

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Jerzy Sacha

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe oraz tytuł rozprawy doktorskiej

A. Dyplomy i specjalizacje:

1) Dyplom ukończenia Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie na Wydziale Lekarskim, 19 czerwiec 1995 rok.

2) Dyplom pierwszego stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Opolu, 22 październik 1998 rok.

3) Dyplom specjalisty w dziedzinie: choroby wewnętrzne, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 04 kwiecień 2003 rok.

4) Dyplom specjalisty w dziedzinie: kardiologia, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 08 listopad 2006 rok.

5) Dyplom "European Cardiologist", European Board for the Speciality of Cardiology, 03 maj 2007 rok.

B. Rozprawa doktorska

Stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Zastosowanie metody badania skorygowanej zmienności rytmu serca u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze” – Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, 28 luty 2002 rok, promotor prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

A. Staż podyplomowy, Szpital Miejski w Grodkowie, 1995-1996 rok.

B. Młodszy asystent, Oddział Wewnętrzny, Szpital Miejski w Grodkowie, 1996-1998 rok.

C. Asystent, Oddział Wewnętrzny, Szpital Miejski w Grodkowie, 1998-2002 rok.

D. Asystent, Oddział Kardiologii, Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu, 2002-2003 rok.

E. Starszy asystent, Oddział Kardiologii, Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu, 2003-2006 rok.

F. Kardiolog, Oddział Kardiologii, Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu, 2006 rok do chwili obecnej.

Studia medyczne ukończyłem na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 1995 roku. W latach 1995-1996 odbyłem staż podyplomowy w Szpitalu Miejskim w Grodkowie i następnie w tymże szpitalu, w 1996 roku, otworzyłem specjalizację z chorób wewnętrznych. Po roku pracy zawodowej rozpocząłem zaoczne studia doktoranckie w Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, pod kierunkiem prof. dr hab. med. Władysława Grzeszczaka. Od początku interesowałem się rytmem serca, a w szczególności zajmowała mnie jego zmienność. Cała moja działalność badawcza w czasie studiów doktoranckich koncentrowała się na badaniu różnych form zmienności rytmu serca – początkowo głównie u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. W tym okresie nawiązałem współpracę z Instytutem Fizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego, dzięki czemu mogłem zapoznać się z zaawansowanymi metodami obliczeniowymi. Niezwykle cenna okazała się współpraca z fizykami teoretycznymi, a zdobyte doświadczenie mogłem wykorzystać w badaniach dynamiki rytmu serca. Już wtedy zaintrygowała mnie relacja między średnim rytmem serca a jego zmiennością i temu poświęciłem sporą część pracy doktorskiej. W 1998 roku uzyskałem pierwszy stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych i otworzyłem specjalizację drugiego stopnia. W 2002 roku obroniłem pracę doktorską zatytułowaną „Zastosowanie metody badania skorygowanej zmienności rytmu serca u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze”. Wówczas zmieniłem miejsce zatrudnienia na Oddział Kardiologii w Wojewódzkim Centrum Medycznym w Opolu, gdzie pracuję do chwili obecnej i zajmuję się interwencjami na naczyniach wieńcowych oraz przezskórnymi implantacjami zastawki aortalnej. W 2003 roku uzyskałem tytuł specjalisty chorób wewnętrznych i rozpocząłem specjalizację w dziedzinie kardiologii, którą zakończyłem w 2006 roku – rok później, European Board for the Speciality of Cardiology przyznał mi tytuł „European Cardiologist”. Pracę naukową kontynuowałem badając głównie dynamikę rytmu serca. W 2009 roku nawiązałem współpracę z grupą badawczą prof. Georg’a Schmidt’a w Niemieckim Centrum Serca na Uniwersytecie w Monachium. Do chwili obecnej opublikowałem 26 artykułów w recenzowanych czasopismach, z czego 23 jako pierwszy autor. Dzięki badaniom nad rytmem serca stworzyłem i rozwinąłem nową metodę pozwalającą na zmniejszanie i zwiększanie zależności zmienności rytmu serca od średniej akcji serca. Opracowana metoda umożliwia analizę interakcji między rytmem serca i jego zmiennością. Wyłoniła się dzięki temu koncepcja badania udziału średniego rytmu serca w klinicznej wartości zmienności rytmu serca, którą popularyzuję redagując temat badawczy o tym samym tytule w czasopiśmie *Frontiers in Physiology*. Zaproponowana koncepcja zyskuje coraz więcej zwolenników, o czym świadczą prace nadsyłane do *Frontiers in Physiology* z ośrodków badawczych z całego świata. Swoją działalność redaktorską dodatkowo realizuję wchodząc w skład zespołów redakcyjnych czasopism: *World Journal of Cardiology* oraz *Journal of Cardiology and Therapy*. Jestem członkiem kilku towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), European Society of Cardiology (ESC), International Society of Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE),

American Heart Association (AHA), American Stroke Association (ASA). Aktywnie działam w grupach i asocjacjach, PTK: Sekcja Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny (SENiT), Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN); ESC: Working Group on e-Cardiology, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). W okresie 2009-2011 byłem członkiem Zarządu Oddziału Opolskiego PTK, natomiast w kadencji 2011-2013 wchodziłem w skład Zarządu SENiT. W latach 2010-2013 byłem członkiem komitetów naukowych Konferencji Szkoleniowych SENiT i Międzynarodowych Konferencji Wspólnych SENiT i ISHNE w Zakopanem Kościelisku. Prowadziłem działalność wykładową w ramach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, a w szczególności SENiT. Za działalność naukową zostałem uhonorowany nagrodą Srebrnego Normana (2011 rok), a także tytułem Fellow of International Society of Holter and Noninvasive Electrocardiology (2013 rok) oraz Fellow of European Society of Cardiology (2013 rok). Aktualnie kontynuuję pracę badawczą oraz zawodową w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu, gdzie jestem kierownikiem specjalizacji w dziedzinie kardiologii kilku lekarzy.

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: „Interakcja między rytmem serca i zmiennością rytmu serca”

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1) Sacha J. Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. Front Physiol 2013; 4: 306.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu problemu metodologicznego, przedstawieniu matematycznych dowodów, zaproponowaniu metody rozwiązania problemu, oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy oceniam na 100%.

2) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. How to strengthen or weaken the HRV dependence on heart rate – Description of the method and its perspectives. Int J Cardiol 2013; 168: 1660-1663. **IF 5,509**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu nowej metody badawczej, opracowaniu koncepcji badawczej i zaplanowaniu badania, opracowywaniu i analizie danych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji danych oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

3) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. How to select patients who will not benefit from ICD therapy by using heart rate and its variability? *Int J Cardiol* 2013; 168: 1655-1658. **IF 5,509**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania i jego zaplanowaniu, opracowywaniu i analizie danych, zaplanowaniu analizy statystycznej, interpretacji danych oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. Gender differences in the interaction between heart rate and its variability – How to use it to improve the prognostic power of heart rate variability. *Int J Cardiol* 2014; 171: e42-45. **IF 5,509**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania i jego zaplanowaniu, opracowywaniu i analizie danych, zaplanowaniu analizy statystycznej, interpretacji danych, napisaniu manuskryptu oraz przygotowaniu na prośbę wydawcy (Elsevier) audio-słajdów prezentujących wyniki badania (prezentację dołączono do wersji elektronicznej artykułu). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

5) Sacha J, Sobon J, Sacha K, Barabach S. Heart rate impact on the reproducibility of heart rate variability analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4257-4259. **IF 5,509**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji badania i jego zaplanowaniu, zbieraniu i opracowywaniu danych, zaplanowaniu i przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji danych oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Summary Impact Factor ww. prac według Journal Citation Reports: 22,036. Punktacja KBN/MNiSW ww. prac: 140.

C. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Średni rytm serca (HR, heart rate) jest powszechnie uznanym silnym czynnikiem ryzyka zgonu głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych, podczas gdy zmienność rytmu serca (HRV, heart rate variability) jest czynnikiem ryzyka niepożądanych zdarzeń w różnych stanach chorobowych. HRV jest istotnie skorelowana ze średnim rytmem serca, z tego względu można uznać, że HRV dostarcza informacji o dwóch wielkościach, tzn. o HR i jego zmienności. Trudno stwierdzić, która z tych wielkości odgrywa główną rolę w klinicznej użyteczności HRV, lub innymi słowy, jaki jest udział HR w wartości klinicznej HRV. Sytuację komplikuje dodatkowo fakt, iż związek między HRV i HR jest zjawiskiem zarówno fizjologicznym jak i matematycznym. Fizjologiczną zależność HRV od HR determinuje autonomiczny układ nerwowy, a w szczególności jego część parasympatyczna – tzn. im

większa aktywność parasympatyczna, tym wolniejszy rytm serca i tym większa jego zmienność. Natomiast matematyczna zależność HRV od HR wynika z nieliniowej (odwrotnej) relacji między odstępami RR elektrokardiogramu i częstością rytmu serca.

W moich pracach koncentrowałem się na badaniu zjawiska interakcji HRV z HR, ze szczególnym uwzględnieniem ich matematycznej zależności. Szczegółowo opisałem, powszechnie nieuświadamiany, problem matematycznej relacji HRV i HR z przedstawieniem dowodów matematycznych i ich konsekwencji klinicznych. Zaproponowałem metodę rozwiązania tego metodologicznego problemu, co więcej opracowałem nową metodę analizy pozwalającą zmniejszać lub zwiększać wpływ HR na HRV. Okazuje się bowiem, iż dzięki matematycznym modyfikacjom możemy wyeliminować nawet fizjologiczny wpływ HR na HRV – z drugiej strony możemy także matematycznie zwiększyć efekt oddziaływania HR na HRV. Takie matematyczne manipulacje, pozwalają na określenie udziału HR w klinicznym znaczeniu HRV, tzn. umożliwiają ocenę, czy średni rytm serca, czy też jego zmienność ma podstawowe znaczenie w wartości klinicznej HRV.

Zastosowanie powyższych metod u chorych po zawale serca, pozwoliło wykazać, że HR jest prawdopodobnie czynnikiem sercowo-naczyniowym w prognostycznej zdolności HRV. Umożliwiło to na wyodrębnienie podgrupy chorych po zawale zagrożonych głównie zgonem sercowo-naczyniowym i zgonem nie-sercowym. Przeprowadzone badania, wykazały także istotną różnicę w interakcji między HRV i HR u kobiet i mężczyzn.

Ad. 1) Sacha J. Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. *Front Physiol* 2013; 4: 306.

Pierwsza z prac będących podstawą osiągnięcia naukowego opisuje matematyczne mechanizmy interakcji między HRV i HR. HRV może być obliczana na dwa sposoby, tzn. z kolejnych odstępów RR elektrokardiogramu lub z sygnału rytmu serca. Pierwszy ze sposobów jest znacznie częściej stosowany, natomiast obie metody są obarczone tym samym matematycznym problemem, a mianowicie nieliniowej (odwrotnej) zależności między odstępami RR i częstością rytmu serca. Jeżeli więc używa się odstępów RR, takie same fluktuacje rytmu serca powodują znacznie większe fluktuacje odstępów RR w przypadku wolnego niż szybkiego rytmu serca, natomiast, stosując sygnały HR, te same zmiany odstępów RR skutkują znacznie większymi fluktuacjami HR w przypadku szybkiego niż wolnego rytmu serca. W konsekwencji tych matematycznych zależności, HRV obliczana z odstępów RR powinna ujemnie korelować z HR, natomiast obliczana z sygnałów HR powinna wykazywać korelację dodatnią. Co więcej, może się zdarzyć iż ten sam chory ma większą HRV niż inny chory na podstawie odstępów RR, natomiast mniejszą na podstawie sygnałów HR. Dodatkowo okazuje się, że z przyczyn matematycznych nie jest możliwe, by oscylacje odstępów RR dla szybkiego

rytmu serca mogły osiągnąć równie duże wartości jak dla wolnego i odwrotnie oscylacje HR przy wolnym rytmie serca nie uzyskają takich wielkości jak w przypadku szybkiego rytmu, gdyż odpowiednie oscylacje musiałby przybierać wartości ujemne. Zatem, klasyczna analiza HRV jest obciążona przez matematyczne (poza-fizjologiczne) wpływy. Metodą pozwalającą wykluczyć udział matematyki w HRV jest normalizacja fluktuacji w stosunku do wartości średniej. Można to osiągnąć dzieląc sygnał odstępów RR przez średni odstęp RR lub w przypadku sygnału HR dzieląc go przez średni rytm serca. Dzięki takiej normalizacji jesteśmy w stanie uzyskać HRV niezależną od matematycznych wpływów, co więcej wartości HRV obliczone ze znormalizowanych odstępów RR korespondują dokładnie tym otrzymanym ze znormalizowanych sygnałów HR.

Ad. 2) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. How to strengthen or weaken the HRV dependence on heart rate – Description of the method and its perspectives. Int J Cardiol 2013; 168: 1660-1663. IF 5,509

Praca dotyczyła najczęściej stosowanego sposobu oceny HRV, a mianowicie na podstawie odstępów RR. Opisano w niej nową, oryginalną metodę pozwalającą osłabić lub wzmocnić wpływ HR na HRV. Okazuje się mianowicie, iż dzięki matematycznym modyfikacjom można wyłączyć nawet fizjologiczny wpływ HR na HRV, z drugiej strony możliwe jest zwiększenie zależności HRV od HR. Aby osłabić lub wzmocnić zależność HRV od HR należy odpowiednio dzielić lub mnożyć sygnał odstępów RR (lub widmo HRV) przez różne potęgi średniego odstęp RR. Mechanizm takiej modyfikacji jest prosty, tzn. dzieląc przez średni odstęp RR, zmniejszamy zmienność odstępów RR dla wolnego rytmu, natomiast relatywnie zwiększamy dla szybkiego rytmu, w konsekwencji HRV traci zależność od HR. Z drugiej strony, mnożąc przez średni odstęp RR zwiększamy fluktuacje odstępów RR dla rytmu wolnego natomiast względnie zmniejszamy dla rytmu szybkiego, w efekcie HRV wykazuje większą zależność od HR w porównaniu ze standardową HRV. Poprzez zastosowanie wyższych potęg średniego odstęp RR można uzyskać większy efekt modyfikacji związku HRV z HR. Aby zademonstrować możliwości metody, w pracy tej przeprowadzono widmową analizę HRV zapisów Holtera uzyskanych od prawie półtora tysiąca chorych po zawale serca. Obliczano siedem klas parametrów HRV o różnej zależności od HR poprzez dzielenie lub mnożenie standardowych parametrów widmowych przez różne potęgi średniego odstęp RR, tzn. standardowe parametry widmowe, w odpowiednich klasach: dzielono przez średni odstęp RR do potęgi 4 (klasa hrv1); dzielono przez średni odstęp RR do potęgi 2 (klasa hrv2); mnożono przez średni odstęp RR do potęgi 2 (klasa hrv4); mnożono przez średni odstęp RR do potęgi 4 (klasa hrv5); mnożono przez średni odstęp RR do potęgi 8 (klasa hrv6); mnożono przez średni odstęp RR do potęgi 16 (klasa hrv7); klasa hrv3 składała się ze standardowych parametrów HRV. Przeprowadzona modyfikacja spowodowała, iż w klasach hrv1 i hrv2 zależność między HRV i HR została osłabiona, natomiast w klasach hrv4, hrv5, hrv6 i hrv7 zależność tą wzmocniono. Parametry

klasy hrv1 okazały się kompletnie niezależnymi od HR, natomiast w kolejnych klasach zależność HRV od HR stopniowo rosła aż do skrajnego stopnia w klasie hrv7. Uzyskano zatem parametry, w których wpływ HR na HRV był różny, tj. od zera do 96% (maksymalny współczynnik korelacji: -0,98, co odpowiada współczynnikowi determinacji: 0,96) – takie parametry stanowią doskonały materiał do badania udziału HR w klinicznej wartości HRV. Dzięki temu można uzyskać informację, który z czynników, tzn. HR czy jego zmienność, odgrywa kluczową rolę w klinicznym znaczeniu HRV. Co więcej, opracowana metoda może być zastosowana w każdej analizie dynamiki rytmu serca, której parametry wykazują istotny związek z HR.

Ad. 3) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. How to select patients who will not benefit from ICD therapy by using heart rate and its variability? *Int J Cardiol* 2013; 168: 1655-1658. **IF 5,509**

W pracy zastosowano opisaną w poprzednim artykule (poz. 2) metodę analizując dwie grupy chorych po zawale serca obserwowanych przez 5 lat. Pierwsza grupa składała się z 1455 chorych i stanowiła grupę eksploracyjną, natomiast druga złożona z 946 chorych stanowiła grupę walidacyjną. Podczas obserwacji w obu grupach zmarło odpowiednio 135 i 49 chorych – zgony skategoryzowano jako sercowe i nie-sercowe, dodatkowo zgony sercowe podzielono na nagłe i nie-nagłe. Z zapisów Holtera, wykonanych w drugim tygodniu zawału, obliczano siedem klas widmowych parametrów HRV o rosnącej zależności od HR (zgodnie z metodą opisaną w poprzedniej pracy – poz. 2), tj. klasy hrv1, hrv2, hrv3, hrv4, hrv5, hrv6 i hrv7. Analiza krzywych ROC (receiver–operator characteristic curves) wykazała, że jeżeli HRV stawiała się coraz bardziej zależna od HR, jej prognostyczna moc rosła dla zgonu sercowego (zarówno nagłego jak i nie-nagłego), natomiast spadała dla zgonu nie-sercowego. Z kolei, gdy HRV uwalniała się od wpływu HR, traciła zdolność prognostyczną dla zgonów sercowych ale zyskiwała dla śmiertelności poza-sercowej. Tak więc, wpływ HR na zdolność prognostyczną HRV okazał się być różny dla różnych typów zgonów, tzn. pozytywny dla sercowego a negatywny dla nie-sercowego – w takim ujęciu HR wydaje się stanowić czynnik sercowo-naczyniowy prognostycznej wartości HRV. Spośród wszystkich parametrów widmowych najsilniejszą moc prognostyczną dla większości rodzajów zgonów wykazywały zmodyfikowane składowe bardzo niskiej częstotliwości (VLF, very low frequency). Używając składowej VLF wysoce zależnej od HR (tj. pochodzącej z klasy hrv7) można było wyselekcjonować chorych wykazujących wyższe ryzyko sercowe niż poza-sercowe. Z kolei, za pomocą składowej VLF niezależnej od HR (tj. z klasy hrv1) identyfikowano chorych zagrożonych głównie zgonem poza-sercowym. Co ciekawe, standardowa VLF (tj. z klasy hrv3) charakteryzowała się niemal identyczną mocą predykcyjną dla śmiertelności sercowej i nie-sercowej, a więc stanowiła czynnik predykcji zgonu z każdego powodu. Zatem stosując VLF o różnej zależności od HR było możliwe wyodrębnienie chorych po zawale serca zagrożonych różnymi typami zgonu.

Do analizy wieloczynnikowej włączono (poza opisanymi powyżej zmodyfikowanymi VLF) powszechnie uznane czynniki demograficzne i kliniczne: wiek, płeć, frakcję wyrzutową lewej komory, współistnienie cukrzycy, przebyty zawał serca, zaburzenia rytmu serca w Holterze (zdefiniowane jako: ≥ 10 pobudzeń na godzinę lub nietrwały częstoskurcz komorowy), HR oraz odchylenie standardowe wszystkich normalnych odstępów RR (SDNN, standard deviation of normal-to-normal heartbeat intervals). Uzyskane wyniki dowiodły, że składowa VLF silnie zależna od HR (tj. z klasy hrv7) była niezależnym predyktorem zgonów sercowych, natomiast VLF kompletnie niezależna od HR (tj. z klasy hrv1) stanowiła najsilniejszy ze wszystkich analizowanych, czynnik śmiertelności poza-sercowej – kombinacja obu składowych VLF wiązała się ze śmiertelnością całkowitą. W celu potwierdzenia ich wartości prognostycznej przeprowadzono analizę walidacyjną w odrębnej grupie chorych po zawale serca (grupa walidacyjna), która potwierdziła specyficzną zdolność odpowiednich składowych VLF dla predykcji zgonu sercowego i nie-sercowego.

Znakomity przykład jak ważna jest predykcja specyficznego typu zgonu stanowi terapia za pomocą ICD (implantable cardioverter-defibrillator) w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Dla tego rodzaju leczenia niezwykle istotnym jest wyselekcjonowanie chorych, których ryzyko zgonu z przyczyn arytmicznych znacznie przekracza ryzyko zgonu z innych powodów – taka grupa jest w stanie w pełni skorzystać z terapii za pomocą ICD. Alternatywnie, testy identyfikujące chorych z wysokim ryzykiem śmiertelności nie-sercowej mogłyby wyselekcjonować chorych, którzy nie skorzystają z ICD z uwagi na ich wysokie obciążenie poza-sercowe. Jednakże, niemal wszystkie aktualnie używane czynniki ryzyka nagłego zgonu sercowego (włączając w to niską frakcję wyrzutową lewej komory) są związane ze zgonem z każdego powodu. W konsekwencji chorzy stratyfikowani za pomocą takich czynników ryzyka są zagrożeni śmiercią z każdego powodu, a nie głównie nagłym zgonem sercowym. W efekcie potencjalna korzyść z ICD w kategorii prewencji zgonu arytmicznego może zostać zniweczona z powodu zwiększonego ryzyka śmiertelności poza-sercowej, co obserwowano w dwóch dużych badaniach z użyciem ICD, tzn. DINAMIT (*N Engl J Med* 2004; 351: 2481–2488) i IRIS (*N Engl J Med* 2009; 361: 1427–1436). A zatem, wszelka szansa stratyfikacji specyficznego rodzaju zgonu jest niezwykle istotna. Z tej perspektywy, zaproponowana metoda zwiększania lub osłabiania związku między HRV i HR, która może dostarczyć specyficznych informacji o zagrożeniu różnymi typami zgonów, zasługuje na szczególną uwagę. Stosując tą metodę w niniejszej pracy wykazano, że prawie 1/5 chorych z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$ prezentowała wysokie ryzyko poza-sercowe a niskie ryzyko sercowe, czyli prawdopodobnie nie skorzystałaby z prewencji pierwotnej za pomocą terapii z ICD.

Ad. 4) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. Gender differences in the interaction between heart rate and its variability – How

to use it to improve the prognostic power of heart rate variability. *Int J Cardiol* 2014; 171: e42-45. IF 5,509

Istnieją dowody, iż HR jest silnym czynnikiem ryzyka jedynie u mężczyzn, natomiast u kobiet nie stanowi elementu istotnie obciążającego rokowanie. W obliczu tych danych, analiza interakcji między HRV i HR zyskuje tym bardziej na znaczeniu. W niniejszej pracy analizowano wpływ HR na prognostyczną wartość HRV u kobiet i mężczyzn. Grupy badane składały się z takich samych populacji chorych po zawale serca jak w poprzedniej pracy (poz. 3), tj. grupa eksploracyjna (1455 chorych) i walidacyjna (946 chorych). Zastosowano tą samą jak poprzednio metodologię badania oraz obliczano podobne klasy parametrów HRV o rosnącej zależności od HR (zgodnie z metodą opisaną w poz. 2), tj. klasy hrv1, hrv2, hrv3, hrv4, hrv5, hrv6 i hrv7. W trakcie 5-letniej obserwacji, w grupie eksploracyjnej i walidacyjnej zmarło odpowiednio: 104 mężczyzn i 31 kobiet oraz 42 mężczyzn i 7 kobiet. Analiza krzywych ROC wykazała, że jeżeli HRV stawiała się coraz bardziej zależna od HR, jej zdolność predykcyjna u mężczyzn rosła dla zgonów sercowych, natomiast spadała dla zgonów nie-sercowych, z kolei u kobiet spadała dla każdego rodzaju zgonu (nawet sercowego). Zatem, u kobiet największą zdolność prognostyczną wykazywały parametry HRV całkowicie niezależne od HR. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być fakt, iż w badanej populacji kobiet HR nie stanowił czynnika ryzyka dla żadnego typu zgonu i w konsekwencji wykluczenie jego wpływu poprawiło wartość predykcyjną HRV. Natomiast u mężczyzn, HR był istotnie związany z każdym rodzajem zgonu (szczególnie sercowym) i zwiększenie jego wpływu na HRV poprawiało zdolność predykcyjną HRV zwłaszcza dla śmiertelności sercowej. Można więc sądzić, iż dla populacji i zdarzeń dla których HR jest czynnikiem ryzyka, wzmocnienie jego wpływu poprawia wartość prognostyczną HRV, natomiast dla grup i zdarzeń gdzie HR nie jest lub jest słabym czynnikiem obciążającym, wyeliminowanie jego udziału zwiększa wartość kliniczną HRV.

Spośród wszystkich parametrów widmowych, odpowiednio zmodyfikowane składowe VLF charakteryzowały się największą mocą prognostyczną dla różnych typów zgonów u obu płci, tj. VLF wysoce zależna od HR (z klasy hrv7) była dobrym predyktorem zgonów sercowych u mężczyzn, natomiast VLF niezależna od HR (z klasy hrv1) wiązała się ze śmiertelnością nie-sercową u mężczyzn i każdym rodzajem zgonu u kobiet. Analiza wieloczynnikowa udowodniła ich niezależność predykcyjną dla poszczególnych rodzajów zgonu. W analizie walidacyjnej (grupa walidacyjna) potwierdzono ich zdolność prognostyczną w przewidywaniu śmiertelności sercowej i nie-sercowej u mężczyzn – co ciekawe pola pod krzywymi ROC dla obu typów zgonów w grupie eksploracyjnej i walidacyjnej bardzo dobrze ze sobą korespondowały. Taka sama analiza walidacyjna nie była możliwa u kobiet z uwagi na ich zbyt niską śmiertelność w grupie walidacyjnej, tzn. tylko 3 kobiety zmarły z przyczyn sercowych i 4 z przyczyn nie-sercowych.

Niniejsza praca pokazała, iż HR może mieć różny wpływ na zdolność predykcyjną HRV u różnych płci. Okazuje się, że HR może negatywnie wpływać na wartość kliniczną HRV u kobiet, jednakże problem ten jesteśmy w stanie rozwiązać przez matematyczne usunięcie wpływu HR na HRV. Natomiast u mężczyzn, zwiększenie wpływu HR na HRV może poprawić zdolność prognostyczną HRV dla śmiertelności sercowej, z kolei usunięcie tego wpływu przynosi więcej informacji o rokowaniu pozasercowym.

Na prośbę wydawcy (Elsevier) przygotowano audio-słajdy prezentujące wyniki badania, które zostały dołączone do elektronicznej wersji artykułu:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527313021608>

bezpośredni dostęp:

<http://audioslides.elsevier.com/viewerlarge.aspx?doi=10.1016/j.ijcard.2013.11.116&Source=0&resumeTime=NaN&resumeSlideIndex=0>

Ad. 5) Sacha J, Sobon J, Sacha K, Barabach S. Heart rate impact on the reproducibility of heart rate variability analysis. Int J Cardiol 2013; 168: 4257-4259. IF 5,509

W kolejnej pracy z cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe analizowano wpływ HR na powtarzalność wyników HRV. Przeprowadzono wielokrotne krótkoterminowe pomiary HRV dwa razy dziennie przez 30 dni u 24 zdrowych osób (14 mężczyzn i 10 kobiet, średnio około 47 pomiarów na osobę) i wykazano, że HR ma negatywny wpływ na powtarzalność HRV, tzn. wykluczenie udziału HR w HRV istotnie poprawiało powtarzalność pomiarów, natomiast gdy HRV stawała się bardziej zależna od HR jej powtarzalność znacząco spadała. Zatem, HR okazuje się być również silnym czynnikiem wpływającym na stabilność zmienności rytmu serca. Stąd porównując wyniki HRV u tej samej osoby, należy brać pod uwagę zmiany średniego rytmu serca w poszczególnych pomiarach. Obserwacja ta jest tym bardziej istotna w obliczu wyników poprzednich prac (poz. 3 i 4), w których wykazano iż modyfikacja zależności między HRV i HR może dostarczyć specyficznych informacji o rokowaniu sercowym i nie-sercowym. Okazuje się bowiem, iż zmodyfikowane parametry HRV całkowicie niezależne od HR, charakteryzują się nie tylko dużą mocą predykcyjną zgonu nie-sercowego, ale również najlepszą powtarzalnością. Z kolei parametry wysoce zależne od HR są dobrym predyktorem zgonu sercowego, jednakże cechują się relatywnie niższą powtarzalnością. A zatem HR nie jest jedynie silnym czynnikiem wpływającym na zdolność prognostyczną HRV, ale również istotnym czynnikiem modyfikującym jej powtarzalność.

W artykule zademonstrowano dodatkowo jak poprzez matematyczną modyfikację można nie tylko zmniejszyć lub zwiększyć zależność HRV od HR, ale także tą zależność odwrócić, tzn. z ujemnej na dodatnią (w tym przypadku im szybsza akcja serca tym większa jego zmienność). Dokonuje się tego

dzieląc parametry HRV przez wysokie potęgi średniego odstępu RR. Tak zmodyfikowana HRV dostarcza dodatkowych możliwości badania interakcji HR i HRV.

Podsumowując, przedstawione badania pokazują, że HR jest potężnym czynnikiem oddziałującym na HRV zarówno poprzez mechanizmy fizjologiczne, jak i matematyczne – te ostatnie dzięki nieliniowej, matematycznej zależności między odstępami RR i rytmem serca. Sposobem pozwalającym wykluczyć udział matematyki w HRV jest normalizacja odstępów RR w stosunku do ich wartości średniej – można to osiągnąć dzieląc sygnał odstępów RR przez średni odstęp RR. Taka normalizacja jest szczególnie istotna w badaniach HRV w trakcie różnych interwencji (zarówno fizjologicznych jak i farmakologicznych) prowokujących zmianę średniego rytmu serca. Dzięki temu jesteśmy w stanie określić do jakiego stopnia zmiany w HRV są determinowane fizjologicznie, a do jakiego matematycznie w sytuacji gdy HR ulega przyspieszeniu bądź zwolnieniu.

Natomiast zastosowanie zaproponowanej metody modyfikacji, czyli zwiększania i zmniejszania zależności HRV od HR, przynosi cenne informacje o wzajemnej interakcji między tymi dwoma czynnikami. Biorąc pod uwagę zaprezentowane wyniki jest wielce prawdopodobne, iż dla populacji i zdarzeń dla których HR jest czynnikiem ryzyka, zwiększenie jego wpływu poprawia wartość prognostyczną HRV, natomiast dla grup i zdarzeń gdzie HR nie jest czynnikiem obciążającym, wykluczenie jego wpływu zwiększa wartość kliniczną HRV. Koncepcja ta została ostatnio potwierdzona przez Pradhapan i wsp. (*Front Physiol* 2014;5:208), którzy zastosowali opisaną powyżej metodę na dużej populacji pacjentów poddanych testom wysiłkowym (1288 pacjentów populacji FINCAVAS). Autorzy wykazali, iż HR przed wysiłkiem nie stanowił czynnika ryzyka zgonu i usunięcie jego wpływu zwiększyło moc predykcyjną odpowiadającego mu HRV, natomiast HR tuż po wysiłku był istotnym czynnikiem ryzyka i zwiększenie jego wpływu poprawiło zdolność predykcyjną odpowiedniego HRV. A zatem właściwe odczytanie tej szczególnej współgry między HRV i HR może dostarczyć istotnych informacji o znaczeniu rokowniczym. Dodatkowo z zaprezentowanej wcześniej pracy (poz. 5) mamy pewne informacje o spodziewanej powtarzalności poszczególnych zmodyfikowanych parametrów HRV, co może mieć szczególne znaczenie w długoterminowych obserwacjach HRV.

Obecnie trudno wskazać jak praktycznie zastosować analizę interakcji między HR i jego zmiennością w warunkach klinicznych. Niemniej jednak koncepcja osobnego podejścia do rytmu serca i jego zmienności powinna w przyszłości pozwolić na bardziej precyzyjne określenie, która z tych wielkości oraz dla jakich populacji i zdarzeń ma pierwszorzędowe znaczenie rokownicze. Można się spodziewać, że dzięki temu będziemy w stanie określać specyficzne cele terapeutyczne (tj. HR lub jego zmienność) dla uniknięcia różnego rodzaju zdarzeń niepożądanych. Dzięki temu będzie

prawdopodobnie możliwe zwiększanie mocy prognostycznej HRV poprzez odpowiednią modyfikację udziału HR w HRV. Jednakże pomimo wstępnych, zachęcających obserwacji, koncepcja interakcji między rytmem serca i zmiennością rytmu serca wymaga dalszych badań w różnorodnych sytuacjach klinicznych.

Na koniec warto podkreślić, że opracowana metoda modyfikacji zależności między HRV i HR może zostać zastosowana w każdej analizie dynamiki rytmu serca, której parametry wykazują istotny związek z HR.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

A. Analiza biometryczna dorobku naukowego poza pracami wyszczególnionymi w cyklu prac stanowiącym „osiągnięcie naukowe” sporządzona w dniu 10.06.2014 przez Dyrektora Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Autor lub współautor 20 prac (pierwszy autor 17 prac) opublikowanych w recenzowanych czasopismach o sumarycznym Impact Factor: **21,957** oraz punktacji KBN/MNiSW: **259**.

Autor listu do redakcji czasopisma posiadającego Impact Factor: **15,202**.

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science: **74**.

Indeks Hirscha według bazy Web of Science: **5**.

Całkowity Impact Factor razem z cyklem prac stanowiącym osiągnięcie naukowe (bez listu do redakcji) wynosi: **43,993**; całkowita punktacja KBN/MNiSW: **399**; całkowita liczba cytowań: **81**.

B. Omówienie pozostałych prac badawczych poza pracami wyszczególnionymi w cyklu stanowiącym „osiągnięcie naukowe”

Wpływem średniego rytmu serca na zmienność rytmu serca interesowałem się od początku swojej działalności naukowej - począwszy od rozprawy doktorskiej. Zaowocowało to serią publikacji dotyczących relacji między HR i HRV obliczaną za pomocą różnych metod w różnych sytuacjach klinicznych.

1) Sacha J, Grzeszczak W. Determinowanie zmienności rytmu zatokowego przez wskaźnik masy lewej komory w nadciśnieniu tętniczym samoistnym. Ocena zmienności rytmu serca za pomocą nowej metody – analizy skorygowanej. *Folia Cardiol* 2001; 8: 487-497.

W pracy tej po raz pierwszy zastosowałem metodę analizy HRV niezależną od matematycznych wpływów HR, tzw. analizę skorygowaną, którą porównałem z metodą klasyczną. Grupę badawczą stanowili chorzy na samoistne nadciśnienie tętnicze. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi determinantami parametrów widmowych HRV w klasycznej metodzie okazały się: HR i wiek chorego

dla całkowitej mocy widma (TP, total power) i składowej niskiej częstotliwości (LF, low frequency); skurczowe ciśnienie tętnicze i wskaźnik masy lewej komory (LVMI, left ventricular mass index) dla współczynnika niskiej i wysokiej częstotliwości (LF/HF, low/high frequency). Natomiast w skorygowanej analizie: LVMI determinował wszystkie parametry widmowe; LF była dodatkowo niezależnie związana z okresem trwania nadciśnienia, natomiast współczynnik LF/HF z wysokością ciśnienia tętniczego. Uzyskane wyniki pozwoliły wyciągnąć wniosek, iż wpływ LVMI na HRV może być ukryty, jeżeli nie usuniemy matematycznej zależności HRV od HR. W badanej grupie, HRV ulegała zmniejszeniu wraz ze wzrostem LVMI, przy czym towarzyszyło temu zwiększenie współczynnika LF/HF. Wskazuje to na postępujący spadek autonomicznej modulacji rytmu serca z przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej na korzyść aktywności współczulnej przy rozwijaniu się powikłania jakim jest przerost mięśnia lewej komory w samoistnym nadciśnieniu tętniczym.

2) Sacha J, Pluta W. Different methods of heart rate variability analysis reveal different correlations of heart rate variability spectrum with average heart rate. J Electrocardiol 2005; 38: 47-53. **IF 0,852**

W pracy analizowano związek HR z parametrami HRV obliczonymi z różnych sygnałów, tj. z sygnałów odstępów RR, sygnałów HR oraz skorygowanych do wartości średniej sygnałów odstępów RR i HR. Okazało się, że rodzaj sygnału determinował znak korelacji TP i LF z HR, tzn. TP i LF obliczone z odstępów RR korelowały ujemnie z HR, natomiast uzyskane z sygnałów HR wykazywały trend do korelacji dodatniej. Parametry HRV otrzymane z sygnałów skorygowanych, parametry znormalizowane oraz współczynnik LF/HF prezentowały niemalże identyczną relację z HR bez względu na to czy pochodziły z odstępów RR czy sygnałów HR. Tak więc wybór metody obliczania HRV determinował związek HRV z HR.

3) Sacha J, Pluta W. Which heart rate is more variable: a slow or a fast one? – It depends on the method of heart rate variability analysis. Folia Cardiol 2005; 12, suppl D: 1-4.

W pracy przedstawiono matematyczne dowody, w jaki sposób nieliniowa (odwrotna) zależność między odstępami RR i HR może wpływać na wyniki analizy HRV. Wykazano matematycznie, iż korekcja sygnałów RR i HR do wartości średniej usuwa ten metodologiczny problem, co więcej powoduje iż wyniki badania HRV są tożsame bez względu na rodzaj użytego sygnału.

4) Sacha J, Pluta W. Alterations of an average heart rate change heart rate variability due to mathematical reasons. Int J Cardiol 2008; 128: 444-447. **IF 3,121**

Kolejna praca opisuje matematyczny wpływ zmian HR na wielkość HRV. Praca koncentruje się na najczęściej stosowanej metodzie obliczania HRV, a mianowicie na analizie odstępów RR elektrokardiogramu. Zaprezentowano w niej matematyczne dowody jak sama zmiana średniego

rytmu serca, bez zmian jego oscylacji, wpływa na wielkość HRV. Okazuje się, że nieliniowa (odwrotna) zależność między odstępami RR i HR wzmacnia efekt wpływu autonomicznego układu nerwowego na HRV jeżeli towarzyszy temu zmiana średniego rytmu serca. Jednakże matematyczna zależność między odstępami RR i HR może również wygenerować fałszywą różnicę w HRV u chorych z różną HR, co zademonstrowano na stosownym przykładzie klinicznym. Metodą pozwalającą uniknąć podobnych analitycznych problemów jest korekcja (normalizacja) oscylacji odstępów RR w stosunku do wartości średniej. Należy podkreślić, że zastosowanie takiej procedury nie zmienia fizjologicznych różnic w HRV pomiędzy badanymi z różną średnią akcją serca, lecz jedynie usuwa wpływ matematyki na wielkość HRV.

5) Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19: 207-216. **IF 1,084**

Jest to praca poglądowa podsumowująca wszystkie moje badania oraz badania innych autorów dotyczące relacji HRV z HR. Artykuł podkreśla, iż w kwestii znaczenia prognostycznego interakcji między rytmem serca i jego zmiennością, jest wielce prawdopodobna reguła, że dla populacji i zdarzeń dla których HR jest czynnikiem ryzyka, zwiększenie jego wpływu poprawia wartość prognostyczną HRV, natomiast dla grup i zdarzeń gdzie HR nie jest czynnikiem obciążającym, wykluczenie jego wpływu zwiększa wartość kliniczną HRV. Artykuł wskazuje również, iż dzięki normalizacji HRV w stosunku do HR można zróżnicować zmiany HRV generowane fizjologicznie i matematycznie w sytuacji, gdy przyspieszeniu lub zwolnieniu ulega rytm serca. Okazuje się mianowicie, iż wzrost HRV obserwowany po zastosowaniu B-blokerów może wynikać jedynie ze zwolnienia rytmu serca a nie z faktycznego wzrostu jego zmienności. Stąd też, przy każdej interwencji (czy fizjologicznej, czy farmakologicznej) prowokującej zmianę HR i HRV, niezwykle ważnym jest by wykluczyć efekt matematyczny.

6) Sacha J. Heart rate contribution to the clinical value of heart rate variability. *Kardiologia Polska* 2014, doi: 10.5603/KP.a2014.0116. **IF 0,536**

Jest to artykuł specjalny (state-of-the-art review) napisany na zaproszenie redaktora naczelnego *Kardiologii Polskiej* podsumowujący dotychczasową wiedzę na temat związku HRV z HR. W artykule przedstawiono wyniki najnowszych prac dotyczących interakcji między HRV i HR, które potwierdzają koncepcję wpływu HR na prognostyczną zdolność HRV, opisaną w cyku prac stanowiącym osiągnięcie naukowe.

7) Sacha J, Grzeszczak W. Remnants of respiratory peaks in heart rate variability spectrum of an adult man with tachypnea and bradycardia. *Folia Cardiol* 2002; 9: 67-74.

Na modelu klinicznym i matematycznym zademonstrowano, iż węzeł zatokowy zachowuje się jak cyfrowy detektor, który z częstotliwością równą średniej częstotliwości uderzeń serca próbkuje fale oddechowe. W tym względzie mają zastosowanie wszelkie zasady teorii próbkowania, tzn. zasada Nyquist'a, zjawisko aliasing'u, zjawisko symetrii w widmie Fourier'a. Praktycznym wnioskiem wypływającym z pracy jest to, iż górna granica częstotliwości w widmie HRV jest zdeterminowana przez połowę średniej częstotliwości uderzeń serca. Przed obliczaniem widma należy więc określić najwyższą możliwą do analizy wartość częstotliwości, by uniknąć sytuacji, w której analizowane zakresy wykraczają poza tę granicę. Taka sytuacja jest wielce prawdopodobna w przypadku, gdy pacjent wykazuje wolną akcję serca.

8) Sacha J, Sobon J, Sacha K, Muller A, Schmidt G. Short-term deceleration capacity reveals higher reproducibility than spectral heart rate variability indices during self-monitoring at home. Int J Cardiol 2011; 152: 271-272. IF 7,078

Wyniki pracy pokazały, iż zapisy rytmu serca przeprowadzane samodzielnie przez zdrowe osoby w warunkach domowych przynoszą powtarzalne pomiary dynamiki rytmu serca. W szczególności zdolność do zwalniania rytmu serca (ang. deceleration capacity) charakteryzuje się dobrą powtarzalnością – istotnie wyższą w porównaniu z widmowymi parametrami HRV.

Kolejnym polem mojej działalności badawczej była kardiomiopatia stresowa oraz zaburzenia rytmu związane z organicznymi i elektrycznymi chorobami serca. Przyniosło to następujący szereg publikacji:

9) Sacha J, Masełko J, Wester A, Szudrowicz Z, Pluta W. Left ventricular apical rupture caused by takotsubo cardiomyopathy – comprehensive pathological heart investigation. Circ J 2007; 71: 982-985. IF 2,373

Praca opisuje badanie histopatologiczne serca kobiety, która zmarła z powodu pęknięcia mięśnia lewej komory w przebiegu kardiomiopatii takotsubo. Na ile można to było stwierdzić, był to drugi opisany przypadek autopsji przeprowadzonej w kardiomiopatii takotsubo. Badania mikroskopowe wykazały rozsiane ogniska martwicy skrzepowej i martwicy z węzłami skurczu, których rozmieszczenie i nasilenie korespondowało z zaburzeniami kurczliwości stwierdzonymi w wentrykulografii. Powszechnie uważa się, że martwica z węzłami skurczu jest konsekwencją kardiotoksyczności katecholamin, co w tym przypadku pośrednio wskazuje iż nadaktywność układu współczulno-nadnerczowego odgrywa rolę w patogenezie kardiomiopatii takotsubo.

10) Sacha J, Wester A, Hordynski G, Pluta W. QT interval prolongation during ECG evolution in takotsubo cardiomyopathy poses a threat of torsade de pointes to predisposed patients. Case report of a female patient with congenital AV block. Herz. 2013; 38: 790-795. IF 0,779

Jest to opis przypadku kobiety z wrodzonym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, u której w przebiegu kardiomiopatii takotsubo wystąpił wielokształtny częstoskurcz komorowy (torsade de pointes). Przypadek ten pokazuje, iż ewolucja zmian elektrokardiograficznych w trakcie kardiomiopatii takotsubo (z wydłużeniem odstępu QT), może stanowić okres zagrażający wielokształtnymi częstoskurczami komorowymi. Dotyczy to szczególnie chorych predysponowanych do tego rodzaju arytmii, tak jak w tym przypadku kobiety z wrodzonym blokiem przedsionkowo-komorowym i bradykardią. Objawem predyspozycji arytmicznej może być nadmierne wydłużenie odstępu QT w przebiegu choroby – w takiej sytuacji chorzy wymagają szczególnie ścisłego monitorowania elektrokardiograficznego, właściwej prewencji oraz w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

11) Sacha J. Letter by Sacha regarding article, “clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk”. *Circulation* 2012; 126: e309. **IF 15,202**

W liście do redakcji *Circulation* został poruszony problem wydłużenia odstępu QT w przebiegu ostrych chorób serca związanych z obecnością ogłuszonego mięśnia sercowego, tj. zawału serca i grupy kardiomiopatii związanych ze stresem, która obejmuje: kardiomiopatię takotsubo oraz przejściowe dysfunkcje lewej komory w przebiegu ostrych chorób neurologicznych, ciężkich stanów chorobowych, pheochromocytoma, jak również po egzogennym podaniu dużych dawek katecholamin. Wszystkie te sytuacje charakteryzują się podobną ewolucją elektrokardiograficzną z głębokimi ujemnymi załamkami T oraz wydłużeniem odstępu QT. Pacjenci rozwijający nadmierne wydłużenie odstępu QT (skorygowany odstęp QT >500ms) są szczególnie predysponowani do powikłań arytmicznych, w szczególności do wielokształtnego częstoskurczu komorowego (torsade de pointes). W liście podkreślono, iż nie tylko leki i zaburzenia elektrolitowe, ale również ostre schorzenia charakteryzujące się ogłuszonym mięśniem sercowym i ewolucją elektrokardiograficzną mogą stanowić przyczynę nabytego zespołu wydłużonego QT.

12) Kukla P, Jastrzebski M, Sacha J, Bryniarski L. Lambda-like ST segment elevation in acute myocardial infarction - a new risk marker for ventricular fibrillation? Three case reports. *Kardiologia Polska*. 2008; 66: 873-877.

W pracy opisano trzy przypadki chorych z zawałem serca i nietypowym uniesieniem odcinka ST przypominającym falę lambda, u których wystąpiły powikłania w postaci epizodów migotania komór. Opisany obraz EKG przypomina uniesienie ST w typie 1 zespołu Brugada i może być pomocny w identyfikacji chorych z zawałem serca zagrożonych nagłym zgonem arytmicznym.

13) Sacha J, Barabach S, Feusette P, Kukla P. Vasospastic angina with J-wave pattern and polymorphic ventricular tachycardia effectively treated with quinidine. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17: 286-290. **IF 1,084**

Jest to opis przypadku chorego z dławicą naczynio-skurczową i obrazem fali J w zapisie EKG (w odprowadzeniach dolnych i bocznych), u którego występowały napady wielokształtnego częstoskurczu komorowego (torsade de pointes). Leki naczynio-rozkurczowe zapobiegały skurczom tętnic wieńcowych, ale nie były w stanie zapobiec arytmii. Jedynym skutecznym lekiem antyarytmicznym okazała się chinidyna. W podsumowaniu podkreślono, iż obraz fali J w odprowadzeniach dolno-bocznych może być oznaką elektrycznej predyspozycji do groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu u chorych z dławicą naczynio-skurczową. W przypadku nawracających arytmii zastosowanie chinidyny może okazać się najskuteczniejszym leczeniem farmakologicznym.

14) Stankala S, Sacha J. Wczesna repolaryzacja i zespół wczesnej repolaryzacji – aktualny stan wiedzy. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2013; 7: 428-434.

Artykuł poglądowy podsumowuje obecny stan wiedzy na temat elektrokardiograficznego obrazu wczesnej repolaryzacji oraz zespołu wczesnej repolaryzacji. Szczególny nacisk został położony na podejście praktyczno-lekarskie do tego nowo poznawanego problemu klinicznego.

Ostatnią grupę w moim dorobku stanowią publikacje dotyczące różnych aspektów zawału serca.

15) Van Rees Vellinga TE, Peters RJ, Yusuf S, Afzal R, Chrolavicius S, O'Donnell M, Mehta SR, Pluta W, Sacha J, Eikelboom JW. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with ST-segment elevation myocardial infarction across the age spectrum. Results from the Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS-6) trial. *Am Heart J* 2010; 160: 1049-1055. **IF 5,052**

Jest to analiza populacji badania OASIS-6, które w swych pierwotnych wynikach wykazało korzyść ze stosowania fondaparynuks u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych zachowawczo. W naszej pracy pokazaliśmy, iż właściwa równowaga między korzyściami i ryzykiem ze stosowania fondaparynuks dotyczy wszystkich przedziałów wiekowych pacjentów, którzy nie są poddawani leczeniu za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

16) Sacha J, Wester A, Pluta W. Elektrokardiograficzne objawy zawału serca ściany przedniej spowodowane zamknięciem gałęzi prawo-komorowej. *Kardiologia Polska* 2005; 62: 279-281.

Jest to opis przypadku zawału prawej komory serca naśladującego elektrokardiograficznie zawał ściany przedniej. W artykule wyjaśniono elektrokardiograficzny mechanizm tego zjawiska, którego świadomość może mieć istotne znaczenie w interwencyjnym leczeniu zawału serca.

17) Sacha J, Wester A, Pluta W. Zakrzepica w stencie trzynaście miesięcy po wszczępieniu stentu powlekanego lekiem antyproliferacyjnym. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 78–80.

Artykuł opisuje przypadek chorego, u którego doszło do późnej zakrzepicy w stencie pokrytym lekiem antyproliferacyjnym po zaprzestaniu leczenia clopidogrelem.

18) Sacha J, Guzik P. Nowa uniwersalna definicja zawału serca – omówienie ogólne. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012; 6: 322-325.

19) Sacha J, Guzik P. Nowa uniwersalna definicja zawału serca Część 2. Wskaźniki biochemiczne martwicy mięśnia sercowego. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012; 6: 430-433.

20) Sacha J, Guzik P. Nowa uniwersalna definicja zawału serca Część 3. Kryteria elektrokardiograficzne. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2013; 7: 63-68.

21) Sacha J, Guzik P. Nowa uniwersalna definicja zawału serca Część 4. Badania obrazowe. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2013; 7: 213-218.

Jest to seria artykułów poglądowych dotycząca różnych praktycznych aspektów nowej uniwersalnej definicji zawału serca.

C. Udział w międzynarodowych projektach badawczych

Brałem udział w dwóch międzynarodowych programach badawczych:

1) The Euro Heart Survey on Stable Angina Pectoris. Program prowadzony przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, w latach 2002-2003.

2) The Occluded Artery Trial. Program prowadzony przez New York University School of Medicine oraz National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), w latach 2000-2010.

D. Międzynarodowe i krajowe nagrody i wyróżnienia za działalność naukową

1) Wyróżnienie „Srebrnego Normana” od Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK za badania w dziedzinie analizy zmienności rytmu serca – Zakopane Kościelisko 2011 rok.

2) Tytuł “Fellow of International Society of Holter and Noninvasive Electrocardiology”, 2013 rok.

3) Tytuł “Fellow of European Society of Cardiology”, 2013 rok.

E. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

Międzynarodowe:

1) Sacha J. Who will benefit from ICD therapy after myocardial infarction? BIT's Major Diseases Clinical Summit, Warsaw – Poland, November 5-7, 2013. Book of Abstracts.

2) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Müller A, Piskorski J, Schmidt G. Heart rate plays a pivotal role in the prognostic power of heart rate variability in men. 15th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Timisoara - Romania, 30th May - 1st June, 2013. Book of Abstracts, 71.

3) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Müller A, Piskorski J, Schmidt G. Cardiac and non-cardiac risk stratification by using heart rate and its variability - validation study. 15th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Timisoara - Romania, 30th May - 1st June, 2013. Book of Abstracts, 72.

4) Sacha J. What is the difference in risk prediction power of heart rate and heart rate variability in men and women after myocardial infarction? III ICC Congress, Beijing – China, December 4-6, 2011. Book of Abstracts.

5) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Schmidt G, Muller A. What is the average heart rate contribution to the prognostic power of heart rate variability? 14th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Moscow - Russia, April 26-28, 2011. Book of Abstracts, OS-2-4.

6) Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Schmidt G, Muller A. What is the average heart rate impact on the prognostic power of heart rate variability in post myocardial infarction patients with preserved and compromised left ventricular function? 14th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Moscow - Russia, April 26-28, 2011. Book of Abstracts, OS-8-2.

7) Sacha J, Soboń J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Schmidt G, Muller A. Reproducibility of deceleration capacity calculated from short-term ECG recordings. 14th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Moscow - Russia, April 26-28, 2011. Book of Abstracts, OS-15-3.

8) Sacha J. Does the average heart rate contribute to the prognostic power of heart rate variability? II ICC Congress, Shanghai – China, December 7-9, 2010. Book of Abstracts.

Krajowe:

1) Sacha J, Soboń J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Schmidt G, Muller A, Pluta W. Heart rate variability indices corrected with respect to the average heart rate exhibit higher

reproducibility but lower prognostic power than classical indices in post-infarction patients. Kongres PTK, 2010. Kardiologia Polska 2010; 68(Supl. III): R132(abst).

2) Wester A, Gierlotka M, Pluta W, Poloński L, Gąsior M, Feusette P, **Sacha J**, Dzik G, Szela L, Stania K, Krawczyk K, Jasionowicz P. Czy wykonanie pierwotnej angioplastyki wieńcowej u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST powyżej 12 godzin od wystąpienia objawów ma wpływ na rokowanie? Kongres PTK, 2007. Kardiologia Polska 2007; 65(Supl. III): R44(abst).

3) **Sacha J**, Pluta W. Methods of heart rate variability analysis require correction. Konferencja SENiT, Zakopane Kościelisko, 2007. Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2(Supl. A): 49(abst).

4) **Sacha J**, Grzeszczak W. Spadek aktywności układu autonomicznego w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest związany z przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej na korzyść układu współczulnego. Kongres PTK, Poznań, 2002. Kardiologia Polska 2002; 57(Supl. II): 216(abst).

Oprócz ww. referatów prezentowałem prace na **44** sesjach plakatowych (wszystkie jako pierwszy autor), z czego **13** na kongresach i konferencjach międzynarodowych (szczegółową listę prac zamieszczono w wykazie dorobku naukowego).

F. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej

1) Członek komitetów naukowych na Konferencjach Szkoleniowych SENiT i Międzynarodowych Konferencjach Wspólnych SENiT i ISHNE w Zakopanem Kościelisku w latach 2010-2013.

2) Organizator sesji tematycznych na Konferencjach Szkoleniowych SENiT i Międzynarodowych Konferencjach Wspólnych SENiT i ISHNE w Zakopanem Kościelisku: „EKG w stanach krytycznych” (2012 rok), „Nowa definicja zawału – dylematy lekarza praktyka” (2013 rok), „Reaktywacja 2013 - nowe europejskie zalecenia postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej” (2014 rok).

3) Wykładowca na Konferencjach Szkoleniowych SENiT i Międzynarodowych Konferencjach Wspólnych SENiT i ISHNE w Zakopanem Kościelisku w latach: 2009-2014.

4) Wykładowca na Konferencjach Szkoleniowych Oddziału Opolskiego PTK.

5) Członek grupy roboczej SENiT przygotowującej standardy dotyczące testów wysiłkowych.

6) Przewodniczący szkoleń naukowych Oddziału Kardiologii w Wojewódzkim Centrum Medycznym w Opolu od 2003 do chwili obecnej.

7) Kierownik specjalizacji w dziedzinie kardiologii dwóch lekarzy.

8) Od 2009 roku współpraca naukowa z grupą badawczą prof. Georg'a Schmidt'a w Niemieckim Centrum Serca w Monachium przy Uniwersytecie Technicznym w Monachium.

G. Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

- 1) Redaktor tematu w czasopiśmie *Frontiers in Physiology* (od 2012 do chwili obecnej).
- 2) Członek komitetu redakcyjnego w czasopismach: *World Journal of Cardiology* (od 2013 do chwili obecnej); *Journal of Cardiology and Therapy* (od 2013 do chwili obecnej).

H. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych

- 1) *Frontiers in Physiology*, 2012-2014, 4 manuskrypty.
- 2) *World Journal of Cardiology*, 2013, 1 manuskrypt.
- 3) *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2009-2010, 2 manuskrypty.
- 4) *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2008, 1 manuskrypt.
- 5) *Patient Preference and Adherence*, 2009, 1 manuskrypt.
- 6) *Biological Research for Nursing*, 2006, 1 manuskrypt.

I. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

- 1) Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)

Sekcje i asocjacje:

- Sekcja Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny (SENiT)
- Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN)

W latach 2009-2011 członek Zarządu Oddziału Opolskiego PTK.

W latach 2011-2013 członek Zarządu SENiT.

- 2) European Society of Cardiology (ESC)

Grupy robocze i asocjacje:

- Working Group on e-Cardiology
- European Heart Rhythm Association (EHRA)
- European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

- 3) International Society of Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE)

- 4) American Heart Association (AHA)

- 5) American Stroke Association (ASA).

18/06/2014
