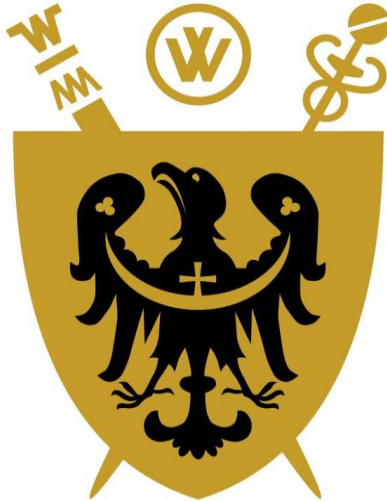


Krystyna Laszki – Szcząchor

Zakład Elektrokardiologii i Prewencji Chorób Sercowo-Naczyniowych
Katedra Patofizjologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



AUTOREFERAT

Wrocław, 2015 rok

Spis treści

1. Życiorys.....	3
2. Omówienie wskazanego osiągnięcia naukowego	6
3. Pozostałe osiągnięcia naukowo - badawcze	29
4. Pozostałe informacje (działalność dydaktyczna, organizacyjna i inne)	39

1. Imię i Nazwisko: Krystyna Laszki – Szcząchor

1.1. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe** (z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej).

- 1974 – dyplom magistra inżyniera na Wydziale Elektrycznym Politechniki Wrocławskiej – specjalność automatyka;
- 2005 – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych (Wydział Lekarski, Akademia Medyczna, Wrocław) – rozprawa doktorska pt. „Ocena zachowania się czasu aktywacji komór w blokach odnóg pęczka Hisa”. Promotor: prof. dr hab. nauk med. Józef Jagielski

1.2 **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

- 1974 – 1975 Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Techniki Komputerowej MERA-ELWRO we Wrocławiu – asystent;
- 1975 – 1977 Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Zastosowań Techniki Komputerowej ZETO we Wrocławiu – projektant systemów (oddelegowanie do pracy w Akademii Medycznej);
- 1977 – 2000 Akademia Medyczna we Wrocławiu – starszy specjalista komputerowych systemów medycznych;
- 2000 – 2005 Akademia Medyczna we Wrocławiu – starszy wykładowca;
- 2005 – do chwili obecnej Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu – adiunkt

Przebieg pracy zawodowej

W latach 1969–1974 studiowałam na Politechnice Wrocławskiej na Wydziale Elektrycznym, specjalizując się w zakresie automatyki. Pracę magisterską obroniłam w Instytucie Cybernetyki Technicznej. W czasie moich studiów na Politechnice Wrocławskiej nie istniała jeszcze specjalność „informatyka”. Dziedzina ta dopiero zaczęła się rozwijać w Polsce. To właśnie Instytut Cybernetyki Technicznej na specjalności automatyka rozpoczął pierwsze nauczanie tworzenia i programowania systemów informatycznych (w tym także medycznych). Dopiero kolejne lata zaowocowały powstawaniem takich specjalności, jak inżynieria biomedyczna, biotechnologia, czy informatyka medyczna.

Po ukończeniu studiów podjęłam pracę w Ośrodku Badawczo-Rozwojowym Maszyn Cyfrowych „MERA-ELWRO” na stanowisku stażysty, a następnie asystenta. Już wtedy wykorzystywałam i uzupełniałam swoje umiejętności z zakresu informatyki i medycyny, przydatne w projektowaniu oprogramowania dla celów medycznych, które wykorzystywano do prac naukowych w Katedrze Patofizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu.

W 1977 roku zostałam na stałe zatrudniona w ww. Katedrze. Od początku prowadziłam badania z zakresu tworzenia systemów do rejestracji i analizy sygnałów elektrofizjologicznych; jeden z nich uzyskał świadectwo racjonalizatorskie. Następnie w ww. Katedrze uczestniczyłam w pionierskich w Polsce pracach badawczych dotyczących mapowania potencjałów serca z powierzchni klatki piersiowej (ang. Body Surface Potential Mapping).

W 2005 roku uzyskałam stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna - patofizjologia. Aktualnie jestem zatrudniona na etacie adiunkta w Zakładzie Elektrokardiologii i Prewencji Chorób Sercowo-Naczyniowych Patofizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Do 2012 roku pełniłam funkcję koordynatora przedmiotu biostatystyka medyczna na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym. Funkcję adiunkta dydaktycznego pełnię do chwili obecnej.

Od roku 1987 prowadziłam zajęcia początkowo z zakresu informatyki (później informatyki medycznej), statystyki (później biostatystyki) i patofizjologii, a następnie z technologii informacyjnych dla studentów Wydziału Lekarskiego i Lekarsko-Stomatologicznego. Prowadziłam również dodatkowo zajęcia z informatyki w obsłudze medycznej na podyplomowych menadżerskich studiach polsko-francuskich.

Tworzę autorskie programy zajęć dla studentów w zakresie prowadzonych przeze mnie zajęć dydaktycznych. Stale je aktualizuję, wprowadzając informacje o nowych technikach informacyjnych i ich zastosowaniu w medycynie.

Brałam czynny udział w wielu konferencjach medycznych i interdyscyplinarnych. Byłam współorganizatorką The 36th International Congress of Electrocardiology&50th International Symposium on Vectocardiography, Wrocław, 2009 rok.

Za osiągnięcia naukowe otrzymałam zespołową nagrodę Ministra Zdrowia (2011 r.), a także trzy nagrody Rektora (2007, 2012, 2014). Zostałam również odznaczona Srebrnym Krzyżem Zasługi 2008 i Medalem Komisji Edukacji Narodowej 2012.

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

Za najważniejsze osiągnięcie w mojej dotychczasowej pracy naukowo-badawczej uznałam cykl sześciu publikacji powiązanych tematycznie pod wspólnym tytułem: „**Zaburzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca u dzieci z przewlekłą chorobą nerek**”.

Powyższy cykl publikacji stanowi podstawę do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie medycyna.

Sumaryczna wartość bibliometryczna cyklu wynosi: Impact Factor (IF): **9.240**, **142 pkt MNiSW/KBN**.

W omawianym cyklu jestem pierwszym autorem w 4 publikacjach i drugim autorem w pozostałych 2 publikacjach.

a) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)
(załącznik 5 – analiza bibliometryczna)

- 1. Krystyna Laszki-Szcząchor, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Lesław Rusiecki, Anna Janocha, Małgorzata Sobieszcząńska.:** Heart ventricular activation in VAT difference maps from children with chronic kidney disease *Pediatr.Nephrol.* 2012 Vol.27 no.2; s.251-259 (*praca oryginalna*)

IF: 2.939

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Mój wkład: projektowanie badań, wiodący udział w ich przygotowaniu, utworzenie programu do wyświetlania map, odczyt, analiza, opracowanie i ocena wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu; wkład 80%.

- 2. Krystyna Laszki-Szcząchor, Danuta Zwolińska, Małgorzata Sobieszcząńska, Irena Makulska, Dorota Polak-Jonkisz.:** Dynamics of changes in heart conduction system in dialyzed young adults after kidney transplantation - pilot

study. Transplant.Proc. 2014 Vol.46 no.8; s.2708-2713 11th Congress of the Polish Transplantation Society. Bydgoszcz (Poland), 28-30 November 2013
(praca oryginalna)

IF: 0.982

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Mój wkład: projektowanie badań, wiodący udział w ich przygotowaniu, odczyt, analiza, opracowanie i ocena wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu; wkład 80%.

- 3. Krystyna Laszki-Szczachor** , Dorota Polak-Jonkisz , Danuta Zwolińska, Ewa Salomon, Henryk Filipowski, Małgorzata Sobieszcząńska.: Maps of ventricular activation time (VAT) differences in children on peritoneal dialysis - a pilot study. Perit Dial Int. 2015 Vol.35 no.2; s.140-146 (praca oryginalna)

IF: 1.527

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Mój wkład: projektowanie badań, wiodący udział w ich przygotowaniu, zbieranie danych klinicznych, odczyt, analiza, opracowanie i ocena wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu; wkład 80%.

- 4. Krystyna Laszki-Szczachor**, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Irena Makulska, Leopold Rehan, Małgorzata Sobieszcząńska.: Effects of hemodialysis on ventricular activation time in children with end-stage renal disease Hemodial. Int. 2015 Vol.19 no.1; s.115-123 (praca oryginalna)

IF: 1.240

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Mój wkład: przygotowanie projektu badań, wiodący udział w ich przygotowaniu, zgromadzenia materiału, odczyt, analiza, opracowanie i ocena wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu; wkład 80%

- 5. Dorota Polak-Jonkisz, Krystyna Laszki-Szczachor**, Leszek Purzyc, Danuta Zwolińska, Kinga Musiał, Witold Pilecki, Lesław Rusiecki, Anna Janocha, Dariusz Kałka, Małgorzata Sobieszcząńska.: Usefulness of body surface

potential mapping for early identification of the intraventricular conduction disorders in young patients with chronic kidney disease J.Electrocardiol. 2009 Vol.42 no.2; s.165-171 (*praca oryginalna*)

IF: 1.077

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Mój wkład: współtworzenie projektu badań, odczyt, analiza, opracowanie i ocena wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu; wkład 65%.

6. Dorota Polak-Jonkisz, **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Małgorzata Sobieszczkańska, Irena Makulska, Witold Pilecki, Lesław Rusiecki, Danuta Zwolińska.: Effect of kidney transplantation on heart conduction disturbances in children treated with chronic hemodialysis - a pilot study *Pediatr.Transplant.* 2011 Vol.15 no.8; s.835-843 (*praca oryginalna*)

IF: 1.475

Pkt. MNiSW/KBN: 27.000

Mój wkład: przygotowanie projektu badań, zgromadzenia materiału, odczyt, analiza, opracowanie i ocena wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu; wkład 75%

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

Głównym celem badań opisanych w prezentowanym cyklu publikacji było opracowanie, z użyciem powierzchniowego mapowania potencjałów serca, nieinwazyjnej metody wczesnej diagnostyki zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.

Na hemodynamikę układu krążenia dwukierunkowo wpływa sieć wzajemnych zależności pomiędzy sercem i nerkami. Stwierdzono, że niewydolność jednego z tych narządów implikuje zaburzenia czynności drugiego. Przewlekła choroba nerek jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Zmiany strukturalne i czynnościowe serca nasilają się wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej i osiągają apogeum u chorych leczonych nerkozastępczo.

Wzrost zapadalności na schorzenia układu sercowo-naczyniowego u dzieci należy wiązać nie tylko z mnogością czynników przyczyniających się do uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu PChN, ale również ze szczególną podatnością na wszelkie zmiany rozwijającego się organizmu. Niekorzystne rokowniczo czynniki dla układu sercowo-naczyniowego w przebiegu PChN możemy podzielić na pięć grup: hemodynamiczne, humoralne, metaboliczne i toksyczne oraz związane z chorobą naczyń.

Przewlekła niewydolność nerek (PChN) i towarzysząca jej retencja sodu i wody przyczynia się do dekompensacji funkcji mięśnia sercowego. Z kolei niewydolność serca powoduje wystąpienie zaburzeń pracy nerek. W pracach z ostatnich lat badacze podkreślają duże znaczenie wczesnego wykrywania nieprawidłowości w funkcjonowaniu obu powyższych narządów.

U dzieci z PChN występują powikłania sercowo-naczyniowe o złożonej patogenezie, wśród których zmiany w śródkomorowym układzie przewodzącym serca mogą prowadzić do zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego, stąd tak istotne jest wczesne rozpoznanie występowania zaburzeń w rozprzestrzenianiu się pobudzenia w sercu tych chorych. Bardzo przydatna do tego celu okazała się multielektrodowa metoda oceny rozkładu potencjałów elektrycznych z powierzchni klatki piersiowej, czyli BSPM (*Body Surface Potential Mapping*).

Podjęcie tak istotnego tematu możliwe było dzięki ścisłej współpracy Katedry Patofizjologii z Kliniką Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Wszyscy badani pacjenci mieli wykonywane rutynowe badania krwi z uwzględnieniem stężenia nienaruszonej cząsteczki parathormonu w surowicy krwi, oraz stężenie w surowicy krwi – mocznika, kreatyniny, wapnia, i fosforu. Ponadto wszystkim oznaczano klirens kreatyniny endogennej i hematokryt krwi. W pracowniach elektrokardiograficznych u każdego badanego dziecka z PChN wykonywano klasyczne (12-odprowadzeniowe) badanie EKG oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi i badanie USG serca.

Rejestracje wieloelektrodowego mappingu powierzchniowego serca (BSPM) u dzieci z PChN przeprowadzone zostały w Zakładzie Elektrokardiologii i Prewencji

Chorób Sercowo-Naczyniowych Katedry Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

BSPM jest nieinwazyjną metodą pozwalającą na określenie wczesnych zmian zachodzących w sercu, która przewyższa klasyczne EKG, uwzględniając selektywną ocenę poszczególnych obszarów serca na podstawie obrazowania zmian pola kardioelektrycznego. Do rejestracji multielektrodowych zapisów pola elektrycznego serca użyto aparatu japońskiej firmy Fukuda Denshi systemu HPM 7100 (jedynego w Polsce), który pozwala na synchroniczną i jednoczasową rejestrację elektrokardiogramów z 87 elektrod rozmieszczonych na powierzchni klatki piersiowej. Elektrody umieszczone są na 13 samoprzylepnych taśmach, z których 11 zawiera po 7 elektrod, a 2 pozostałe – umieszczane w liniach pachowych – po 5 elektrod. Na podstawie 87 zarejestrowanych zapisów komputerowo zostały utworzone barwne mapy poszczególnych pacjentów.

Na podstawie rejestracji sygnałów EKG metodą BSPM u każdego pacjenta można uzyskać trzy rodzaje map – izopotencjalne, izointegralne i izochron. Mapy izopotencjalne obrazują rozkład potencjałów elektrycznych serca na powierzchni klatki piersiowej. Mapy izointegralne pokazują wypadkowy charakter zmian potencjału w przedziale czasowym w postaci pola powierzchni pod krzywą EKG. Mapy izochron odzwierciedlają na powierzchni ciała rozprzestrzenianie się w czasie czoła fali pobudzenia w obrębie serca.

Z dotychczasowych obserwacji wielośrodkowych wynika, że BSPM znacznie przewyższa czułością klasyczne badanie elektrokardiograficzne i że znacznie większą czułością rejestruje zaburzenia układu bodźco-przewodzącego. Przydatność w badaniach klinicznych tej metody, w tym mapy izochron, w obrazowaniu zmian w sercu, wykazano zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u chorych dorosłych.

Mapy izochron, nazywane także mapami VAT (*Ventricular Activation Time*), tworzone są na bazie odczytów czasu istotnego pobudzenia komórek z poszczególnych 87 elektrod rozmieszczonych na powierzchni ciała pacjenta. Mapy VAT okazały się najbardziej precyzyjnym narzędziem do oceny wczesnych nieprawidłowości zachodzących w układzie śródkomorowym serca. Na ich podstawie można określić

miejsce, gdzie przechodzi czoło fali pobudzenia i z jaką prędkością się przemieszcza. W literaturze światowej najmniej opracowań dotyczy właśnie map VAT, stąd moje zainteresowania naukowe skierowałam właśnie na tę tematykę.

Możliwość prowadzenia precyzyjnego monitorowania przebiegu rozchodzenia się fali depolaryzacji w obrębie śródkomorowego układu przewodzącego jest szczególnie istotna u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN), u których znacznie zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia patologii jednocześnie w sercu i nerkach.

Zaobserwowane zmiany w układzie bodźco-przewodzącym serca u dzieci z PChN należy powiązać z dużą liczbą czynników sprzyjających uszkodzeniu mięśnia sercowego w przebiegu tej choroby, a także ze szczególną podatnością młodego rozwijającego się organizmu na rozchwianie procesów fizjologicznych.

Należy podkreślić, że wykryte w mapach BSPM zmiany toru przewodzenia pozwalają na bardzo wczesne zdiagnozowanie zaburzeń pracy serca, które okazują się istotne w leczeniu dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Klasyczne badanie EKG ich nie wykrywa, ponieważ zachodzą w obszarach nieobjętych zakresem 12 klasycznych elektrod. Można je zaobserwować dopiero w układach wieloelektrodowych. Wspomnianych zmian nie obserwuje się również w badaniu USG, ponieważ nie pokazuje ono zmian elektrycznych zachodzących w sercu.

W toku analizy map VAT pochodzących z rejestracji BSPM obserwowano potwierdzenie znanego faktu, że u dzieci zdrowych impuls elektryczny rozprzestrzenia się do komór serca poprzez węzeł przedsionkowo-komorowy, pęczek przedsionkowo-komorowy (pęczek Hisa), jego prawą i lewą odnogę, wiązki i włókna Purkiniego.

Zaburzenie rozprzestrzeniania się pobudzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca to najczęściej przerwanie, bądź zablokowanie przewodzenia w jednej z odnóg pęczka Hisa. Obserwuje się wówczas opóźnienie depolaryzacji odpowiedniej komory serca oraz powstanie asynchronii hemodynamicznej. W badanej populacji pacjentów w różnym stadium PChN

stwierdziłmy zwolnienie, bądź przerwanie przewodzenia w lewej odnodze pęczka Hisa, co prowadzi do późniejszej depolaryzacji lewej komory serca.

W 2010 roku rozpoczęłam również prace nad tworzeniem i analizowaniem map istotnych statystycznie różnic występujących u dwóch różnych grup badanych oraz nad tzw. mapami pasmowymi. Powyższe mapy pozwalają na prostą wizualizację zaburzeń przebiegów izolacji, łączących punkty o tej samej wartości VAT serca, występujących w poszczególnych grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną i między grupami chorych.

W badaniach przedstawionych w cyklu 6 publikacji dążyłam do uzyskania odpowiedzi na następujące pytania:

1. W jakim stopniu przewlekła choroba nerek (PChN) wpływa na obraz rozprzestrzeniania się pobudzenia w śródkomorowym układzie przewodzącym serca ?
2. W których obszarach komór serca są zlokalizowane zmiany?
3. Czy stadium PChN i metoda jej leczenia ma wpływ na charakter zmian w sercu?
4. Jaki jest wpływ zabiegu hemodializy na obraz rozprzestrzeniania się pobudzenia ?
5. Czy przeszczep nerki i okres rekonwalescencji wpływają na usprawnienie przebiegu pobudzenia w układzie bodźco-przewodzącym w sercu?

Wyniki badań przedstawione w poszczególnych publikacjach cyklu:

1. Krystyna Laszki-Szczańchor, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Lesław Rusiecki, Anna Janocha, Małgorzata Sobieszkańska.: Heart ventricular activation in VAT difference maps from children with chronic kidney disease *Pediatr.Nephrol.* 2012 Vol.27 no.2; s.251-259.

W pracy przedstawiono wyniki badań, które objęły grupę dzieci z PChN leczonych zachowawczo i grupę dzieci zdrowych z prawidłowymi zapisami EKG

i normalnym ciśnieniem tętniczym. Przeprowadzone rejestracje BSPM umożliwiły utworzenie najpierw map czasu pobudzenia komórek VAT (*Ventricular Activation Time*) a następnie, na ich podstawie, map statystycznie istotnych różnic występujących pomiędzy dwiema badanymi grupami dzieci.

Analizując mapy VAT grupy kontrolnej dzieci zdrowych, zaobserwowano, że najkrótszy czas mierzalny VAT rejestrowany jest w górnej i środkowej przedniej części klatki piersiowej w obszarze linii pośrodkowej przedniej i liniach sąsiadujących D (przymostkowej prawej) oraz F (przymostkowej lewej) i G (śródojczykowej lewej), a także w górnej lewej części pleców (w linii pachowej lewej tylnej i łopatkowej lewej). Następnie izolinie do 30. ms dość równomiernie układają się po lewej i prawej stronie klatki piersiowej kierując się jednocześnie ku dołowi. Część izochron przechodzi na plecy i obejmuje górny lewy obszar klatki.

Poniżej tego zakresu położony jest pas interwału do 40. ms. W następnym przedziale czasowym izolinie obejmują już dolne części prawej przedniej strony klatki piersiowej, oraz znaczną część pleców sięgając aż po linię łopatkową lewą tylną. W czasie do 60. ms faza rozprzestrzeniania się pobudzenia sięga do linii środkowej pachowej prawej, obejmując obszary dolnej prawej przedniej części klatki piersiowej, a na plecach – od linii łopatkowej lewej tylnej również do linii środkowej pachowej prawej. Graficzne odzwierciedlenie toru przejścia pobudzenia zamyka się w górnej lewej części pleców przechodząc na prawą górną przednią część klatki piersiowej.

Inny obraz rozkładu izochron został zaobserwowany na mapach VAT uzyskanych z rejestracji dzieci z PChN leczonych zachowawczo, które stanowiły drugą grupę badawczą. Najwcześniej rejestrowane wartości VAT, odwzorowujące początek rozprzestrzeniania się pobudzenia w układzie śródkomorowym, pojawiają się w linii pośrodkowej mostkowej przedniej. Obszar ich występowania dochodzi do linii przymostkowych prawej i lewej. Do 40. ms izolinie kierują się w dół przedniej części klatki piersiowej. Dopiero w następnej kolejności po stronie lewej przechodzą przez dolną lewą przednią część klatki piersiowej do linii pachowej lewej, po stronie prawej – do linii śródojczykowej prawej.

Kolejne izochrony kierują się w górę do środkowej części pleców, a z prawej strony osiągają prawą przednią linię pachową. W tym obszarze obserwuje się opóźnienia rejestrowanych czasów pobudzenia rozmieszczonych w obrębie górnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa. W końcowej fazie izoliny osiągają górną część pleców oraz prawą górną przednią część klatki piersiowej, gdzie następuje zakończenie procesu depolaryzacji.

Rozkład izochron na uśrednionej mapie badanej grupy jest zbliżony z mapą wzorcową dla wczesnego bloku górnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa. Zmiany zablokowania górnej wiązki zaobserwowane na mapach izochron nie zostały uwidocznione w klasycznym elektrokardiogramie, ponieważ występują poza zasięgiem pomiarowym 12-elektrodowego zapisu.

W celu bardziej czytelniejszego zobrazowania występujących zmian w procesie rozprzestrzeniania się pobudzenia w obydwu grupach badanych pacjentów: z PChN leczonych zachowawczo oraz grupie kontrolnej dzieci zdrowych, zostały utworzone mapy izochron pokazujące obszary występowania różnic między uśrednionymi mapami izochron dla tych grup.

Wartości w poszczególnych punktach pomiarowych otrzymano przez wyliczenie różnic średnich wartości czasów istotnego pobudzenia komórek dla dwóch porównywanych grup, z uwzględnieniem przedziału ufności na poziomie istotności $\alpha=0,05$. Oznacza to, że jeżeli wyznaczona różnica mieści się w przedziale ufności, to nie jest ona istotnie statystycznie (różna od zera) i na mapie przyjmuje wartość 0. Pozostałe wartości różnic, które mogą być dodatnie lub ujemne, różnią się istotnie statystycznie od zera. Różnice o wartości dodatniej świadczą o opóźnieniu dojścia sygnału elektrycznego pobudzenia do mierzonych punktów w odniesieniu do analogicznych punktów w grupie referencyjnej.

W przypadku bloku górnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa i grupy kontrolnej część toru przejścia pobudzenia do rozwidlenia pęczka Hisa jest taka sama, stąd brak istotnych różnic na mapach obejmujący rozległy obszar całej dolnej, środkowej przedniej i tylnej części klatki piersiowej.

Czas istotnego pobudzenia komórek, mierzony w górnych obszarach od linii śródbojczykowej prawej przez linię pachową lewą do linii łopatkowej prawej, jest dłuższy, niż czas istotnego pobudzenia komórek w tym obszarze dla grupy kontrolnej. Izolinie o wartościach od 10. ms do 50. ms kierują się w górę do środkowej części płuców. Największe wartości VAT do 60. ms umiejscowione są na elektrodach j7 i k7 na lewej części płuców.

Nowością w moich badaniach było utworzenie po raz pierwszy map statystycznie istotnych różnic z uwzględnieniem przedziału ufności dla grup badanych dzieci. Osiągnięte efekty umożliwiają lekarzowi prowadzącemu na bardzo szybki i prosty wizualny sposób oceny czy, i w której części śródkomorowego układu bodźco-przewodzącego serca nastąpiło zablokowanie w torze rozprzestrzeniania się pobudzenia.

2. Krystyna Laszki-Szczańchor, Danuta Zwolińska, Małgorzata Sobieszczańska, Irena Makulska, Dorota Polak-Jonkisz.: Dynamics of changes in heart conduction system in dialyzed young adults after kidney transplantation - pilot study *Transplant.Proc.* 2014 Vol.46 no.8; s.2708-2713

Celem tej pracy było określenie dynamiki zmian w układzie bodźco-przewodzącym serca u hemodializowanych młodych pacjentów po przeszczepie nerki w długofalowej obserwacji w oparciu o mapping potencjałów serca z powierzchni ciała (BSPM). Zabieg przeszczepienia nerki jest najlepszą formą leczenia nerkozastępczego, gdyż pozwala na normalizację większości zaburzeń, do których doszło w trakcie trwania PChN. Szybkie wykonanie zabiegu ma szczególne znaczenie u dzieci, gdyż tylko wtedy mają one szansę na poprawę rozwoju psycho-fizycznego.

Obserwacją objęto 5 młodocianych dorosłych, uprzednio przewlekle dializowanych. U pacjentów tych dokonano oceny układu bodźco-przewodzącego serca metodą BSPM podczas dializoterapii i po transplantacji nerek (TX). Badania te wykonano 4-krotnie: 2 razy przed przeszczepem nerki i 2 razy po transplantacji

nerki. Grupę kontrolną stanowili zdrowi w odpowiednim wieku i płci w liczbie 30 osób. Dla każdego badanego na podstawie otrzymanego zapisu BSPM utworzono mapę izochron.

Na podstawie analizy uzyskanych map grupy kontrolnej stwierdzono, że czoło fali pobudzenia pojawia się około 13. ms w obszarze dolnej lewej powierzchni przegrody międzykomorowej i równocześnie w części wolnej ściany lewej komory. W interwale do 50. ms izochrony przemieszczają się w kierunku dolnej przedniej części klatki piersiowej oraz w stronę lewej części pleców. W tym czasie wprowadzane są w stan czynny podwiersdziowe obszary wolnych ścian komory lewej i prawej oraz następuje aktywacja mięśnia roboczego od strony odnóg pęczka Hisa. Końcowa faza repolaryzacji widoczna jest na mapie VAT w czasie do 62. ms w górnym obszarze pleców oraz górnej prawej przedniej części klatki piersiowej, odzwierciedlając elektryczny stan czynny w obrębie podstawy komór serca i jego przegrody.

Grupę badawczą stanowili pacjenci (5 osób) przed przeszczepem, którzy byli poddawani dializoterapii. Z utworzonych map wynikało, że występujące w tej grupie badawczej zmiany mają podobny charakter – zależny głównie od tego, jak długo chorzy byli poddawani zabiegowi hemodializy.

Najpierw analizowano mapy obrazujące rozkład izochron w badaniu wykonanym w okresie pół roku od momentu rozpoczęcia procesu dializowania pacjenta. Początek pobudzenia następuje w podobnym czasie (14. ms) i miejscu, jak u osób zdrowych, dopiero po dojściu do obszaru górnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa wartości VAT zaczynają wzrastać, co wskazuje na blokadę tej części drogi przejścia, powodującej narastające opóźnienia w rozprzestrzenianiu się pobudzenia. Oprócz tych zmian linie izochron charakteryzują się większą dynamiką opadania. W lewej części klatki piersiowej pojawiają się izochrony o czasie około 50. ms, a finalna faza depolaryzacji osiąga czas około 80. ms – charakterystyczny dla niepełnego bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Tor i czas pobudzenia prawej komory jest prawidłowy.

W następnej kolejności analizie zostały poddane mapy obrazujące rozkład izochron w badaniu tych samych pacjentów, które zostało wykonane 1,5 roku od chwili rozpoczęcia dializoterapii pacjenta. Początek pobudzenia zachodzi około 17. ms. Izochrony o tej wartości widoczne są dopiero w dolnej przedniej części klatki piersiowej, co oznacza, że izolinie początkowej fazy pobudzenia zostały przysłonięte przez izolinie końcowej fazy pobudzenia zamykającej się w górnej przedniej części klatki piersiowej.

Podobnie jak poprzednio prawa komora pobudzana jest w czasie prawidłowym, natomiast nad lewą odnogą pęczka Hisa kumulują się coraz liczniejsze izolinie o wydłużonych czasach (ok. 80 ms), co daje obraz zablokowania rozchodzenia się pobudzenia w tym obszarze. Wartości VAT w środkowej i prawej części pleców, a także w górnej przedniej części klatki piersiowej przekraczają nawet wartości ok. 100 ms, ponieważ w tym obszarze nie występują już załamki R, a jedynie zespoły QS o wydłużonym czasie. W znacznym stopniu narasta dynamika opadania linii, które wyraźnie się pionizują, coraz bardziej odchodząc od rozkładu charakterystycznego dla osoby bez zaburzeń przewodzenia.

W kolejnej fazie badań analizie poddano mapy VAT obrazujące rozkład izochron otrzymany w wyniku badania przeprowadzonego (u tych samych 5 pacjentów) w okresie roku od przeprowadzenia zabiegu TX. Izolinie w obszarze środkowej i prawej przedniej części klatki piersiowej mają przebieg podobny do zamieszczonego na mapie wykonanej przed przeszczepem, co świadczy o tym, że fala pobudzenia od początku rozprzestrzenia się prawidłowo w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym.

Linie nad komorą prawą też nie wykazują opóźnień. Zmniejszają się wartości izochron nad komorą lewą do około 40–50 ms, a ich dynamika przebiegu przyjmuje kierunek bardziej poziomy – podobny do rozkładu izolinii na mapie grupy kontrolnej. W końcowej fazie rozprzestrzeniania się pobudzenia występują wydłużone czasy do ok. 90 ms, co świadczy o nadal utrzymującym się problemie na jego drodze przejścia.

Ostatnia faza analiz map obejmuje rejestracje wykonane w dwa lata po przeszczepie nerki. Obserwowany na mapach rozkład izochron w znacznym stopniu wykazuje podobny charakter zmian, jak występujący na mapach wykonanych w rok po zabiegu przeszczepu. Dynamika zmian jest już coraz bardziej pozioma, co zbliża układ izochron do obrazu obserwowanego w grupie kontrolnej. Zauważalne są dalsze obniżenia wartości VAT w obszarze nad lewą komorą. Końcowe wartości VAT są niższe, ale nadal wskazują na problemy występujące na drodze fali przewodzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca w obrębie lewej odnogi pęczka Hisa.

Należy podkreślić, że większość zaobserwowanych zmian rejestrowana jest poza obszarem objętym zapisem klasycznego EKG i zmiany te widoczne są już we wczesnej fazie wystąpienia zaburzeń przewodzenia.

Podczas opisywanych badań stwierdzono, że BSPM pozwala na wczesne wykrycie zmian w układzie bodźco-przewodzącym serca, które u chorych dializowanych występują w postaci bloku przedniej wiązki (LAFB) i lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB). Czas dializoterapii przed TX determinuje rozległość tych zmian, a pomyślny zabieg przeszczepienia nerki ma korzystny wpływ na regresję zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego.

3. Krystyna Laszki-Szczachor , Dorota Polak-Jonkisz , Danuta Zwolińska , Ewa Salomon, Henryk Filipowski, Małgorzata Sobieszcańska.: Maps of ventricular activation time (VAT) differences in children on peritoneal dialysis - a pilot study. Perit Dial Int. 2015 Vol.35 no.2; s.140-146

W prezentowanej pracy celem było określenie zmian występujących w obrębie układu bodźco-przewodzącego serca zobrazowanych za pomocą map różnic wartości VAT u dzieci leczonych dializą otrzewnową.

W grupie dzieci zdrowych (grupa kontrolna) rozkład izochron na mapach nie różnił się znacząco od tego na mapach przedstawianych w poprzednich publikacjach.

Natomiast u pacjentów leczonych dializą otrzewnową występuje częściowo odmienny, w porównaniu do grupy kontrolnej, rozkład izolinii na mapach VAT. Jest on zgodny z wzorcem mapy bloku przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (LAFB).

W przeprowadzonej analizie mapy statystycznie istotnych różnic (z uwzględnieniem przedziału ufności) – obliczonych z wartości VAT w poszczególnych punktach pomiarowych występujących na uśrednionych mapach izochron dla obydwu badanych grup – stwierdzono, że w obszarze całej dolnej przedniej części klatki piersiowej, od linii pachowej prawej aż do linii pachowej lewej, wartości czasu istotnego pobudzenia komórek, rejestrowane dla pacjentów leczonych dializą otrzewnową, nie różnią się istotnie od wartości pomiarowych dla grupy kontrolnej.

Różnice VAT między badanymi grupami występują dopiero w obrębie górnej prawej przedniej części klatki piersiowej oraz lewej przedniej i obejmują prawie całe plecy. Pokazują one narastające opóźnienie rozprzestrzeniania się pobudzenia w obrębie przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa. Część opóźnionego pobudzenia przechodzi również na górną przednią część klatki piersiowej.

Na podstawie map istotnych różnic u dzieci leczonych dializą otrzewnową rozpoznane zostało wczesne stadium tworzącego się bloku przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa. W procesie rozpoznawczym można to ocenić na podstawie rozkładów izolinii na mapach lub na podstawie wyliczonych wartości liczbowych.

4. Krystyna Laszki-Szcząchor, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Irena Makulska, Leopold Rehan, Małgorzata Sobieszkańska.: Effects of hemodialysis on ventricular activation time in children with end-stage renal disease Hemodial.Int. 2015 Vol.19 no.1; s.115-123.

Ostatnio publikowane badania u dzieci dializowanych pokazują, że funkcja skurczowa lewej komory serca pozostaje w granicach normy tylko wtedy, gdy nie towarzyszy jej nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość lub niewydolność serca.

Istotnym czynnikiem sprawczym zarówno w odniesieniu do zmian mikroarchitektoniki struktur serca, jak i zaburzeń przewodnictwa impulsów elektrycznych jest wtórna nadczynność przytarczyc jako nieodłączny element „przesunięć” biochemicznych towarzyszący przewlekłej chorobie nerek.

Parathormon, uznany za podstawową toksynę mocznicową, nie tylko upośledza procesy energetyczne w kardiomiocytach, ale i pośrednio wpływa na zjawiska bioelektryczne w sercu poprzez wewnątrzkomórkowy wzrost jonów wapnia. Zaobserwowano, że po paratyreoidektomii poprawie ulega funkcja skurczowa lewej komory serca, wyrażona jako frakcja wyrzutowa (FS%).

Zaburzenia w układzie bodźco-przewodzącym „serca mocznicowego”, prowadzą w efekcie do opóźnienia depolaryzacji odpowiedniej komory serca i destabilizacji synchronii hemodynamicznej.

Celem badania była analiza możliwości wykrycia wczesnych zmian w obrębie układu bodźco-przewodzącego serca zobrazowanych na mapach VAT u dzieci z PChN po pojedynczej sesji hemodializy.

W grupie dzieci hemodializowanych wykonano badania BSPM przed planową środkową sesją hemodializy (grupa B) i tuż po niej. Na podstawie analizy uzyskanych map po zabiegu hemodializy, pacjenci zostali podzieleni na dwie podgrupy - dializowani krócej niż 12 miesięcy (podgrupa A1) i dializowani dłużej niż 12 miesięcy (podgrupa A2).

W badanej grupie dzieci przed zabiegiem hemodializy w układzie bodźco-przewodzącym serca sygnał elektryczny pobudzenia rejestrowany jest po ok. 10 ms w linii mostkowej środkowej przedniej. Potem izochrony kierują się głównie ku dołowi aż do 40. ms. Przekraczają obie linie przymostkowe przednie i osiągają obszar poniżej górnej połowy przedniej części klatki piersiowej.

W kolejnym interwale czasu (do 60. ms) obserwuje się kierunek rozkładu izochron zdążający do środka prawej przedniej części klatki piersiowej (A2, A3), a po lewej stronie przez dolny odcinek linii pachowej lewej na dolną część pleców. W końcowej fazie izolinie przechodzą przez plecy (M6, M7) i dochodzą do górnej przedniej części klatki piersiowej. W przebiegach elektrokardiograficznych BSPM

rejestrowanych w tych polach nie występują już załamki R. Rozkład izochron na mapie wskazuje na zablokowanie toru pobudzenia w lewej odnodze pęczka Hisa.

Od momentu rozpoczęcia od prawej strony przegrody międzykomorowej pobudzenie prawidłowo przechodzi przez całą prawą komorę, natomiast po lewej stronie dochodzi do opóźnienia wynikającego z częściowego zablokowania lewej odnogi pęczka Hisa. W fazie końcowej fala kieruje się przez górne części lewej komory w kierunku podstawy serca.

Na mapie prezentującej obraz izochron przed zabiegiem hemodializy ich kształt jest bardzo nierównomierny i jakby „poszarpany” (czasami występuje gwałtowne nachodzenie izochron o dłuższym VAT na obszar interwału niższego), co świadczy o występujących dużych problemach w rozprzestrzenianiu się pobudzenia w układzie bodźco-przewodzącym serca. Występują także opóźnienia czasu aktywacji komór rozpoczynające się w obszarze lewej odnogi pęczka Hisa, co świadczy o jej zablokowaniu (fala pobudzenia szuka innej drogi przejścia).

Analiza danych z badania BSPM po sesji hemodializy, w grupie pacjentów hemodializowanych <12 miesięcy (podgrupa A1), przedstawia tor fali pobudzenia, jak u osoby osoby zdrowej, w linii środkowej mostkowej przedniej (11–20 ms) i obejmuje obszar do linii przymostkowej prawej przedniej (D4, F5). Następnie izochrony (do 40. ms) kierują się w dół i nieco w lewo, osiągając po lewej stronie przedniej części klatki piersiowej linię przymostkową lewą przednią tworząc jakby „otoczkę” poprzedniego obszaru.

Kolejne interwały VAT (do 60. ms) zdążają do linii pachowej prawej przedniej obejmując całą dolną przednią część klatki piersiowej po stronie lewej, a potem jej tylną dolną część, co obrazuje utrudnienia w rozchodzeniu się pobudzenia nad lewą górną wiązką lewej odnogi pęczka Hisa. Fala pobudzenia kieruje się w dół, obchodząc zablokowaną część układu. Izolinie rozchodzą się bardziej pionowo w porównaniu z przebiegiem linii na uśrednionej mapie grupy kontrolnej.

Najdłuższe czasy obejmują górną część pleców od linii łopatkowej prawej i przód klatki piersiowej do linii śródbojczykowej prawej. Czas aktywacji komór jest nieznacznie wydłużony, co jest charakterystyczne przy zablokowaniu toru w obrębie

przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa lub bardzo wczesnego stadium niepełnego bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

W grupie pacjentów dializowanych >12 miesięcy (podgrupa A2) po przeprowadzeniu zabiegu hemodializy mapy izochron stabilizują się, a wartości VAT też ulegają zmniejszeniu, choć w mniejszym stopniu. Większe wartości izochron występują już w górnej części klatki piersiowej w linii środkowo-obojęczykowej lewej i prawie poziomymi pasmami kierują się ku górnej części pleców, po czym przechodzą na górną prawą część klatki piersiowej w końcowej fazie depolaryzacji. Czas przejścia pobudzenia nadal zostaje wydłużony i wskazuje na utrwalone zablokowanie toru rozprzestrzeniania się pobudzenia zgodne ze wzorem mapy dla niepełnego bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

5. Dorota Polak-Jonkisz, **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Leszek Purzyc, Danuta Zwolińska, Kinga Musiał, Witold Pilecki, Lesław Rusiecki, Anna Janocha, Dariusz Kałka, Małgorzata Sobieszczańska.: Usefulness of body surface potential mapping for early identification of the intraventricular conduction disorders in young patients with chronic kidney disease J.Electrocardiol. 2009 Vol.42 no.2; s.165-171.

Badaniami objęto pacjentów z PChN, którzy zostali podzieleni na grupy: grupa I – pacjenci leczeni nerkozastępczo (podgrupa A – pacjenci hemodializowani; podgrupa B – pacjenci leczeni dializą otrzewnową). Grupa II – pacjenci leczeni zachowawczo. Grupę kontrolną III stanowiły osoby zdrowe.

Wszystkim pacjentom w wymienionych grupach wykonano rejestracje w multielektrodowym systemie BSPM. Odczyt występujących zmian analizowany był poprzez porównanie wartości w charakterystycznych punktach mapy z mapą wzorcową oraz dodatkowo poprzez ocenę wizualną przebiegu poszczególnych linii izointegrałów. Na mapach rejestrowanych pacjentów analizie poddano obszar zespołu QRS-T.

Analizując mapę izointegralną obszaru QRS-T w grupie kontrolnej dzieci zdrowych (III), obserwuje się maksimum dodatnich integralów w lewej dolnej przedniej części klatki piersiowej (elektroda G3). Wokół tego punktu dość równomiernie rozkładają się izolinie o coraz mniejszych wartościach dodatnich. Od linii łopatkowej lewej wartości integralów dodatnich powoli maleją, obejmując dolną lewą część pleców. Natomiast w prawej części mapy wartości linii izointegralnych maleją w obszarze dolnej przedniej części klatki piersiowej. Charakterystyczną formę izolinii dodatnich okalają symetrycznie rozchodzące się linie integralów ujemnych. Jest to obraz charakterystyczny dla wzorca mapy izointegralnej człowieka zdrowego, w sercu którego prawidłowo rozprzestrzenia się fala depolaryzacji.

Obraz mapy izointegralnej obszaru QRS-T dla dzieci z PChN w grupie II (leczonych zachowawczo) oraz w grupie IB (leczonych dializą otrzewnową) kształtuje się podobnie. Zmiany w rozkładzie linii integralów obserwuje się począwszy od linii pachowej środkowej lewej. W tym obszarze linie izointegralne o niskich wartościach dodatnich kierują się ku górnej lewej części pleców, a następnie opadają do linii łopatkowej prawej. Maksimum integralu nadal umiejscowione jest w lewej przedniej części klatki piersiowej, jednakże występuje tendencja do jego przesuwania się ku linii poprzecznej środkowej. Minima integralów dla obydwu grup położone są w linii pachowej prawej przedniej (gr. II) i w linii łopatkowej prawej (gr. IB).

U pacjentów w podgrupie IA, podobnie jak w grupach opisanych powyżej, występuje tendencja wznoszenia się maksimum integralu dodatniego w kierunku linii poprzecznej środkowej oraz przesunięcie izolinii o niskich wartościach integralów w kierunku linii łopatkowej prawej. Minimum, podobnie jak w grupie II, umiejscowione jest w górnej części linii pachowej prawej przedniej.

Natomiast obserwuje się znaczne zróżnicowanie rozkładu integralów w prawej przedniej części klatki piersiowej. Izolinie o wartościach dodatnich nie przechodzą już do linii środkowej pachowej prawej, jak to miało miejsce w wyżej opisywanych grupach, ale ich nagromadzenie stabilizuje się w linii pośrodkowej mostkowej. Prawie całą prawą przednią część klatki piersiowej pokrywają linie izointegralne

o wartościach ujemnych, które w okolicy linii pośrodkowej mostkowej wykazują tendencję silnie malejącą.

Wysokie stężenia wapnia wewnątrzerytrocytarnego skorelowane z obniżoną aktywnością PMCA (pompa wapniowa Ca^{2+} - Mg^{2+} - zależnej ATP-azy) u pacjentów hemodializowanych znajdują odbicie w zaburzeniach przewodnictwa w układzie bodźco-przewodzącym serca. We wszystkich badanych grupach pacjentów z PChN obraz mapy izointegralnej obszaru QRS-T jest charakterystyczny dla wczesnej fazy zaburzeń przewodzenia w obrębie lewej odnogi pęczka Hisa, przy braku zmian w klasycznym zapisie EKG.

6. Dorota Polak-Jonkisz, **Krystyna Laszki-Szcząchor**, Małgorzata Sobieszcańska, Irena Makulska, Witold Pilecki, Lesław Rusiecki, Danuta Zwolińska.: Effect of kidney transplantation on heart conduction disturbances in children treated with chronic hemodialysis - a pilot study. *Pediatr.Transplant.* 2011 Vol.15 no.8; s.835-843.

Celem tej pracy była ocena wpływu zabiegu transplantacji nerki na zaburzenia przewodzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca w oparciu o BSPM u pacjentów uprzednio hemodializowanych.

Badaniami objęto dzieci po transplantacji nerki leczonych uprzednio hemodializą (HD), u których badaniem BSPM stwierdzono zaburzenia przewodnictwa w układzie bodźco-przewodzącym serca w trakcie terapii nerko-zastępczej. Ze względu na czas trwania leczenia nerkozastępczego pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: grupa I – 3 dzieci leczonych HD przez okres do 12 miesięcy do momentu przeszczepu nerki; grupa II – 5 dzieci leczonych nerkozastępczo powyżej 12 miesięcy do momentu przeszczepu. Przed i po wykonaniu zabiegu przeszczepu proces rozprzestrzeniania się pobudzenia w śródkomorowym układzie przewodzącym serca analizowany był w tych samych grupach. Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe.

Uśredniona mapa pacjentów dializowanych do 12 miesięcy charakteryzuje się stosunkowo stabilnym przebiegiem izochron. Pobudzenie rozpoczyna się, jak na mapie osoby zdrowej, w linii środkowej mostkowej przedniej i obejmuje obszar do linii przymostkowej prawej przedniej. Następnie izochrony kierują się w dół i nieco w lewo, osiągając po lewej stronie przedniej części klatki piersiowej linię przymostkową lewą przednią. Po prawej stronie przekraczają linię pachową prawą przednią. W dalszej fazie izoliny po lewej stronie nadal stabilizują się wzdłuż linii przymostkowej lewej przedniej i najpierw obejmują całą dolną przednią część klatki piersiowej, a potem stronę przednią i tylną tworząc cylindryczny obszar w jej dolnej części.

Kolejne interwały przechodzą od linii śródbojczykowej prawej i lewej wyraźnie kierując się ku górze, tak przedniej części klatki piersiowej, jak i pleców. Najdłuższe czasy, obserwuje się w górnej części pleców od linii łopatkowej prawej aż do linii przymostkowej prawej przedniej. Opóźnienia rozchodzenia się pobudzenia w komorze lewej są charakterystyczne przy zablokowaniu przewodzenia w obrębie lewej odnogi pęczka Hisa.

U dzieci hemodializowanych ponad 12 miesięcy obserwuje się na mapach VAT niestabilny przebieg izoliny. Czasami występuje gwałtowne wchodzenie izochron o większych wartościach VAT na obszar interwału niższego. Pobudzenie rozpoczyna się w linii mostkowej środkowej przedniej. Następnie izochrony kierują się głównie ku dołowi. Przekraczają obie linie przymostkowe przednie i sięgają poniżej górnej połowy przedniej części klatki piersiowej. Dopiero w kolejnym interwale obserwuje się cylindryczny układ izochron obrazujący przechodzenie pobudzenia w dolnej lewej przedniej części klatki piersiowej i na plecach. Dalej izochrony kierują się ku górze przedniej i tylnej jej części.

Wartości czasu aktywacji komór, widoczne w obszarze górnej lewej przedniej części klatki piersiowej od linii pachowej lewej przedniej, przechodzą przez górną część pleców do linii łopatkowej prawej. W dalszej fazie fala pobudzenia kieruje się na prawą górną przednią część klatki piersiowej. Pozostałe izochrony skupiają się w obszarze górnej części pleców i przodu klatki piersiowej. Rozkład izochron

na mapie wskazuje również na zablokowanie przechodzenia pobudzenia w lewej odnodze pęczka Hisa. Przebieg linii jest poszarpany, co świadczy o dużych zaburzeniach rozchodzenia się pobudzenia.

W grupie I po przeprowadzeniu transplantacji nerki najwcześniej pobudzonym obszarem serca widocznym na mapie jest warstwa podwsiertziowa dolnej lewej powierzchni przegrody międzykomorowej. Następnie fala kieruje się od lewej do prawej strony powierzchni przegrody serca, co skutkuje występowaniem krótkich załamków R w odprowadzeniach na prawo od linii mostkowej pośrodkowej. Kolejny stan czynny obejmuje prawą powierzchnię przegrody oraz podwsiertziowe powierzchnie wolnych ścian komory prawej. Natomiast wskutek zablokowania górnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa wolna ściana lewej komory zostaje pobudzona z opóźnieniem poprzez drogę prowadzącą przez wiązkę tylną.

W kolejnych interwałach fala pobudzenia dociera do ściany przedniej i bocznej. W fazie końcowej rozchodzi się na pozostałą część wolnej ściany lewej komory, kierując się w lewo, w górę i w tył. Na mapie VAT końcowy etap rozprzestrzeniania się pobudzenia obrazują izochrony w całej górnej części pleców i prawej przedniej części klatki piersiowej. Czas aktywacji komór jest nieznacznie wydłużony.

W grupie II po transplantacji obserwuje się utrwalone zmiany wskazujące na wczesny niezupełny blok lewej odnogi pęczka Hisa. Początek toru pobudzenia widoczny na mapie rozpoczyna się od prawej strony przegrody międzykomorowej. Następnie fala pobudzenia szerzy się swobodnie przez prawą komorę. W tym samym czasie rozprzestrzenia się od prawej odnogi pęczka Hisa na przegrodę międzykomorową i pobudza ją w kierunku od strony prawej do lewej.

Potem następuje depolaryzacja środkowej i górnej części przegrody międzykomorowej oraz dolnej środkowej części wolnej ściany lewej komory. Jednocześnie od lewej strony dołącza się opóźnione pobudzenie pochodzące od lewej odnogi pęczka Hisa. Pobudzenie w końcowym etapie szerzenia się w komorach kieruje się w lewo ku górze i ku tyłowi, by z opóźnieniem osiągnąć górne

części lewej komory u podstawy serca. Taki rozkład izochron daje obraz wczesnych zmian prowadzących do niepełnego bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

Powyższe badania wykazały, że w omawianej grupie chorych pojawiał się częściowy blok lewej odnogi pęczka Hisa. Krótki okres leczenia nerkozastępczego (do 12 m-cy) zwiększa prawdopodobieństwo regresji zaburzeń przewodnictwa po zabiegu przeszczepienia nerki, w przeciwieństwie do dłuższego okresu HD-terapii, kiedy zmiany wykazują charakter utrwalony.

Podsumowanie

Przewlekła choroba nerek (PChN; ang. chronic kidney disease, CKD) jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Powikłania kardiologiczne w populacji chorych z PChN są częste, odsetek ten ulega jednak wyraźnemu obniżeniu po udanym zabiegu przeszczepienia (TX) nerki, nawet pomimo leczenia immunosupresyjnego. Populacja dzieci w schyłkowym stadium PChN, której towarzyszą zaburzenia sercowo-naczyniowe, stale rośnie, a powikłania są główną przyczyną zgonów dializowanych chorych.

Patogeneza zmian sercowo-naczyniowych u chorych z PChN jest złożona, obejmując zaburzenia gospodarki Ca-P, przewodnienie i obecność toksyn mocznicowych. U dzieci z PChN występują najczęściej przerost lewej komory serca, zmiany degeneracyjnych kardiomiocytów, zwapnienia mięśnia sercowego i zmiany architektury naczyń. Bardzo często towarzyszą im zaburzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca.

U pacjentów pediatrycznych z PChN istotne jest jak najwcześniejsze wykrycie strukturalnych i czynnościowych zaburzeń serca. W omawianym cyklu prac po raz pierwszy (jak wynika z przeglądu literatury przedmiotu) przedstawiono mapy czasu istotnego pobudzenia komór serca (mapy VAT) u dzieci z PChN, uzyskane z rejestracji multielektrodowej z całej powierzchni klatki piersiowej metodą BSPM (mapping potencjałów serca rejestrowanych z powierzchni ciała).

Unikatowa metoda BSPM jest badaniem nieinwazyjnym; ze względu na dużą czułość pomiaru sygnałów EKG może służyć do oceny nawet bardzo wczesnych nieprawidłowości przewodzenia śródkomorowego, a wszelkie zmiany w zapisach mogą być oceniane zarówno wizualnie, jak i obliczane komputerowo.

Z rozkładu linii izochron na mapach VAT uzyskano potwierdzenie, że u ludzi zdrowych fala aktywacji przechodzi do komór serca poprzez węzeł przedsionkowo-komorowy, pęczek Hisa i jego odnogi, do włókien Purkiniego. Zwolnienie, bądź przerwanie przewodzenia w jednej z odnóg pęczka Hisa prowadzi do opóźnienia depolaryzacji określonej komory serca, co skutkuje zaburzeniami synchronii hemodynamicznej i pogorsza inotropową funkcję serca.

Badania przeprowadzone z wykorzystaniem map VAT w grupach dzieci z PChN wykazały, że ważną składową powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji chorych są zmiany dotyczące rozprzestrzeniania się pobudzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca; obserwowano zwolnienie procesu przewodzenia w obszarze lewej odnogi pęczka Hisa, bądź jej górnej wiązki. Istotną nowością jest spostrzeżenie, że powyższe zmiany u dzieci z PChN są niewykrywalne w rutynowej rejestracji 12-odprowadzeniowego EKG.

Relatywnie najmniej nasilone zaburzenia w rozkładzie izochron na mapach VAT występują u dzieci z PChN leczonych zachowawczo i dializą otrzewnową. Zmiany stają się poważniejsze u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami, u których zaobserwowano istotne spowolnienie pobudzenia w obszarze lewej odnogi pęczka Hisa. Porównując wyniki BSPM bezpośrednio przed i po sesji hemodializy, stwierdzono, że obraz map VAT przed hemodializą charakteryzuje się dużymi, niesymetrycznymi zmianami układu izochron i istotnym opóźnieniem rozchodzenia się fali pobudzenia głównie w lewej odnodze pęczka Hisa. Po przeprowadzeniu hemodializy rozkład izochron częściowo się normalizuje, co przemawia za usprawnieniem procesu przewodzenia fali pobudzenia w komorach serca.

Omawiane badania metodą BSPM prowadzono również u pacjentów hemodializowanych krócej niż przez rok oraz powyżej dwunastu miesięcy przed przeszczepem nerki, a także po przeszczepie. Na podstawie tych analiz wykazano,

że u dzieci hemodializowanych przez krótszy czas, po przeprowadzonym przeszczepie, obraz rozprzestrzeniania się pobudzenia na mapach VAT sukcesywnie zbliżał się do wzorca dla osób zdrowych (nie osiągając go jednak w pełni), natomiast przedłużanie okresu hemodializowania (powyżej roku) powodowało zmniejszenie szansy na wycofanie się zmian w obrębie układu bodźco-przewodzącego komór serca, a zmiany te z czasem utrwały się, przybierając obraz wzorca typowego dla niepełnego bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

Opisane obserwacje mają charakter nowatorski, ponieważ w literaturze światowej niewiele jest prac dotyczących zmian elektrokardiologicznych u dorosłych chorych z PChN, a wśród dzieci szczególnie. Nikt też dotychczas nie podejmował badań metodą BSPM w tak zróżnicowanych grupach chorych dzieci z PChN.

Osiągnięte wyniki oznaczają dla chorych dzieci z PChN potencjalne udoskonalenie nieinwazyjnej diagnostyki kardiologicznej, umożliwiając bardzo wczesne rozpoznawanie śródkomorowych zaburzeń przewodnictwa serca, co jest istotne dla ich stanu klinicznego.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Moja aktywność naukowa skupiała się ponadto wokół następujących tematów badawczych:

- a. Analiza i automatyczna interpretacja diagnostyczna elektrokardiogramów z 12 odprowadzeń klasycznych.
- b. Wykrywanie zmian w zapisach EKG przeprowadzane w synchronicznym układzie multielektrodowym.
- c. Zaburzenia homeostazy gospodarki wapniowej w przewlekłej chorobie nerek.
- d. Rola witaminy D₃ w przebudowie kostnej u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.
- e. Rola sirtuin w procesach starzenia się.

Ad a.

Od momentu rozpoczęcia pracy w Katedrze Patofizjologii Akademii Medycznej zajęłam się tematami elektrokardiografii i wektokardiografii. Rozpoczęty przeze mnie nurt prac nad zapisami EKG rozszerzyłam w latach późniejszych o utworzenie systemu do ich analizy i interpretacji diagnostycznej 12 odprowadzeń klasycznych.

Krystyna Laszki-Szcząchor, Lesław Rusiecki, Anna Janocha, Dorota Polak-Jonkisz, Leszek Purzyc.: Automatyczna analiza i diagnozowanie elektrokardiogramów W:Elektrofizjologia w teorii i praktyce; red. Witold Pilecki, Małgorzata Sobieszczańska; Wrocław : Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2007; s.182-196.

Analizatory przebiegów EKG mają zasadniczą wadę powodującą niedokładność odczytu – są bardzo czułe na warunki rejestracji i wprowadzają do zapisów nie tylko drżenia mięśniowe rejestrowanego pacjenta, ale również harmoniczne sieci elektrycznej, co w znacznym stopniu wpływa na nieprawidłową interpretację diagnostyczną. Aby wyeliminować te wady, wprowadziłam do swoich badań z zapisami elektrokardiograficznymi najpierw programowe filtry stałe, a potem, w oparciu o mechanizm tworzenia zapisu załamków, odcinków i odstępów EKG, udoskonaliłam interpretację zapisów poprzez wprowadzenie filtrów adaptacyjnych, które w zależności od szybkości narastania nachylenia krzywej same określały sobie stopień filtracji. Proces ten przyczynił się do poprawnego odczytywania tak amplitud, jak i czasów trwania załamków, odcinków i odstępów w zapisie EKG.

Początkowo rejestrowałam 4 razy po 3 zapisy a następnie, przy wprowadzeniu nowocześniejszego typu aparatu rejestrowane było 12 zapisów jednocześnie, co pozwoliło na zwiększenie dokładności odczytu i interpretacji. Stały proces dokształcania w dziedzinie kardiologii zaowocował utworzeniem schematu procesu decyzyjnego i tezauryusa diagnoz elektrokardiograficznych charakterystycznych dla populacji polskiej (w oparciu o doświadczenia z Mayo Clinic w USA, zespołów Caceresa, Macfarlane'a, Pipbergera oraz Bonnera-Smitha).

Po raz pierwszy w systemach analizy zapisów EKG zostały przeze mnie wprowadzone takie parametry, jak: pola powierzchni, stopnie nachylenia linii

wstępujących i zstępujących oraz osie elektryczne załamek, co w znacznym stopniu wpłynęło na dokładność odczytu zapisu i diagnozowania badanego pacjenta. Później badania prowadzone były w zespole i weryfikowane przez grupę lekarzy z Kliniki Kardiologii AM we Wrocławiu. Kolejne prace są kontynuowane we współpracy z Katedrą Fizjoterapii UM we Wrocławiu.

Ad b.

Wykorzystując poprzednie doświadczenia w zakresie automatycznej analizy i diagnozowania zapisów elektrokardiograficznych, podjęłam podobne prace badawcze z wykorzystaniem sferycznego układu pomiarowego skonstruowanego w naszej Katedrze oraz cylindrycznego układu użytego w japońskim systemie komputerowym FUKUDA DENSHI HPM 7100. Opis zawęzę do tego ostatniego, ze względu na jego nowoczesność. Wykorzystując jedną z możliwości ww. systemu rejestrowałam synchronicznie 12 odprowadzeń klasycznych EKG.

Krystyna Laszki-Szcząchor, Dorota Polak-Jonkisz, Lesław Rusiecki, Henryk Filipowski, Małgorzata Sobieszcańska.: Wykrywanie i monitorowanie zmian w zapisach EKG przy użyciu japońskiego komputerowego systemu Fukuda Denshi HPM - badanie pilotażowe W: Współczesne kierunki rehabilitacji ; pod red. Małgorzaty Paprockiej-Borowicz, Sławomira Jarząba, Jadwigi Kuciel-Lewandowskiej; Wrocław: Katedra Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2014; s.38-47.

W tym projekcie przebadano pacjentów z patologiami kardiologicznymi oraz osoby zdrowe, które stanowiły grupę kontrolną. Każdy z pacjentów oprócz zapisu w ww. systemie miał też wykonaną rejestrację EKG na standardowym aparacie i postawioną diagnozę przez kardiologa. Zapisy najpierw poddawane były procesowi odczyszczania zakłóceń sieciowych i drżeń mięśniowych, a następnie program analizował je, odczytując ich poszczególne parametry elektrokardiograficzne i umieszczał w tablicy amplitudowo-czasowej rozdzielając na poszczególne odprowadzenia. Przez dość długi czas prowadzone były odczyty kontrolne,

sprawdzające jaka jest poprawność odczytu komputerowego w stosunku do odczytu specjalisty.

Po weryfikacji zastosowanych kryteriów i stwierdzeniu ich wiarygodności przystąpiłam do prób diagnozowania wykonanych rejestracji. Do tego celu użyłam wcześniej opracowanego schematu drzewa decyzyjnego i sprawdzonego już w warunkach polskich tezaurusu utworzonego na podstawie opracowań Bonnera, Smitha, a udoskonalonych przez Leona Porgy. System, oprócz analizy parametrów, stawia również diagnozy.

Na podstawie wyników, które otrzymałam w toku tego procesu badawczego okazało się, że zaprojektowany system z dużą dokładnością (ok. 93% dla zawału mięśnia sercowego i bloków śródkomorowych) poprawnie analizuje parametry danego zapisu EKG, w przypadku wystąpienia zmian niedokrwiennych i/lub powstałych zaburzeń rozprzestrzeniania się pobudzenia lokalizuje miejsca występujących patologii i stawia właściwą diagnozę w czasie rzeczywistym.

Precyzyjność odczytu danych jest elementem bardzo cennym i pozwala na zastosowanie tego systemu do wczesnej profilaktyki przeciw-zawałowej, oszacowania ryzyka wystąpienia bloku(-ów) oraz innych zmian zachodzących w pracy serca. Ze względu na niewielką czasochłonność opisywanego procesu system ten może być wykorzystywany do badań masowych (np. przesiewowych) lub skomplikowanych zapisów EKG. Zaletą jego jest obiektywność, powtarzalność i dokładność oraz szeroki, wyczerpujący i dobrze usystematyzowany opis zmian patologicznych elektrokardiogramu w poszczególnych odprowadzeniach. Z powodzeniem może służyć również jako program dydaktyczny.

Ad c.

Nawiązanie współpracy z Katedrą i Kliniką Nefrologii Pediatricznej UM we Wrocławiu zaowocowało podjęciem innych tematów badawczych przeprowadzonych w grupie dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji: D. Polak-Jonkisz, L. Purzyc, **Krystyna Laszki-Szczachor**, K.. Musiał, D. Zwolińska. The endogenous modulators of Ca²⁺-Mg²⁺-

dependent ATPase in children with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 438–444. Powyższa publikacja otrzymała w roku 2011 zespołową nagrodę Ministra Zdrowia, a przedstawione w niej wyniki badań zostały uznane za nowatorskie i ważne z punktu poznawczego zarówno w populacji chorych dorosłych, jak i dzieci.

Spośród powikłań obserwowanych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ważną rolę przypisuje się zaburzeniom homeostazy gospodarki wapniowej. W analizach biochemicznych przeprowadzanych wśród populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), stwierdzono procesy wielopłaszczyznowych zaburzeń homeostazy wapnia. Zaobserwowano wzrost między innymi stężenia wolnego cytoplazmatycznego wapnia w krwinkach czerwonych, co najprawdopodobniej skutkuje obniżeniem zdolności do odkształcania się i nasileniem osmotycznej „łamliwości” erytrocyta a w konsekwencji hemolizą.

Budowa dojrzałych erytrocytów, które nie posiadają oragenelli komórkowych, znacznie te możliwości ogranicza. W warunkach fizjologicznych, obok prawidłowej budowy i funkcji błony komórkowej erytrocyta (w tym związanej z nią niską bierną przepuszczalnością dla wapnia) za utrzymanie niskiego stężenia wewnątrzkomórkowego Ca_i^{2+} współodpowiada zakotwiczona w błonie pompa wapniowa: $Ca^{2+} - Mg^{2+}$ -zależnej-ATP-azy (PMCA). Pompa ta promuje wyrzut wapnia, a aktywność jej regulowana jest przez wiele białkowych czynników, szczególnie przez kalmodulinę (CALM) oraz układ kalpaina (CANP) - kalpastatyna (CAST).

W toku podjętych prac przebadano grupę 36 dzieci i młodzieży z PChN. Badana populacja chorych została podzielona na grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby (II–IV stadium PChN). Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe, w odpowiednim wieku. Przeprowadzona analiza wybranych biochemicznych parametrów wykazała, że wraz z progresją choroby dochodzi do nasilenia zaburzeń metabolizmu wapniowego, również na poziomie komórkowym.

Istotny wzrost wartości erytrocytarnego Ca_i^{2+} u dzieci z PChN wykazano już w początkowych stadiach choroby. W miarę pogłębiania się niewydolności nerek

zaobserwowano narastanie Ca_i^{2+} wewnątrzkomórkowego, a stężenia te były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Najwyższe wartości wykazano w grupie z IV stopniem zaawansowania choroby.

We wszystkich grupach badanych chorych aktywność PMCA była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej i podobnie jak w przypadku Ca_i^{2+} była najbardziej obniżona u dzieci w IV stadium PChN. Ponadto, we wszystkich grupach pacjentów z PChN stwierdzono istotne statystycznie obniżenie aktywności bPMCA (basal PMCA) w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami chorych. W stadium II-IV stwierdzono istotny statystycznie stopniowy wzrost aktywności CAST (kalpastatyny) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wartości CANP (kalpainy) w porównaniu do grupy kontrolnej w badanej populacji chorych były znamienne niższe. Najniższe stężenia obserwowano w grupie dzieci w IV stadium PChN; stężenie CALM (kalmoduliny) we wszystkich grupach chorych było obniżone w porównaniu do grupy kontrolnej. Najniższe wartości stwierdzono u pacjentów ze stadium II i różniło się ono istotnie w porównaniu do pozostałych grup chorych.

Na podstawie przeprowadzonych prac stwierdzono, że postęp przewlekłej choroby nerek i połączony z nim proces degradacji komórek miąższu nerek prowadzi do wzrostu stężenia wolnego, cytoplazmatycznego wapnia w krwinkach czerwonych i stałego niedoboru erytrocytarnej kalmoduliny. Wzrost PMCA we wczesnych stadiach PChN może być związany z uruchomieniem mechanizmów obronnych RBC przed nadmiernym stężeniem Ca_i^{+2} . Zaawansowaną niewydolność nerek cechuje więc niska aktywność CANP i PMCA przy równoczesnym wysokim stężeniu wewnątrzkomórkowego Ca_i^{+2} .

Ad d.

Kolejnym cyklem badań, w którym uczestniczyłam również w ramach współpracy z ww. Kliniką był temat związany z metabolitami witaminy D_3 u dzieci ze schyłkową fazą PChN. Wyniki zostały przedstawione w publikacji:

Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Wiesława Nahaczewska, Leszek Purzyc, **Krystyna Laszki-Szcąchor**, Leszek Noga.: Vitamin D3 and bone remodeling in children with chronic kidney disease treated conservatively. Adv.Clin.Exp.Med. 2008 Vol.17 no.2; s.141-146.

Jedną z podstawowych patologii obserwowanych w przebiegu pogłębiania się PChN są zmiany w zakresie gospodarki mineralnej, której głównymi „graczami”, obok wapnia i fosforu, są m.in. parathormon i witamina D3. Procesy przebudowy i aktywność komórek kostnych determinuje wiele egzo- i endogennych czynników, które podczas rozwoju przewlekłych schorzeń szczególnie nabierają znaczenia. Zaburzenia przebudowy kostnej w którejkolwiek z faz tego procesu u pacjentów z PChN prowadzą do ubytku masy kostnej i rozwoju osteopatii mocznicowej.

Problem zmian w układzie kostnym u pacjentów z PChN występuje już przy obniżeniu klirensu kreatyniny poniżej 60ml/min/1.73m². U dzieci z PChN zaburzenia gospodarki fosforo-wapniowej, a co za tym idzie gospodarki kostnej, w sposób szczególnie niekorzystny wpływają na rozwijający się organizm. Dlatego też celem przedstawionych w tej publikacji badań była ocena surowiczych stężeń kalcydiolu i kalcytriolu u dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo w powiązaniu z wybranymi wykładnikami funkcji przytarczyc i oceną gęstości mineralnej kośćca.

Wraz z degradacją miąższu nerek dochodzi do spadku syntezy 1.25(OH)2D3, co znalazło potwierdzenie w uzyskanych przez nas wartościach poziomu 25(OH)D3 i 1.25(OH)2D3 w surowicy chorych, szczególnie w 4-tym stadium PChN. Obniżonym stężeniom 1.25(OH)2D3 towarzyszyła hipokalcemia, hiperfosfatemia oraz wysokie stężenia parathormonu. Te biochemiczne przesunięcia niewątpliwie spowodowały zmiany w przebiegającym procesie przebudowy kostnej, stąd stwierdzono ubytek masy kostnej w badanej przez nas populacji chorych w przeprowadzonych badaniach densytometrycznych.

Zwróciliśmy uwagę, że umiarkowanego stopnia niewydolności nerek towarzyszą obniżenia surowiczych poziomów 25(OH)D3 i 1.25(OH)2D3, ale nie znajduje to odzwierciedlenia w ilościowej ocenie gęstości minerału kostnego.

Natomiast średniego stopnia i ciężka niewydolność nerek wiąże się z rozchwianiem homeostazy Ca-P, wymagającej nie tylko zmian w zalecanej diecie, ale i konsekwentnej farmakoterapii.

Ad e.

Grupę poznawczych osiągnięć naukowych stanowią prace dotyczące znaczenia sirtuin w procesach starzenia się organizmu, w tym starzenia się nerek przeprowadzone we współpracy z Katedrą i Kliniką Nefrologii Pediatricznej UM we Wrocławiu: Dorota Polak-Jonkisz, **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Leopold Rehan, Witold Pilecki, Henryk Filipowski, Małgorzata Sobieszkańska.: *Nephroprotective action of sirtuin 1 (SIRT1)* J.Physiol.Biochem. 2013 Vol.69 no.4; s.957-961.

Sirtuiny, czyli regulatory cichej informacji 2 (silent information regulator 2 [Sir2] proteins), należą do konserwatywnej ewolucyjnie rodziny enzymów zależnych od NAD⁺. Sirtuiny regulują procesy naprawy oraz rekombinacji DNA, stabilności chromosomowej, transkrypcji genów i odpowiadają za prozdrowotne efekty restrypcji kalorycznej (CR), w tym opóźnienie starzenia.

Najdokładniej przebadana jest SIRT1, która działa na białka poprzez koenzym NAD⁺, a więc związana jest z komórkowym metabolizmem energetycznym i stanem red-ox. Niedobór tej sirtuiny w stanach stresowych (np. stres metaboliczny, oksydacyjny lub hipoksja) powiązany jest z patofizjologią wielu chorób, w tym cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, zespołów neurodegeneracyjnych i chorób nerek.

Uważa się, że SIRT1 odgrywają istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie regulacja ta zachodzi na dwóch płaszczyznach: regulacji napięcia naczyniowego i regulacji nerkowej reabsorpcji sodu. W nerce SIRT1 bierze udział w regulacji gospodarki sodowej poprzez supresję transkrypcji podjednostki a nabłonkowego kanału sodowego (ENaC). SIRT1 zmniejsza ilość/liczbę procesów apoptycznych wywołanych stresem oksydacyjnym w komórkach mezangium, poprzez hamowanie aktywności białka p53 oraz osłabia szlak sygnałowy indukowany

przez TGF- β . Dlatego też SIRT1 w przyszłości być może będzie wykorzystana w farmakoterapii nefropatii cukrzycowej.

W patofizjologii starzenia się organizmu, w tym nerek, istotną rolę przypisuje się czynnikom wpływającym na szlaki sygnalizacyjne związane z komórkowym metabolizmem energetycznym i stanem red-ox. Lata badań nad SIRT1 wykazały jej dobroczynny wpływ na odporność komórkową wywołaną stresem oksydacyjnym, zmniejszenie włóknienia, hamowanie apoptozy i procesu zapalnego. Efektem tych procesów jest nefroprotekcja.

Powiązanie funkcji sirtuin z mechanizmem starzenia się i wydłużenia czasu przeżycia u ssaków jest wciąż otwartym tematem badań laboratoryjnych, jak i rozważań naukowych, czego przykładem jest praca: Leopold Rehan, Krystyna **Laszki-Szcząchor**, Małgorzata Sobieszkańska, Dorota Polak-Jonkisz.: SIRT1 and NAD as regulators of ageing Life Sci. 2014 Vol.105 no.1-2; s.1-6.

Zależność aktywności SIRT1 od komórkowego poziomu NAD⁺ (a więc od jej stanu energetycznego) skłoniła niektórych autorów do postulowania SIRT1 jako czujnika komórkowego stanu energetycznego, łączącego komórkowy metabolizm energetyczny z epigenetyczną regulacją transkrypcji a później z procesami starzenia.

W naszej publikacji staraliśmy się przeanalizować dostępne doniesienia naukowe dotyczące roli SIRT1 w rytmie biologicznym komórki. Jednym z głównych, przedstawionych przez nas zagadnień była hipoteza „NAD World”, zaproponowana przez Shin-ichiro Imai w 2009 r. Według tej hipotezy biosynteza NAD⁺, sterowana dostępnością Nampt (enzym ograniczający), stanowi czynnik napędowy metabolizmu tkanek poprzez wewnątrz- i zewnątrzkomórkową biosyntezę NMN (bezpośredni prekursor NAD⁺), SIRT1 natomiast pełni funkcję systemowego mediatora, inicjującego skutki metaboliczne w różnych tkankach w odpowiedzi na systemowe zmiany biosyntezy NAD⁺.

Zgodnie z tą teorią „NAD World” odpowiada za regulację metabolizmu na poziomie systemowym, synchronizując reakcje poszczególnych tkanek na bodźce zewnętrzne; wyróżnia punkty krytyczne - tzn. tkanki uzależnione od zewnętrznej (systemowej) produkcji NMN (wymaganej do utrzymania właściwych poziomów

tkankowego NAD⁺) ze względu na niskie poziomy iNampt w tych tkankach. Takimi punktami krytycznymi są m.in. komórki β -beta wysp trzustkowych i neurony, ze względu na ich regulację w organizmie. Dlatego przy zmniejszeniu systemowej produkcji NMN (i zależnej od niej biosyntezy NAD⁺), tkanki te reagowałyby jako pierwsze, ciągnąc za sobą zmiany w kolejnych narządach. W koncepcji "NAD World", Sirt1 przypisano rolę uniwersalnego, cząsteczkowego regulatora syntezy lub wydzielania czynników humoralnych.

W podsumowaniu ww. publikacji zwróciliśmy uwagę, że hipoteza "NAD World" wydaje się dostarczać dowodów na biochemiczne powiązanie metabolizmu, rytmów biologicznych i procesów starzenia u ssaków. Stąd celowa jest dalsza pogłębiona analiza oscylacji cyrkadialnej systemowej produkcji NAD⁺ (zależnej od eNampt).

Uzyskane wyniki badań mogą być kluczem dla znalezienia sposobów ingerencji w mechanikę "zegara starzenia się" organizmu/komórek. Z medycznego punktu widzenia ważne jest spowolnienie procesów starzenia i zmian degeneracyjnych w tkankach organizmu ludzkiego (m.in. cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, zespołów neurodegeneracyjnych czy nadciśnienia tętniczego). Istotną wartością tej publikacji jest autorskie opracowanie schematu, przedstawiającego SIRT1, NAD⁺ - i biologiczny rytm, we wzajemnym powiązaniu centralnego i obwodowego zegara biologicznego (sekcja A), biosynteza NAD⁺ (sekcja B) w powiązaniu z funkcją/rolą SIRT1 (sekcja C).

Wiedza o SIRT jak i ich potencjalnej roli w profilaktyce chorób związanych z wiekiem zainspirowała nas do napisania listu do Edytora, jako komentarza do publikacji Basil P. Hubbard et al. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. Trends Pharmacological Sciences: Dorota Polak-Jonkisz, Leopold Rehan, **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Małgorzata Sobieszczańska.: Novel targets for pharmacological intervention in age-related diseases [letter to the editor] Trends Pharmacol.Sci. 2014 Vol.35 no.12; s.622-623.

Naszym zdaniem związek pomiędzy aktywnością sirtuiny i patomechanizmem zmian zwyrodnieniowych i procesu starzenia pozostaje wyzwaniem dla rozważań naukowych. Ze względu na złożoność obserwowanych przemian w szlakach metabolicznych organizmów wyższych uważa się, że rozwiązanie problemu można znaleźć po odpowiedzi na następujące trzy podstawowe pytania:

1. Jakie narządy/tkanki regulujące proces systemowy starzenia u ssaków mogą odgrywać dominującą rolę w sieci ?
2. Jeśli istnieją takie ośrodki kontrolujące "starzenie się" organizmu , to czy korzystają one z określonych hormonów lub substancji podobnych do hormonów, by komunikować się z innymi tkankami ?
3. Czy istnieją jakieś uniwersalne regulatory molekularne odpowiedzialne za produkcję i wydzielanie wyżej wspomnianych czynników humoralnych?

Hipoteza "NAD World" – złożona koncepcyjnie z dwóch komponentów: systemowej biosyntezy NAD⁺ oraz NAD-zależnej deacetylazy. SIRT1– może być właśnie odpowiedzią na postawione powyższej pytania. Naszym zdaniem badania nad rolą sirtuin i NAD⁺ w procesie starzenia się, zapobiegania chorobom oraz ich leczenia, jest szczególnie ważne. Badania w tym kierunku dają nadzieję na opracowanie nowych farmakoterapii w różnych schorzeniach, w tym również chorobach cywilizacyjnych.

4. Pozostałe informacje

Podsumowanie dorobku naukowego

Mój całkowity dorobek naukowy obejmuje 92 pozycje piśmiennictwa.

Liczba punktów MNiSW = 541 i IF = 33.618

Sumaryczna wartość bibliometryczna cyklu wynosi: Impact Factor (IF): **9.240, 142 pkt MNiSW/KBN.**

Po wyłączeniu cyklu 6 publikacji mój pozostały dorobek naukowy to:

399 pkt MNiSW i IF = 24.378 który obejmuje: (załącznik 6 – analiza bibliometryczna)

- Prace oryginalne:
- w tym:
 - 2 publikacje z **IF= 4.611, MNiSW/KBN 52 pkt,**
 - 7 publikacji bez IF, **MNiSW/KBN - 37 pkt,** z których w 2 jestem pierwszym autorem, a w 3 - drugim autorem
- 3 artykuły poglądowe: z **IF = 5.531, MNiSW/KBN 60 pkt,** w 2 jestem drugim autorem, a w 1 – ostatnim.
- Listy do redakcji : 3 publikacje z **IF = 14.236, MNiSW/KBN 95 pkt** , z których w 1 jestem pierwszym autorem, a w 2 - drugim autorem.
- Rozdziały w monografiach, podręcznikach, skryptach: 40
 - 6 w międzynarodowych **MNiSW/KBN 33 pkt.**
 - 28 w krajowych – **MNiSW/KBN 86 pkt**
 - współautorstwo 6 rozdziałów w 2 podręcznikach **MNiSW/KBN 36 pkt**
- Streszczenia konferencyjne ze zjazdów: międzynarodowych –18, krajowych-9
- Liczba cytowań bez autocytowań: **25**
- Hirsh index: **3** (ISI Web of Science Core Collection from 1945 to 2015) na dzień 01.09 2015

Udział w projektach badawczych

- świadectwo racjonalizatorskie Nr 195/89 wydane przez Akademię Medyczną we Wrocławiu dla współtwórcy projektu racjonalizatorskiego p.t. „Zestaw do automatycznej analizy i diagnozowania elektrokardiogramów”. Nr ewidencyjny 3/88 na mocy ustawy z dn. 19.10.1972 Dz. U. Nr 33/84. Zestaw został włączony do ogólnopolskiego grantu prowadzonego przez Instytut Techniki Jądrowej w Świerku a dotyczącego różnych zastosowań Techniki CAMAC.

- Grant KBN nr 1719 – pt. „Wpływ przewlekłej niewydolności nerek u dzieci na zaburzenia w układzie bodźco-przewodzącym serca” - **kierownik grantu**

Udział w kongresach

Byłam współorganizatorką The 36th International Congress of Electrocardiology, 50th International Symposium on Vectocardiography Wrocław

Brałam także czynny udział w kongresach, sympozjach, konferencjach i zjazdach, tak medycznych, jak i interdyscyplinarnych – międzynarodowych i krajowych, np.:

1. **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Dorota Polak-Jonkisz, Małgorzata Sobieszczkańska, Lesław Rusiecki, Danuta Zwolińska.: Maps of ventricular activation time differences in children with end-stage renal failure - a pilot study Nephrol.Dial.Transplant. 2013 Vol.28 suppl.1; s.i296 poz.SP710 50th Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Istanbul, Turkey, May 18-21, 2013
2. **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Henryk Filipowski, Leszek Rusiecki, Małgorzata Sobieszczkańska.: Patterns for heart interaventricular conduction in children with chronic kidney disease Nephrol.Dial.Transplant. 2014 Vol.29 suppl.3; s.iii567-iii568 poz.MP710 51st Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Amsterdam, The Netherlands, May 31st - June 3rd, 2014
3. **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Irena Makulska, Lesław Rusiecki, Ewa Salomon, Małgorzata Sobieszczkańska.: Wpływ pojedynczej sesji hemodializy na czas aktywacji komór serca w schyłkowym stadium niewydolności nerek W:XII Ogólnopolska Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Lublin, 23-25 maja 2013.

4. **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Irena Makulska, Henryk Filipowski, Małgorzata Sobieszczkańska.: Dynamics of changes in heart conduction system in young dialyzed patients after renal transplantation in long-term observation - a pilot study W:XI Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego. Bydgoszcz, 28-30.11.2013. Streszczenia [USB Drive]; poz.OS65 [streszczenia prezentacji ustnych]
5. **Krystyna Laszki-Szczańchor**, Danuta Zwolińska, Małgorzata Sobieszczkańska, Irena Makulska, Mateusz Tabin, Dorota Polak-Jonkisz.: Zaburzenia toru przewodzenia w układzie śródkomorowym serca u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializą otrzewnową - badanie metodą BSPM W:XIII Ogólnopolska Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Białystok, 14-16 maja 2014.

Dodatkowe szkolenia i kursy

- 2007 rok – Kurs *European Resuscitation Council*
- 2014 rok- Kurs doskonalący kompetencje dydaktyczne pracowników Katedra Pedagogiki WL, UMW, Wrocław

Działalność na rzecz Dolnośląskiego Festiwalu Nauki

Dolnośląski Festiwal Nauki to impreza o charakterze popularnonaukowym organizowana na terenie Dolnego Śląska przez pracowników uczelni wyższych, Instytut Polskiej Akademii Nauk i inne środowiska pozauczelniane. Zadaniem tego cieszącego się ogromnym zainteresowaniem przedsięwzięcia jest promowanie nauki poprzez atrakcyjne przedstawienie problemów różnych dyscyplin naukowych, nowych kierunków badań oraz współczesnych rozwiązań technologicznych.

Mój osobisty udział w Dolnośląskim Festiwalu Nauki to :

- 2012 rok – wykład i warsztaty pt. „Mapy serca u dzieci w chorobach nerek” – osoba prowadząca

- 2013 rok - warsztaty pt „Co kartografia ma do serca i nerek?” – osoba prowadząca
- 2014 rok - warsztaty pt. „Zrozumieć ścieżki serca” – osoba prowadząca

Działalność dydaktyczna

- wykłady i ćwiczenia z przedmiotu Informatyka Medyczna na IV roku Wydz. Lekarskiego i III Wydz. Lekarsko-Stomatologicznego
- ćwiczenia z Patofizjologii na III roku Wydz. Lekarskiego
- koordynatorka przedmiotu Technologie Informacyjne na Wydz. Lekarsko-Stomatologicznym do 2013 roku
- ćwiczenia z przedmiotu Technologie Informacyjne dla roku I na kierunku/Wydziale Lekarskim i Lekarsko-Stomatologicznym
- wykłady z przedmiotu Technologie Informacyjne dla roku I na kierunku/Wydziale Lekarskim
- fakultet Bazy Danych Pacjentów (oddział, przychodnia, gabinet) - dla wszystkich lat Wydz. Lekarskiego

Kierownictwo, prowadzenie, udział w charakterze wykładowcy w kursach szkolenia podyplomowego lekarzy z zakresu prowadzenie wykładów i ćwiczeń z tworzenia i opracowywania baz medycznych na podyplomowych menadżerskich studiach polsko-francuskich.

Jestem autorem nowych programów do nauczania prowadzonych przeze mnie przedmiotów. Tworzę je i uaktualniam na bieżąco zgodnie z postępem rozwoju technik informatycznych i nowych ich zastosowań w medycynie.

Pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego w Katedrze Patofizjologii od 9 lat.

Inne osiągnięcia w pracy naukowej

Działalność organizacyjna

- Senacka Komisja ds. Dydaktyki i Wychowania (4 kadencje)
- Międzywydziałowa Komisja ds. Oceny Nauczycieli Akademickich (2 kadencje)
- Komisje Rekrutacyjne do 2008 roku (25 lat),
- Senacka Komisja Finansowo-Budżetowa (5 kadencji)
- Członkostwo w Radzie Wydziału (5 kadencji)
- Wydziałowa Komisja Dydaktyczna Wydz. Lekarski
- Wydziałowa Komisja ds. Oceny Kadry Naukowo-Dydaktycznej Wydz. Lekarski (3 kadencje)
- Doraźna Komisja ds. Oceny Kadry Naukowo-Dydaktycznej
- Międzywydziałowa Komisja ds. Oceny Kadry Naukowo-Dydaktycznej
- Wydziałowa Komisja Dydaktyczna Wydz. Kształcenia Podyplomowego (3 kadencje)
- Wydziałowa Komisja ds. Oceny Kadry Naukowo-Dydaktycznej Wydz. Kształcenia Podyplomowego (3 kadencje)

Nagrody i wyróżnienia

W trakcie mojej pracy w Akademii Medycznej, a następnie na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu otrzymałam:

- 2007 rok - indywidualną nagrodę Rektora II stopnia.
- 2008 rok – Srebrny Krzyż Zasługi
- 2011 rok – nagrodę zespołową naukową Ministra Zdrowia za publikację: The endogenous modulators of Ca²⁺-Mg²⁺-dependent ATPase in children with chronic kidney disease (CKD)

*Zaburzenia w śródkomorowym układzie bodźco-przewodzącym serca
u dzieci z przewlekłą chorobą nerek*

- 2012 rok - zespołową nagrodę Rektora za osiągnięcia naukowe (Osiągnięcia w zakresie badań nad zagadnieniem zaburzeń przewodnictwa układu bodźcoprzewodzącego serca u dzieci i młodzieży z przewlekłą chorobą nerek)
- 2012 rok – Medal Komisji Edukacji Narodowej
- 2014 rok – zespołowa nagroda Rektora za osiągnięcia naukowe za lata 2012-2013 (Zaburzenia metabolizmu komórkowego u dzieci z chorobami nerek) – wręczana w lutym 2015 r.

Krzyszyna Laszki-Szczańchor
{Krzyszyna Laszki-Szczańchor}