czy pofragmentowania elektrody, konieczność zmiany techniki bądź dostępu lub przemieszczenie elektrody, częściej obserwowaliśmy u pacjentów z przetarciami [50 (10.57%) vs 38 (21.47%);  $p < 0.001$ ].

Czynniki ryzyka przetarć w analizie wieloczynnikowej to liczba wszczepionych elektrod, liczba usuwanych elektrod, średni czas od implantacji, usunięcie z przyczyn infekcyjnych, obecność elektrody w zatoce wieńcowej (publikacja 2, tabela 3).

W **publikacji 3** opisałam 26-letnią kobietę z wszczepionym 9 lat wcześniej przedsionkowo-komorowym układem stymulującym serce z powodu zespołu wazowagalnego-kardiodepresyjnego, u której przetarcie elektrod w istotny sposób przyczyniło się do wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdza. U chorej na skutek ciąży najprawdopodobniej doszło do obniżenia odporności. Patogeny odpowiedzialne za infekcje dróg moczowych mogły przetrwać w elektrodzie w odcinku wewnątrzsercowym na skutek przetarcia izolacji, co spowodowało rozwój infekcyjnego zapalenia wsierdza z wytworzeniem olbrzymiej vegetacji. Przetarcie według klasyfikacji Banacha typu 3a polegało na całkowitym ubytku izolacji zewnętrznej z odsłonięciem przewodnika (publikacja 3, rycina 1). Analiza histopatologiczna wykazała zróżnicowanie w obrębie tkanki otaczającej elektrody. Obserwowałam fragmenty tkankowe, które odpowiadały otoczce łącznotkankowej z częściową hialinizacją oraz cechami waskulogenezy (reakcja na ciało obce), oraz nacieki z komórek zapalnych w obrębie otoczki łącznotkankowej w sąsiedztwie vegetacji (cechy ostrego zapalenia) (publikacja 3, rycina 3). W przypadku tej młodej kobiety infekcyjne zapalenie wsierdza było pierwszym objawem uszkodzenia izolacji elektrod endokawitarnych.

Analizując przetarcia elektrod z izolacją silikonową, zauważyłam występowanie w obrębie powierzchni trących ubytków o nierównym kształcie oraz głębokości, które nie mogły powstać jako efekt tarcia, lecz stanowiły konsekwencję biodegradacji silikonu.



W **publikacji 4** przedstawiłam analizę 15 elektrod pochodzących od 8 pacjentów (publikacja 4, charakterystyka pacjentów – tabela 1, charakterystyka elektrod – tabela 2). Zaobserwowałam, że w jednej lokalizacji (w loży urządzenia, odcinku wewnątrzżylnym czy wewnątrzsercowym) mogą występować jednocześnie różne stopnie zaawansowania uszkodzenia silikonu oceniane według klasyfikacji Banacha. Ponadto analizowane przeze mnie przetarcia były podobne morfologicznie w obrębie serca, układu żylnego oraz loży urządzenia, z najczęstszym występowaniem w odcinku wewnątrzsercowym, a najrzadszym w loży urządzenia. Przetarcia typu 1a zajmowały 30–50% obwodu elektrody, typu 2b wydłużone ze średnicą  $< 0.5$  cm stanowiły konsekwencję wzajemnego oplatania się elektrod, natomiast w typie 3 długość uszkodzenia wynosiła 1–3.5 cm z odsłonięciem przewodnika na długości 0.5–1.0 cm. W skaningowym mikroskopie elektronowym w obrębie przetarć obserwowałam cechy charakterystyczne dla degradacji silikonu w postaci nierównego kształtu i różnej głębokości ubytków, które np. w najmniejszym stopniu zaawansowania 1a zajmowały całą powierzchnię przetarcia, podczas gdy w najwyższym występowały na brzegach przetarć. U najmłodszego pacjenta stwierdziłam w loży stymulatora przetarcie typu 3a, natomiast na sąsiadującej elektrodzie przeniesione fragmenty silikonu z miejsca uszkodzenia (publikacja 4, rycina 1). W celu potwierdzenia prawidłowości obserwacji klinicznych wykonaliśmy eksperyment *in vitro*, który polegał na hodowli makrofagów, trzech szczepów *Staphylococcus aureus* oraz makrofagów i szczepów *Staphylococcus aureus* na izolacji nowej elektrody. We wszystkich przypadkach zaobserwowałam cechy biodegradacji, ale uszkodzenia najbardziej nasilone występowały przy jednoczesnej hodowli makrofagów i *Staphylococcus aureus*. Najważniejszą obserwacją wynikającą z badania jest jednak udowodnienie braku stabilności biologicznej silikonu, który podlega biodegradacji na skutek działania komórek własnych organizmu (makrofagów) oraz patogenów (*Staphylococcus aureus*).

W **publikacji 5** podjęłam temat reakcji immunologicznej organizmu na ciało obce, czyli wykonałam analizę histopatologiczną otoczki łącznotkankowej elektrod endokawitarnych. Badanie zostało przeprowadzone na relatywnie dużej grupie chorych – 31 pacjentów, u których usunięto przezżylnie 56 elektrod. Tkanka o charakterze ziarniny otaczała elektrody przebywające w ciele pacjenta przez krótszy czas (47.3 vs 89 miesięcy,  $p=0.03$ ), a każda z elektrod miała uszkodzenie izolacji zewnętrznej. Eozynofilia częściej dotyczyła chorych z leukocytozą, którym elektrody usunięto z przyczyn infekcyjnych. Kalcyfikacje w otoczce występowały u 41.9% pacjentów, głównie kobiet ( $p=0.059$ ), częściej wokół elektrod, które przez dłuższy czas przebywały w ciele pacjenta ( $110.1 \pm 2$  miesiące;

$p=0.037$ ). Waskulogeneza pojawiała się częściej u chorych z infekcją łoży urządzenia czy infekcyjnym zapaleniem wsierdza niż u pacjentów, którym usunięto elektrody z innych powodów niż infekcyjne ( $p=0.01$ ). Depozyty hemosyderyny w otoczce łącznotkankowej występowały głównie u chorych z przetarciem izolacji z odsłonięciem przewodnika w łoży urządzenia ( $p=0.045$ ). Fragmenty mięśnia sercowego wykazywały cechy włóknienia międzykomórkowego, przerostu kardiomiocytów, nacieków z komórek zapalnych czy obecności tkanki tłuszczowej.

Ponadto w skaningowym mikroskopie elektronowym oceniłam izolacje poliuretanowe elektrod ICD. Zauważyłam, że uszkodzenia w mechanizmie *environmental stress cracking* (pękanie poliuretanu na skutek warunków środowiska) występują w obszarach pokrytych tkanką łączną, zarówno w odcinku wewnątrzsercowym, jak i wewnątrzżylnym oraz w łoży urządzenia. Powyższe zmiany odnotowywałam najczęściej w odcinku wewnątrzsercowym, a ich nasilenie u poszczególnych pacjentów było różne – od łagodnego do ciężkiego z licznymi pęknięciami i głębokimi bruzdami izolacji poliuretanowej. Poza tym zaobserwowałam, że przyleganie tkanki łącznej najsilniejsze było w obrębie metalowych coili elektrody ICD, co przyczyniało się do silnego wiązania jej z układem żylnym oraz endokardium prawego serca, a to z kolei zwiększało trudność zabiegu usuwania elektrod, które w tych przypadkach były oceniane przez operatora jako problematyczne. Ponadto struktura tkanki łącznej przylegającej do coili była zaburzona, praktycznie bezkomórkowa, z chaotycznym układem włókien kolagenowych.

Porównałam uszkodzenia elektrod izolowanych silikonem i poliuretanem. Okazało się, że elektrody izolowane poliuretanem mające ciężkie uszkodzenia krócej przebywały w ciele pacjenta ( $35.8\pm 2$  vs  $91.2\pm 2$  miesiące;  $p=0.0007$ ). Uszkodzenia izolacji silikonowej w odcinku wewnątrzsercowym dotyczyły elektrod, które krócej znajdowały się w organizmie pacjenta ( $68.15\pm 2$  vs  $103.3\pm 2$  miesiące;  $p=0.03$ ). Porównałam częstość występowania ciężkiego uszkodzenia izolacji silikonowej 8/26 z ciężkim uszkodzeniem poliuretanu 5/5 ( $p=0.004$ ).

**Publikacja 6** jest podsumowaniem wiedzy na temat uszkodzeń elektrod endokawitarnych, gdzie po raz pierwszy w tak szerokiej perspektywie zostaje uwzględniony rodzaj izolacji oraz charakter uszkodzenia powstającego *in vivo*. Po raz pierwszy również wyodrębniamy przetarcia *outside-in* (od zewnątrz do wewnątrz) i podkreślamy znaczenie uszkodzeń w odcinku wewnątrzsercowym, które są częstsze niż np. w łoży urządzenia. Zwracamy także uwagę na brak biostabilności elektrod, zarówno silikonowych, jak i poliuretanowych, w organizmach niektórych pacjentów, wskazujemy na ryzyko rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza związane z przetarciami elektrod silikonowych w odcinku

wewnątrzsercowym. Wskazujemy, że uszkodzenia elektrod mogą dotyczyć każdego ich odcinka, zarówno przebywającego w łożu urządzenia, w układzie żylnym, jak i w jamach serca prawego. Podkreślamy, że odmienne środowisko (łoża urządzenia vs jamy serca), materiał wykonania (silikon, poliuretan, co-polimer silikonowo-poliuretanowy), czynniki ryzyka uszkodzenia elektrod i ich izolacji po stronie pacjenta, a także lekarza, objawy uszkodzenia, sposoby postępowania w przypadku uszkodzeń elektrod stanowią kluczową wiedzę dla chorego, lekarza oraz producenta elektrod.

### **Wnioski**

1. Niezależna od producentów ocena elektrod endokawitarnych stanowi podstawową wartość w obiektywizacji obserwowanych uszkodzeń.
2. Klasyfikacja przetarć Banacha pozwala na ocenę jakościową i ilościową uszkodzeń silikonowej izolacji zewnętrznej.
3. Przetarcia zewnętrznej izolacji silikonowej w odcinku wewnątrzsercowym są związane z występowaniem infekcyjnego zapalenia wsierdza.
4. Silikon nie jest materiałem biostabilnym, w jego biodegradacji uczestniczą makrofagi oraz patogeny (*Staphylococcus aureus*).
5. Przetarcia izolacji silikonowej są zjawiskiem częstym i niezależnym od producenta.
6. Przetarcia izolacji silikonowej, jak również uszkodzenie izolacji poliuretanowej w mechanizmie *environmental stress cracking*, najczęściej występują w obrębie jam prawego serca.
7. Przetarcia izolacji elektrod były związane z występowaniem większych i mniejszych powikłań, problemów technicznych oraz z niepełnym sukcesem radiologicznym.
8. Czynniki ryzyka przetarć w przypadku elektrod przedsiionkowych: pasywne mocowanie elektrod w sercu pacjenta, średni czas pobytu elektrody w organizmie, liczba procedur do usunięcia.
9. Czynniki ryzyka przetarć: większa liczba zarówno wszczepionych, jak i usuwanych elektrod, obecność elektrody w zatoce wieńcowej, nadmiar elektrody w jamach serca prawego, średni czas od implantacji, usunięcie z przyczyn infekcyjnych.
10. Przeważające usuwanie elektrod jest zabiegiem o traumatyzującym wpływie na elektrodę, który prowadzi do jej uszkodzenia, a nawet złamania.
11. Pacjenci z izolacjami silikonowymi powinni podlegać częstszym (co 3 miesiące) kontrolom kardiologicznym oraz wszczepionego układu elektronicznego w okresie co

najmniej ok. 6 miesięcy poprzedzającym okres, w którym najczęściej dochodziło do usunięcia elektrod.

12. Pacjenci z izolacjami poliuretanowymi powinni podlegać częstszym (co 3 miesiące) kontrolom kardiologicznym oraz wszczepionego układu elektronicznego w okresie co najmniej ok. 6 miesięcy poprzedzającym okres, w którym najczęściej dochodziło do usunięcia elektrod z powodu ich uszkodzenia (tzn.  $35.8 \pm 2$  – 6 miesięcy =  $29.8 \pm 2$  miesiące od wszczęcia).
13. Poszukiwanie nowych materiałów izolacyjnych lub rozwiązań bezelektrodowych jest konieczne.
14. Rozważenie wykorzystania bakterii w procesie biodegradacji przemysłowej materiałów takich jak np. silikon.
15. Otoczka łącznotkankowa elektrody endokawitarnej wykazuje specyficzność względem pacjenta i jego choroby (tzn. np. waskulogeneza, a także eozynofilia występują częściej u pacjentów podlegających usunięciu z przyczyn infekcyjnych).

### **Podsumowanie**

Elektrody endokawitarne są najważniejszym elementem elektronicznych urządzeń wszczepialnych, które gwarantują zarówno wydłużenie życia, jak i poprawę jego jakości. Trwałość elektrod zależy między innymi od trwałości ich izolacji. Scharakteryzowanie przetrwać izolacji silikonowych, określenie czynników ryzyka ich wystąpienia, wskazanie na możliwość biodegradacji, ale przede wszystkim wykazanie związku pomiędzy występowaniem przetrwać a rozwojem infekcyjnego zapalenia wsierdza zmienia sposób opieki nad pacjentem z wszczepionym urządzeniem elektronicznym. Charakterystyka otoczki łącznotkankowej elektrod wnosi nowe informacje dotyczące wpływu na jej morfologię nie tylko elektrody, lecz również chorób pacjenta.

### **Potencjalne implikacje kliniczne wyników prac**

Wyniki prac stanowiących osiągnięcie naukowe dostarczyły informacji kluczowych w postępowaniu klinicznym u pacjentów z wszczepionymi urządzeniami elektronicznymi. Przetarcia elektrod endokawitarnych, niezależnie od stopnia zaawansowania, związane są z występowaniem infekcyjnego zapalenia wsierdza. Powyższe ustalenia mają niezwykle ważne implikacje kliniczne, dotyczące konieczności usuwania porzuconych, niesfunkcjonujących elektrod, elektrod z ich nadmiarem (pętlą) w obrębie jam serca w profilaktyce infekcyjnego zapalenia wsierdza zależnego od elektrod. Z drugiej strony

zwracamy uwagę na niebezpieczeństwa w czasie zabiegu wynikające z wystąpienia przetarcia, co może zwiększyć potencjalne ryzyko chorobowości i śmiertelności. Niedoskonałość izolacji, możliwość wystąpienia przetarć czy brak biostabilności elektrod, zarówno silikonowych, jak i poliuretanowych, u niektórych pacjentów wskazuje na konieczność poszukiwania nowych izolacji lub rozwiązań w postaci urządzeń bezelektrodowych. Ponadto powyższa wiedza nakazuje zadać pytanie o bezpieczeństwo stosowania wieloelektrodowych systemów np. do modulacji kurczliwości mięśnia serca w ramach terapii niewydolności tego organu. Odmienna morfologia otoczek łącznotkankowych u poszczególnych chorych powinna skłaniać naukowców do poszukiwania biomarkerów uszkodzenia izolacji. Dalsze badania nad otoczką łącznotkankową w dużych populacjach mogą przyczynić się do określenia czynników ryzyka uszkodzenia elektrod, a scharakteryzowanie specyficznej reakcji tkankowej dałoby możliwość indywidualnego doboru elektrody do konkretnego chorego, mogą również zindywidualizować kontrole kardiologiczne oraz wszczepianego urządzenia elektronicznego, a także ułatwić kwalifikację do obciążonych dużym ryzykiem zabiegów przezżylnego usuwania elektrod.

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

### **Dotychczasowe osiągnięcia naukowe**

#### **1. Zespół takotsubo**

Zespół takotsubo (Takotsubo Syndrome, TS) to ostra, odwracalna, indukowana stresem niewydolność serca. Choroba dotyczy głównie kobiet w okresie pomenopauzalnym. Serce obrazowane metodą wentrykulografii przypomina japońskie naczynie do łapania ośmiornic – takotsubo. Zespół takotsubo wymaga różnicowania z zawałem serca oraz zapaleniem mięśnia serca.

W literaturze dostępne były ograniczone informacje na temat modelu choroby indukowanej isoprenalina u szczurów płci męskiej. Zaprojektowałam badanie u szczurów płci żeńskiej z zespołem takotsubo indukowanym isoprenalina. Wypracowaliśmy nasz model z dawką ISO 150 mg/kg mc. szczura, która okazała się najskuteczniejsza w wywoływaniu TS. W celu potwierdzenia występowania TS wykonywałam badania echokardiograficzne u szczurów, a następnie analizowaliśmy wyniki pomiarów. Okazało się, że parametry pozwalające na rozpoznanie TS to LVEDA, LVESA, FAC. Badanie miało charakter systematycznej oceny histopatologicznej (barwienie hematoksylina & eozyna),

immunohistochemiczne w celu identyfikacji apoptozy (anty-kaspaza 3), TLR2, TLR4, TLR6, immunofluorescencyjne w celu identyfikacji TLR4, TLR6, CD68 jak również wykonaliśmy ocenę mRNA dla TLR2, TLR4, TLR6. Apoptozę obserwowałam 24 godziny po podaniu ISO w kardiomiocytach, a także 24, 48, 72 godziny i 7 dni po podaniu ISO w komórkach zapalnych naciekających mięsień serca oraz 7 dni po ISO w śródbłonku naczyń. Rozproszone komórki TLR4CD68 oraz TLR6CD68, jak również TLR2, TLR4, TLR6 pozytywne komórki jednojądrowe obserwowałam zarówno w fazie ostrej, jak i w okresie zdrowienia. Silną ekspresję białek TLR2 w ogniskach zorganizowanych wokół nekrotycznych/apoptotycznych kardiomiocytów obserwowałam 24, 48 i 72 godziny po ISO, TLR4 – 48 i 72 godziny po ISO, podczas gdy TLR6 – 48 godzin po ISO. mRNA dla TLR2 było zmniejszone („regulacja w dół”), natomiast TLR4 nadprodukowane („regulacja w górę”) 7 dni po ISO.

*Toll-like receptor expression and apoptosis morphological patterns in female rat hearts with takotsubo syndrome induced by isoprenaline.* **Kołodzińska A.**, Czarzasta K., Szczepankiewicz B., Głowczyńska R., Fojt A., Ilczuk T., Budnik M., Krasuski K., Folta M., Cudnoch-Jędrzejewska A., Górnicka B., Opolski G. *Life Sci.* 2018 Apr 15;199:112-121. doi: 10.1016/j.lfs.2018.02.042. Epub 2018 Mar 1.

## 2. Infekcyjne zapalenie wsierdzia

Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW) jest nadal chorobą o poważnym rokowaniu, obarczoną wysoką śmiertelnością. W I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM prowadzimy analizę niepowodzeń klinicznych. Śmiertelność całkowita chorych z rozpoznaniem IZW wynosiła 52.4%, natomiast wewnątrzszpitalna 26.8% w 2018 r. Gronkowce i paciorkowce były najczęściej (71.4%) izolowanymi patogenami u pacjentów z IZW. Najważniejszym badaniem okazała się morfologia. Wyższa liczba białych krwinek ( $35.39 \pm 14.36$  vs  $12.81 \pm 5.34$ ;  $p < 0.05$ ), niższy poziom hemoglobiny ( $7.47 \pm 0.96$  vs  $9.03 \pm 1.26$ ;  $p < 0.05$ ) i płytek krwi ( $82.50 \pm 45.85$  vs  $166.0 \pm 58.52$ ;  $p < 0.05$ ) były charakterystyczne dla osób, które zmarły w przebiegu IZW. Natomiast stosunek trombocytów do leukocytów był mniejszy u pacjentów zmarłych podczas hospitalizacji w porównaniu do osób, które przeżyły  $3.01 \pm 2.89$  vs  $15.10 \pm 10.86$  ( $p = 0.0069$ ).

*The risk of mortality in infective endocarditis - single centre experience.* Wołynkiewicz K., **Kołodzińska A.**, Paskudzka D., Krasuski K., Grabowski M.,

Filipiak K.J., Opolski G. *Folia Cardiologica* 2019;14(1):24-29. DOI: 10.5603/FC.2019.0032.

W kolejnych artykułach oraz rozdziałach podręcznika podsumowywałam najnowszą wiedzę dotyczącą m.in. infekcji związanych z wszczepialnymi urządzeniami elektronicznymi. Przybliżałam zarówno definicje, klasyfikacje, obraz kliniczny, rozpoznanie IZW, jak również leczenie zachowawcze, chirurgiczne, problematykę powikłań IZW oraz postępowania po wyleczeniu IZW.

*Cardiovascular electronic device infections.* **Kołodzińska A.**, Kutarski A., Grabowski M., Opolski G. *Kardiologia Pol.* 2013;71(6):623-30. doi: 10.5603/KP.2013.0131. Review. Polish.

*Infekcyjne zapalenie wsierdza – definicja, klasyfikacja, etiologia, obraz kliniczny.* **Kołodzińska A.** *Choroby Serca i Naczyń* 2014;11(5):307–309.

*Infekcyjne zapalenie wsierdza – rozpoznanie, zasady leczenia, doboru antybiotykoterapii, wskazania do leczenia chirurgicznego.* **Kołodzińska A.** *Choroby Serca i Naczyń* 2014;11(6):359–378.

*Powikłania infekcyjnego zapalenia wsierdza – rodzaje i zasady postępowania.* **Kołodzińska A.** Repetytorium z Kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego pod redakcją prof. K.J. Filipiaka i M. Grabowskiego:463–466.

*Pacjent po infekcyjnym zapaleniu wsierdza.* **Kołodzińska A.**, Walencik A. *Terapia* 2014;9(1).

### 3. Nowe technologie w elektroterapii

Micra to bezelektrodowy, jednojamowy układ stymulujący serce wszczepiany do jamy prawej komory. Wskazania do jej zastosowania to zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego również u osób z utrwalonym migotaniem przedsionków. Najczęściej stosowana jest u pacjentów bez typowego dostępu podobojczykowego lub u których konieczne jest zachowanie układu żylnego np. do dializoterapii. Możliwość miniaturyzacji, jak również liczne zagrożenia, którym podlegają tradycyjne elektrody, stanowią motywację do rozwijania powyższej technologii. Analiza przeprowadzona przez nasz zespół wykazała bezpieczeństwo systemu Micra, jego przewagę nad tradycyjnymi układami

stymulującymi, natomiast koszty związane z zabiegiem znacząco różniły się pomiędzy pacjentami.

*Implantation of the Micra transcatheter pacing system: Single Polish center experience with the real costs of hospitalization analysis.* Grabowski M., Michalak M., Gawałko M., Gajda S., Cacko A., Januszkiewicz Ł., **Kołodzińska A.**, Mitkowski P.P., Duray G.Z, Opolski G. *Cardiol J.* 2018 Aug 29. doi: 10.5603/CJ.a2018.0075.

Podskórny układ kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) to nowoczesny, mniej inwazyjny niż tradycyjny układ ICD, system, który powstał w odpowiedzi na powikłania, m.in. związane z elektrodami, takie jak uszkodzenie elektrod oraz powikłania infekcyjne. S-ICD jest korzystny dla pacjentów wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych, np. dla osób dializowanych czy z cukrzycą, pacjentów z trudnym dostępem żylnym bądź z jego brakiem, dla osób młodych z potencjalnie długim prognozowanym okresem korzystania z takiego urządzenia. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 21 014.29 EUR. Przedstawiliśmy również serię przypadków klinicznych osób, które miały wszczepione S-ICD w I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM.

*Initial experience with the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator with the real costs of hospitalization analysis in a single Polish center.* Grabowski M., Gawałko M., Michalak M., Cacko A., Kowara M., **Kołodzińska A.**, Januszkiewicz Ł., Balsam P., Vitali Serdoz L., Winter J., Opolski G. *Cardiol J.* 2018 Apr 3. doi: 10.5603/CJ.a2018.0024. [Epub ahead of print].

*First experience with a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD) implantation - a case series study of single Cardiology Center.* Kowara M., Michalak M., Cacko A., **Kołodzińska A.**, Welk E., Zawadzka-Byśko M., Opolski G., Grabowski M. *Heart Beat Journal* 2016;1:18-23.

*A subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD) implantation in infection high-risk patient-a case study.* Kowara M., **Kołodzińska A.**, Grabowski M., Winter J., Opolski G. *Heart Beat Journal* 2017;2:15-18.

Układ do modulacji kurczliwości serca stanowi nową metodę elektroterapii w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF) u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii resynchronizującej. Działanie tego układu skutkuje poprawą siły skurczu i zwiększeniem rzutu serca.



*Układ do modulacji kurczliwości serca – nowa metoda elektroterapii dla wybranych chorych z przewlekłą niewydolnością serca.* Kowara M., Grabowski M., Michalak M., **Kołodzińska A.**, Januszkiewicz Ł., Olszewska J., Opolski G. *Kardiologia po Dyplomie* 2018;1:1-8.

#### 4. Elektroterapia

W kolejnej pracy poddaliśmy analizie retrospektywnej 60 pacjentów z wszczepionym układem kardiowertera-defibrylatora zarówno z, jak i bez terapii resynchronizującej pozostających pod opieką Kliniki Kardiologii w okresach maj 1995 oraz luty 2019. Zaobserwowaliśmy, że kobiety podlegają terapii resynchronizującej (CRT-D) znacznie rzadziej niż mężczyźni. Terapia CRT-D dotyczyła głównie pacjentów z niższą LVEF, najczęściej w prewencji pierwotnej. Oporność elektrod stymulacyjnych, przede wszystkim przedsińcowych, oraz elektrod ICD ulegała obniżeniu wraz z upływającym czasem.

*Long-term observation in patients with implantable cardioverter-defibrillator with and without resynchronization therapy.* **Kołodzińska A.**, Paskudzka D., Gawalkiewicz M., Grabowski M., Cacko A., Stolarz P., Krasuski K., Opolski G. *Folia Cardiologica* 2019.DOI:10.5603/FC.2019.0032.

Dyslokacja elektrody do pnia płucnego jest rzadkim powikłaniem. W naszym materiale dotyczyło to trzech spośród 8979 pacjentów. Nie są dostępne wytyczne postępowania w takich sytuacjach. Zaproponowaliśmy naszym trzem pacjentom różny sposób postępowania: zachowawcze oraz inwazyjne, polegające na repozycji elektrody lub usunięciu i reimplantacji elektrody.

*Management of the late endocardial lead dislocation into the pulmonary trunk.* Paskudzka D., **Kołodzińska A.**, Stolarz P., Łyżwiński Ł., Grabowski M., Kutarski A., Opolski G. *Heart Beat Journal* 2018; 3:72-76.

W kolejnych pracach zajmowaliśmy się uszkodzeniami elektrod, a moja rola polegała na ocenie elektrod pod mikroskopem świetlnym. Stwierdziliśmy, że zjawisko eksternalizacji przewodników stanowi rzadkie powikłanie. Zaobserwowaliśmy, że eksternalizacja przewodników dotyczy elektrod różnego typu i produkcji, a zabieg usuwania uszkodzonych elektrod można przeprowadzić

w sposób bezpieczny. Ponadto zauważyliśmy, że uszkodzenie elektrod w mechanizmie przetarcia może dotyczyć ich relatywnie wcześnie, tzn. zaledwie 13 miesięcy po wszczepieniu urządzenia. U 76-letniej chorej uszkodzenie izolacji wiązało się z wystąpieniem infekcyjnego zapalenia wsierdza.

*Occurrence and extraction of implantable cardioverter-defibrillator leads with conductor externalization.* Maciąg A., Syska P., Sterliński M., **Kołodzińska A.**, Oręziak A., Kuśmierski K., Marciniak-Emmons M., Przybylski A., Szumowski Ł., Opolski G., Szwed H. *Cardiol J.* 2018;25(2):221-228. doi: 10.5603/CJ.a2017.0100. Epub 2017 Aug 25.

*Early abrasion of outer silicone insulation after intracardiac lead friction in a patient with cardiac-device related infective endocarditis.* Ząbek A., Małecka B., **Kołodzińska A.**, Maziarz A., Lelakowski J., Kutarski A. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(6):e156-158. Epub 2010 Nov 11.

Oprócz analizy tkanek przylegających do elektrod podjęłam również temat analizy otoczek łącznotkankowych powstających w loży urządzenia w reakcji na ciało obce, a także w wyniku drażnienia przez pętle elektrod zlokalizowanych w sąsiedztwie urządzenia. Otoczki były analizowane histopatologicznie. Wyodrębniliśmy trzy grupy otoczek łącznotkankowych, uwzględniając grubość ich ściany przedniej i tylnej. Kalcyfikacje były obserwowane w przypadku dłuższego przebywania urządzenia w ciele chorego (>13 lat) oraz w najstarszej grupie chorych (wśród 80–90-latków).

*Morphometric parameters of cardiac implantable electronic device (CIED) pocket walls observed on device replacement.* Steckiewicz R., Świętoń E.B., **Kołodzińska A.**, Bogdańska M., Fus Ł., Solarz P. *Folia Morphol (Warsz).* 2017;76(40):675-681. Doi: 10.5603/FM.a2017.0048.

Kolejna seria artykułów dotyczy powikłań elektrostymulacji, a więc m.in. zabiegów przezżylnego usunięcia elektrod czy też zabiegów implantacji. Zwracamy uwagę na możliwość wykorzystania trójwymiarowej echokardiografii w przypadku fragmentacji elektrody, przydatnej w czasie usuwania pozostałego fragmentu w obrębie jam serca. Zabiegi przezżylnego usuwania elektrod niosą ze sobą ryzyko ekstrakcji również fragmentu mięśnia sercowego.

Pacjenci podlegający wszczępieniu układu stymulującego serce są obciążeni ryzykiem wystąpienia odmy opłucnowej po stronie przeciwnej do miejsca wszczępienia. Natomiast wypadek samochodowy może przyczynić się do uszkodzenia stymulatora.

*Transvenous retained lead fragment removal after incomplete extraction assisted by three-dimensional transoesophageal echocardiography.* Grabowski M., Kutarski A., **Kołodzińska A.**, Piątkowski R., Majstrak F. *Kardiologia Polska* 2016;74(2):195. doi: 10.5603/KP.2016.0024.

*Transvenous lead removal with a fragment of a papillary muscle—a silent complication.* Gawałko M., **Kołodzińska A.**, Grabowski M., Kutarski A., Opolski G., Polewczyk M., Pietura R., Polewczyk A. *Heart Beat Journal* 2017;1:41-42.

*Pneumotorax after pacemaker implantation localized contralaterally to the side of implantation—rare, but possible complication.* Grabowski M., Michalak M., Gawałko M., Gajda S., Cacko A., Januszkiewicz Ł., **Kołodzińska A.**, Mitkowski P.P., Duray G.Z., Opolski G. *Heart Beat Journal* 2018; 2:46-48.

*Pacemaker dysfunction after car accident—a case study.* Kowara M., **Kołodzińska A.**, Grabowski M., Stolarz P., Wołynkiewicz K., Brodowski A., Opolski G. *Heart Beat Journal* 2017;2:19-21.

*Izolacje elektrod endokawitarnych – w poszukiwaniu Świętego Graala.* **Kołodzińska A.** W *Dobrym Rytmie* 2013;2(27):20-23. Doi:10.5604/18967892.1069740.

## 5. Kardiologia eksperymentalna

W modelu eksperymentalnym z wykorzystaniem kwasu retinowego podawanego ciężarnym samicom szczurów w celu wywołania wad wrodzonych serca płodu zaobserwowałam, że oprócz występowania wad drogi odpływu pod postacią podwójnego odpływu z prawej komory, transpozycji wielkich naczyń, tetralogii Fallota, aż w 42% przypadków występuje kardiomiopatia z niescalenia (noncompaction cardiomyopathy).

*Retinoic acid-induced ventricular non-compacted cardiomyopathy in mice.* **Kołodzińska A.**, Heleniak A., Ratajska A. *Kardiologia Polska* 2013;71(5):447-52. doi:10.5603/KP.2013.0090.

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na temat rozwoju serca oraz patogenezy wad wrodzonych na podstawie aktualnych badań. Serce rozwija się z komórek dostarczanych do cewy serca z dwóch pól sercotwórczych, charakteryzujących się odmienną ekspresją genów oraz różną wrażliwością na substancje endo- i egzogenne, np. kwas retinowy. Komórki grzebienia nerwowego odgrywają kluczową rolę w formowaniu błony środkowej wielkich naczyń oraz przegrody aortalno-płucnej. Mediatory takie jak np. czynniki wzrostu umożliwiają interakcje pomiędzy komórkami wtórnego pola sercotwórczego a komórkami grzebienia nerwowego. Zaburzenia w ścieżkach sygnałowych pomiędzy powyższymi komórkami może prowadzić do wad stożka i pnia tętniczego serca. Zatoka żylna dostarcza komórki śródbłonna naczyń wieńcowych, natomiast przedniasierdzie – komórek do budowy nasierdzia miocytów gładkich i fibroblastów.

*Relationship between heart development and pathogenesis of congenital heart defects in current literature.* Ratajska A., **Kołodzińska A.**, Ciszek B., Wsiutyński A. *Kardiol. Pol.* 2010;68 Suppl 5:S418-427. Review. Polish.

*Zwężenie drogi odpływu prawej komory – obraz kliniczny, postępowanie.* **Kołodzińska A.** Repetytorium z Kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego pod redakcją prof. K.J. Filipiaka i M. Grabowskiego 2013; 290–293.

W kolejnych pracach prowadziliśmy badania nad wyspami krwiotwórczymi w sercach embrionalnych myszy. Wyróżniliśmy dwa typy wysp utworzone przez migrujące erytroblasty z jądrem oraz migrujące komórki endotelialne, a także utworzone *in situ* przez komórki przypominające erytroblasty i przypominające komórki progenitorowe endotelium. Podniasierdziowe wyspy krwiotwórcze utworzone są przez erytroblasty z jądrem, niezróżnicowane komórki mezenchymalne, płytki i wczesne limfocyty. Początkowo wyspy przypominają pęcherzyki, następnie wydłużają się, tworząc tuby naczyniowe położone w bruździe międzykomorowej, które mogą stanowić prekursorzy naczyń wieńcowych. Podjęliśmy również temat określenia lokalizacji oraz chronologii pojawiania się czerwonych krwinek z jądrem w sercu embrionalnym myszy w procesie waskulogenezy.

*New morphological aspects of blood islands formation in the embryonic mouse hearts.* Ratajska A., Czarnowska E., **Kołodzińska A.**, Jabłońska A., Stachurska E. *Histochem Cell Biol.* 2009;131(3):297-311.

*Vasculogenesis of the embryonic heart: origin of blood island-like structures.* Ratajska A., Czarnowska E., **Kołodzińska A.**, Kluzek W., Leśniak W. *Anat Rec Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(3):223-232.

## 6. Choroba niedokrwienna serca

W pracach dotyczących choroby niedokrwiennej serca zajmowaliśmy się problemem MVO (microvascular obstruction) u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST oraz wpływem zastosowanej techniki obrazowania na wynik. Interesowaliśmy się również wpływem farmakoterapii kardiologicznej stosowanej także w chorobie niedokrwiennej serca na układ pokarmowy (kardiogastroenterologia). Oprócz tego scharakteryzowałam problematykę strategii inwazyjnej vs zachowawczej w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.

*Microvascular Obstruction Evaluation Using Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) in ST-Elevated Myocardial Infarction (STEMI) Patients.* Piotrowska-Kownacka D., Kownacki Ł., Kochman J., **Kołodzińska A.**, Kobylecka M., Królicki L. *Pol J Radiol.* 2015 Dec 13;80:536-43. doi: 10.12659/PJR.895396. eCollection 2015.

*Wczesna strategia inwazyjna a wczesna strategia zachowawcza w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.* **Kołodzińska A.** Repetytorium z Kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego pod redakcją prof. K.J. Filipiaka i M. Grabowskiego 2013; 433–435.

*Farmakoterapia kardiologiczna a choroby przewodu pokarmowego.* **Kołodzińska A.**, Ziółkowski B. *Terapia* 2007;4(2).

## 7. Migotanie przedsionków

The Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation (Garfield-AF), który był prowadzony również przeze mnie w I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM, jest rejestrem prospektywnym, dostarczającym ważnych informacji o charakterystyce pacjentów, metodach leczenia czy wynikach odległych.

Pacjenci z Indii chorujący na migotanie przedsionków są młodsi, częściej występuje u nich choroba wieńcowa oraz cukrzyca. Tam osoby z wyższym

ryzykiem udaru częściej niż w innych częściach globu otrzymują VKA oraz częściej leczeni są zbyt małą dawką. Poza tym umiarkowana-do-ciężkiej przewlekła choroba nerek u pacjentów z Azji była związana z udarem/zatorowością układową (systemową), dużym krwawieniem i śmiertelnością, a wpływ tej choroby na śmiertelność był wyższy niż w populacji reszty świata. Wczesne występowanie migotania przedsionków może wiązać się ze wczesną śmiertelnością, co sprawia, że wykrywanie pierwszych objawów staje się kluczowe. Ponadto analizowano wskaźnik INR (international normalized ratio) z wykorzystaniem dwóch parametrów: FIR – Frequency in range oraz TTR – the therapeutic range.

*Risk profiles and one-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation in India: insights from the GARFIELD-AF Registry.* Sawhney J.P., Kothiwale V.A., Bisne V., Durgaprasad R., Jadhav P., Chopda M., Vanajakshamma V., Meena R., Vijayaraghavan G., Chawla K., Allu J., Pieper K.S., John Camm A., Kakkar A.K., GARFIELD-AF Investigators. **Kołodzińska A.** Indian Heart J. 2018 Nov - Dec;70(6):828-835. doi: 10.1016/j.ihj.2018.09.001. Epub 2018 Sep 12

*Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD-AF Registry.* Goto S, Angchaisuksiri P., Bassand J.P., et al. Group Author(s): GARFIELD-F Investigators **Kołodzińska A.** Journal of American Heart Association 2019;8(3):e010510

*Early Risks of Death, Stroke/Systemic Embolism, and Major Bleeding in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Results From the GARFIELD-AF Registry.* Bassand J.P., Virdone S., Goldhaber S.Z., et al. Group Author(s): GARFIELD-AF Investigators **Kołodzińska A.** Circulation 2019;139(6):828-835

*Risk Profile and 1-Year Outcome of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Japan - Insights From GARFIELD-AF.* Koretsune Y., Etoh T., Katsuda Y., et al. Group Author(s): GARFIELD-AF Investigators **Kołodzińska A.** Circulation Journal 2019;83(1):67-74.

*Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists.* Fitzmaurice D.A., Accetta G., Haas S., Kayani G., Lucas Luciardi H., Misselwitz F., Pieper K., Ten Cate H., Turpie A.G., Kakkar A.K. GARFIELD-AF Investigators. **Kołodzińska A.** Br J Haematol. 2016 Aug;174(4):610-23. doi: 10.1111/bjh.14084.

### **Udział w toczących się projektach naukowo-badawczych**

- Clinical Evaluation of Safety and Effectiveness of the BackBeat Medical Moderato System in Patients with Hypertension: A Double-Blind Randomized Trial.
- GARFIELD- AF (Global anticoagulant registry in the field - atrial fibrillation)

### **Członkostwo w towarzystwach naukowych**

1. Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (od 2012 r.)
2. Członek Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (od 2012 r.)
3. Członek Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
4. Członek Sekcji Kardiologii Sportowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
5. Członek Klubu 30 PTK (od 2013 r.)
6. Członek Sekcji Rytmu serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (EHRA; 2017)

### **Działalność organizacyjna**

- Koordynacja pracy Pracowni Kontroli Urządzeń Wszczepialnych i Telemonitoringu I Katedry i Kliniki Kardiologii WUM
- Koordynacja pracy zespołu powołanego do Analizy Niepowodzeń Klinicznych przy I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM
- Udział w pracach Komitetów Organizacyjnych Konferencji: Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej
- **Udział w pracach Komitetów Naukowych Konferencji:**
  - Sympozjum Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
  - Konferencja Sekcji Kardiologii Sportowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
  - Konferencja Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Kasprowisko)
  - Konferencja Sekcji Rytmu Serca PTK
  - Sympozjum: Nagły zgon sercowy – kliniczne i techniczne aspekty zapobiegania nagłej śmierci sercowej
  - Echokardiografia w stymulacji serca. Konferencja szkoleniowa dla echokardiografistów i nie tylko

- Powikłania elektroterapii serca – VI Ogólnopolska Konferencja dla zaawansowanych i średnio zaawansowanych
- Powikłania elektroterapii serca – kurs dla zaawansowanych i średnio zaawansowanych

### **Działalność dydaktyczna wśród lekarzy**

- udział jako zaproszony wykładowca w konferencjach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

### **Działalność dydaktyczna wśród studentów**

- seminaria i zajęcia praktyczne ze studentami kierunku lekarskiego (I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- seminaria i zajęcia praktyczne ze studentami kierunku Dietetyka (Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- seminaria i zajęcia praktyczne ze studentami medycyny English Division (Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- fakultety dla studentów
- aktywny udział jako opiekun merytoryczny studentów – Studenckie Koło Naukowe przy I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM

### **Szkolenia zagraniczne w ośrodkach naukowych i akademickich – brak**

### **Recenzowanie publikacji w czasopismach indeksowanych na liście JCR**

- Nature Scientific Reports (IF 4.609)
- Kardiologia Polska (IF 1.227)
- Medical Devices (Auckl)

**Sumaryczny Impact Factor** wszystkich publikacji (wg bazy Web of Science): **30.820**

**Sumaryczna punktacja MNiSW** wszystkich publikacji: **409**

**Liczba cytowań** (bez autocytowań; według bazy Web of Science): **92 (BEZ AUTOCYTOWAŃ: 82)**

**Index Hirscha** (według bazy Web of Science): **7**



	PRZED DOKTORATEM			PO DOKTORACIE		
	IF	MNiSW	IC	IF	MNiSW	IC
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	4.994	47		20.464	254	
Opisy przypadków	1.746	20		2.12	33	
Prace poglądowe	-	6		1.397	49	
<b>RAZEM</b>	<b>6.740</b>	<b>73</b>		<b>24.080</b>	<b>336</b>	

INFORMACJE DODATKOWE						
	IF	MNiSW	IC	IF	MNiSW	IC
Oryginalne publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism	0.523			-		
Listy do redakcji czasopism	-					
Publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych	-				31.896	
<b>RAZEM</b>	<b>0.523</b>				<b>31.896</b>	

*Agnieszka Kotodźwilec*