



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM

**AUTOREFERAT**  
**do postępowania habilitacyjnego**  
dr n. med. Mateusz K. Hołda

Katedra i Zakład Anatomii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum  
Kraków, grudzień 2018

## 1. Imię i nazwisko

Mateusz Krystian HOŁDA

## 2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

### 1 sierpnia 2017 roku

Tytuł zawodowy lekarza.

Dyplom ukończenia jednolitych studiów magisterskich na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

### 20 kwietnia 2017 roku

Stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie na podstawie obronionej z wyróżnieniem pracy doktorskiej pt. *Mitral isthmus and cavotricuspid isthmus – anatomical basis for ablation of arrhythmogenic substrate.*

Promotor: Prof. dr hab. med. Jerzy A. Walocha

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Alicja Kędzia  
Prof. dr hab. med. Franciszek Burdan

### 3. Przebieg pracy zawodowej i informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

#### a) Rys kariery naukowej i zawodowej

Urodziłem się 27 września 1992 roku w Tarnowie. Jestem absolwentem Liceum Ogólnokształcącego Zakonu Pijarów w Krakowie, które ukończyłem z wyróżnieniem w kwietniu 2011 roku z najlepszą średnią ocen wśród wszystkich absolwentów wynoszącą 5,73. Wysoka średnia ocen oraz liczne stypendia i nagrody w konkursach uzyskane w trakcie nauki w liceum przyczyniły się do wpisania mnie do grona najbardziej wyróżniających się absolwentów w ponad stuletniej historii mojej szkoły. Po zdaniu egzaminu dojrzałości w październiku tegoż samego roku podjąłem studia na kierunku lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

Od drugiego roku studiów aktywnie zaangażowałem się w pracę badawczą w licznych kołach naukowych zrzeszonych w Studenckim Towarzystwie Naukowym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Od początku mojej pracy naukowej moje zainteresowania skupiały się wokół zagadnień związanych z szeroko pojętą kardiologią i morfologią, które w szczególności rozwijałem w Studenckim Kole Anatomicznym oraz Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Chorób Serca i Naczyń.

W lipcu 2013 roku wraz ze śp. dr hab. med. Wiesławą Klimek-Piotrowską założyłem niezależny zespół naukowy „HERAT” (*Heart Embryology and Anatomy Research Team*), którego pozostaję kierownikiem do chwili obecnej. Zespół działający przy Katedrze Anatomii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum składa się aktualnie z ośmiu członków. Nasza działalność skupia się na ocenie architektury układu sercowo naczyniowego na wszystkich jej poziomach (molekularnej, mikroskopowej, makroskopowej i obrazowej) zarówno w zdrowiu, jak i w przebiegu różnych jednostek chorobowych. Stworzona przeze mnie pracownia morfologii dysponuje obecnie unikatową w skali światowej biblioteką ponad 400 ludzkich, 150 świńskich i 100 owczych preparatów serc, która codziennie ulega powiększeniu.

Od października 2013 roku objąłem stanowisko członka zarządu Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum na kadencję 2013/2014 i następnie kontynuowałem swoją działalność w tej organizacji, będąc wiceprzewodniczącym zarządu w kadencji 2014/2015, 2015/2016. Ponadto na początku roku akademickiego 2014/2015 zostałem wybrany przewodniczącym Studenckiego Koła Anatomicznego (opiekun koła: dr hab. med. Wiesława Klimek-Piotrowska), którą to pozycję zajmowałem do końca swoich studiów. W czerwcu 2018 roku powierzono mi zaszczytną funkcję opiekuna Studenckiego Koła Anatomicznego. Od początku mojej działalności w Studenckim Kole Anatomicznym (zarówno w roli przewodniczącego, jak i opiekuna) było ono uznawane za najlepsze Studenckie Koło Naukowe w obszarze nauk przedklinicznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

Jednym z przełomowych momentów mojej działalności naukowej, który znacząco wpłynął na jej dynamikę i obecny kształt było otrzymanie Diamentowego Grantu w 2016 roku. Złożony przeze mnie pod opieką dr. hab. med. Grzegorza Kopcia projekt pt. „Zmiana ekspresji genów apoptotycznych oraz profilu białkowego komórek serca w szczurzym, monokrotalinowym modelu nadciśnienia płucnego” uzyskał finansowanie i dał mi możliwość znacznego przyspieszenia ścieżki kariery naukowej. W celu realizacji projektu od lutego 2017 roku zostałem zatrudniony na stanowisku naukowo-technicznym w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

Moja praca doktorska pt. „*Mitral isthmus and cavotricuspid isthmus – anatomical basis for ablation of arrhythmogenic substrate*” przygotowana pod kierunkiem prof. dr. hab. med. Jerzego A. Walochy została oparta na cyklu 3 publikacji oryginalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej o sumarycznym *Impact Factor* równym 8,386 i obroniona z wyróżnieniem 10 kwietnia 2017 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Nie do przecenienia jest fakt, że rozprawa doktorska została przygotowana i obroniona jeszcze w trakcie trwania moich jednolitych studiów magisterskich – w wieku 24 lat, na szóstym roku studiów kierunku lekarskiego. Wyjątkowa możliwość wszczęcia i zakończenia przewodu doktorskiego jeszcze w trakcie trwania studiów magisterskich jest zarezerwowana dla beneficjentów realizowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego programu Diamentowy Grant, którego byłem laureatem. Ze względu na zaawansowanie mojej pracy badawczej wszcząłem przewód doktorski 19 stycznia 2017 roku. 9 marca 2017 roku zdałem egzaminy doktorskie z oceną celującą, a 10 kwietnia tego samego roku obroniłem pracę doktorską uznaną jednogłośnie przez Recenzentów i Komisję Doktorską za wyróżniającą się. Był to jeden z najszybciej przeprowadzonych przewodów doktorskich na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego. Następnie ukończyłem studia na kierunku lekarskim, 31 lipca 2017 roku otrzymując tytuł zawodowy lekarza. Opisana ścieżka to pierwszy (jak na razie jedyny) taki przypadek w nowożytnej historii Polski, kiedy student bez tytułu magistra (lub równorzędnego) uzyskał stopień doktora nauk. Jednocześnie w chwili nadania mi stopnia byłem jednym z najmłodszych w historii doktorów nauk medycznych w Polsce. Moja praca doktorska została wyróżniona Nagrodą Prezesa Rady Ministrów.

Po ukończeniu studiów, od października 2017 roku, podjąłem pracę na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Anatomii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Jednocześnie zostałem zatrudniony w Szpitalu Specjalistycznym im. J. Dietla w Krakowie w celu realizacji lekarskiego stażu podyplomowego. W listopadzie 2018 roku otrzymałem pełne prawo wykonywania zawodu lekarza oraz zostałem zakwalifikowany do odbycia szkolenia specjalizacyjnego w ramach rezydentury z zakresu kardiologii.

Odbyłem dwa miesięczne, zagraniczne staże naukowe. Pierwszy z nich zrealizowany w 2015 roku w Japonii w Department of Physiology and Biological Information, Dokkyo

Medical University, Tochigi dał mi możliwość zapoznania się ze specyfiką pracy ze zwierzętami doświadczalnymi oraz najnowocześniejszymi technikami laboratoryjnymi w obszarze badań podstawowych, szczególnie genomiki. Drugi z nich, zrealizowany w 2017 roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki w Visible Heart Laboratory, University of Minnesota był okazją do przeprowadzenia wspólnego projektu badawczego skupiającego się na ocenie funkcjonalnej anatomii prawej zastawki przedsionkowo-komorowej u człowieka z wykorzystaniem opatentowanego modelu doświadczalnego izolowanego, perfuzowanego mięśnia sercowego (Visible Heart®: functional cardiac anatomy using a 4-chamber isolated heart preparation of human hearts). Dodatkowo wyjazd zaowocował nawiązaniem stałej współpracy naukowo-badawczej pomiędzy zespołem Visible Heart Laboratory University of Minnesota a HEART - Heart Embryology and Anatomy Research Team.

W marcu 2018 roku zostałem powołany w skład Rady Młodych Naukowców, która jest zespołem opiniodawczo-doradczym Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

#### **b) Obecne miejsce zatrudnienia**

- I: Październik 2017 – obecnie,  
adiunkt, etat naukowo-dydaktyczny.  
Katedra i Zakład Anatomii  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: Prof. Jerzy A. Walocha

#### **c) Poprzednie miejsca zatrudnienia**

- I: Październik 2017 – październik 2018,  
lekarz stażysta.  
Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie  
Opiekun stażu: lek. Malwina Horoszko-Antonowicz
- II: Luty 2017 – grudzień 2018,  
referent techniczny, etat naukowo-techniczny.  
Klinika Chorób Serca i Naczyń  
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: Prof. Piotr Podolec

#### **d) Staże zagraniczne**

- I: Listopad 2017 – cztery tygodnie,  
wizytujący badacz.

*Visible Heart Laboratory,*  
*University of Minnesota, Stany Zjednoczone Ameryki*  
Kierownik: Prof. Paul A. Iaizzo

**II:** Lipiec 2015 – cztery tygodnie,  
wizytujący badacz.

*Department of Physiology and Biological Information,*  
*Dokkyo Medical University, Tochigi, Japonia*  
Kierownik: Prof. Yuuichi Hori

#### **e) Przynależność do organizacji i gremiów**

**I:** Marzec 2018 – obecnie,

członek Rady Młodych Naukowców, organu doradczego Ministra Nauki i Szkolnictwa  
Wyższego Rzeczypospolitej Polskiej.

**II:** Styczeń 2018 – obecnie,

członek Polskiego Towarzystwa Anatomicznego (PTA).

**III:** Wrzesień 2016 – obecnie,

członek *American Association of Clinical Anatomists (AACA)*.

**IV:** Maj 2015 – obecnie,

członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK)  
we wrześniu 2016 roku wybrany na członka Klubu 30 PTK.

**V:** Lipiec 2014 – obecnie,

członek *European Society of Cardiology (ESC)*.

**VI:** Lipiec 2014 – obecnie,

członek *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*.

**VII:** Październik 2013 – lipiec 2017,

członek Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium  
Medicum, w latach 2014-2016 wiceprzewodniczący zarządu.

**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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)**

**a) Tytuł osiągnięcia naukowego**

„Kieszonka przegrodowa – występowanie, metody obrazowania i znaczenie kliniczne nowo opisaney struktury anatomicznej”.

**b) Autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa**

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi monotematyczny cykl sześciu artykułów, w tym pięć artykułów oryginalnych oraz jeden przegląd systematyczny literatury z metaanalizą, opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście *Journal Citation Reports* (Thomson Reuters):

- I:** *Cardiac computed tomography compared with two-dimensional transesophageal echocardiography for the detection and assessment of atrial septal pouches*  
Mateusz K. Hołda\*, Agata Krawczyk-Ozóg, Mateusz Koziej, Wiesław Pawlik, Danuta Sorysz, Karolina Wszółek, Dariusz Dudek, Wiesława Klimek-Piotrowska,  
*The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2018;34:1305-1313,  
 DOI: 10.1007/s10554-018-1342-0,  
**Impact Factor: 2.036; MNiSW: 25 pkt.**
- II:** *Mid-esophageal BiCaval versus Short-Axis view of interatrial septum in two-dimensional transesophageal echocardiography for diagnosis and measurement of atrial septal pouches*  
Mateusz K. Hołda\*, Agata Krawczyk-Ozóg, Mateusz Koziej, Danuta Sorysz, Jakub Hołda, Dariusz Dudek, Wiesława Klimek-Piotrowska,  
*Echocardiography*, 2018;35:827-833,  
 DOI: 10.1111/echo.13847,  
**Impact Factor: 1.197; MNiSW: 20 pkt.**
- III:** *Left-sided atrial septal pouch is a risk factor for cryptogenic stroke*  
Mateusz K. Hołda\*, Agata Krawczyk-Ozóg, Mateusz Koziej, Danuta Sorysz, Jakub Hołda, Dariusz Dudek, Wiesława Klimek-Piotrowska,  
*Journal of the American Society of Echocardiography*, 2018;31:771-776,  
 DOI: 10.1016/j.echo.2018.01.023,  
**Impact Factor: 6.827; MNiSW: 35 pkt.**

**IV:** *Left-sided atrial septal pouch as a risk factor of cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis*

Mateusz K. Hołda\*, Mateusz Koziej,  
*Cerebrovascular Diseases*, 2018;46:223-229,  
DOI: 10.1159/000495573,  
**Impact Factor: 2.931; MNiSW: 35 pkt.**

**V:** *Porcine heart interatrial septum anatomy*

Mateusz K. Hołda\*, Jakub Hołda, Mateusz Koziej, Katarzyna Piątek,  
Wiesława Klimek-Piotrowska,  
*Annals of Anatomy*, 2018;217:24-28,  
DOI: 10.1016/j.aanat.2018.01.002,  
**Impact Factor: 1.852; MNiSW: 30 pkt.**

**VI:** *Morphological variations of the interatrial septum in ovine heart*

Mateusz K. Hołda\*, Agnieszka Pietsch-Fulbiszewska, Marek Trybus, Mateusz Koziej,  
*PLOS ONE*, 2018;13(12):e0209604,  
DOI: 10.1371/journal.pone.0209604,  
**Impact Factor: 2.766; MNiSW: 35 pkt.**

\* – autor korespondencyjny

Łączna wartość *Impact Factor* według *Thomson Reuters Journal Citation Reports* 2017 dla wymienionego cyklu prac wynosi 17,609. Łączna ilość punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na 2016 rok (lista A) dla wymienionego cyklu prac wynosi 180 pkt.

Informacje na temat mojego autorskiego wkładu w powstanie poszczególnych prac zostały zamieszczone w załączniku nr 5. Oświadczenia wszystkich pozostałych współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie artykułów zostały zebrane w załączniku nr 6.



**c) Omówienie celu naukowego, wyników i ewentualnego wykorzystania rezultatów prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

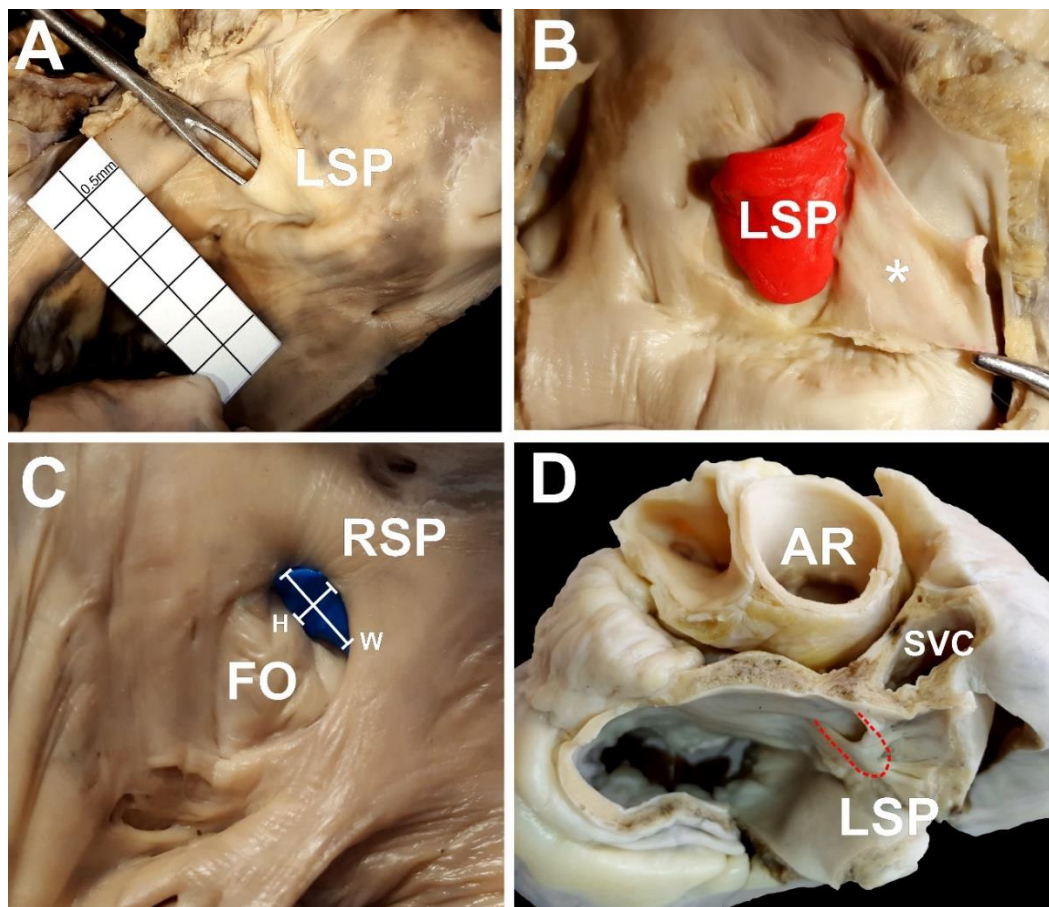
**Wprowadzenie**

Kieszonka przegrodowa (ang. *atrial septal pouch*) jest nowo opisaną strukturą anatomiczną w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej, pierwszy raz zauważoną i nazwaną w 2006 roku przez Breithardt i wsp.<sup>1</sup> a scharakteryzowaną w 2010 roku przez Krishnana i Salazara<sup>2</sup>. Wartym zauważania jest, że polskojęzyczny termin „kieszonka przegrodowa” nie funkcjonował do tej pory w literaturze i został utworzony przez mój zespół. W temacie kieszonki przegrodowej do tej pory opublikowano zaledwie osiemnaście artykułów oryginalnych, z czego osiem – mojego autorstwa.

Embriologicznie przegroda międzyprzedsionkowa zbudowana jest z przegrody pierwotnej (*septum primum*) i przegrody wtórnej (*septum secundum*). W czasie życia płodowego przegroda międzyprzedsionkowa jest niekompletna i scala się dopiero po urodzeniu<sup>3</sup>. U około 10-35% zdrowych dorosłych niezrośnięty fałd zastawki przegrody i obrzeża dołu owalnego tworzą kanał łączący oba przedsionki, biegnący na wskroś przez przegrodę międzyprzedsionkową, nazywany kanałem przetrwałego otworu owalnego<sup>4</sup>. Z definicji kieszonka przegrodowa jest strukturą zachyłkową, która może występować, kiedy kanał przetrwałego otworu owalnego jest nieobecny, ale blaszki przegrody pierwotnej i wtórnej nie są w całości ze sobą zrośnięte<sup>2</sup>. Zachyłek może być zlokalizowany zarówno po lewej jak i po prawej stronie przegrody (rycina 1).

By nadać kontekst dla podjętego przeze mnie i przedstawionego w niniejszym cyklu problemu badawczego, warto przytoczyć wyniki moich pierwszych, czysto morfologicznych badań skupiających się na anatomii przegrody międzyprzedsionkowej człowieka, realizowanych jeszcze przed nadaniem mi stopnia doktora. W artykule pt. „*Atrial septal pouch – Morphological features and clinical considerations*” opublikowanym w *International Journal of Cardiology* przedstawiłem najpełniejszy do tej pory morfologiczny opis (zarówno makroskopowy, jak i mikroskopowy) kieszonek przegrodowych<sup>5</sup>. W oparciu o makroskopową analizę 200 ludzkich serc określiłem częstość występowania poszczególnych typów budowy przegrody międzyprzedsionkowej. Najczęściej występującym wariantem okazała się być lewa kieszonka przegrodowa (41,5%), po której następował kanał przetrwałego otworu owalnego (25%), gładka przegroda (22,5%) i prawa kieszonka przegrodowa (5,5%). Co więcej, po raz pierwszy przedstawiłem przypadki współwystępowania prawej i lewej kieszonki przegrodowej w tym samym sercu – tzw. podwójna kieszonka przegrodowa (ang. *double septal pouch*) występująca w 5,5% przypadków. Termin „lewostronna kieszonka przegrodowa” opisuje zachyłek zlokalizowany po lewej stronie przegrody (kieszonki lewe lub podwójne), natomiast termin „prawostronna kieszonka przegrodowa” jest używany w przypadku zachyłka zlokalizowanego po prawej stronie przegrody (kieszonki prawe lub podwójne).

W pracy tej wykazano także zwiększoną częstość występowania kanału przetrwałego otworu owalnego w młodszej grupie wiekowej, a z drugiej strony – zwiększoną częstość występowania kieszonki przegrodowej u osób starszych ( $p = 0,002$ ). W publikacji tej przedstawiono także dokładne dane na temat wymiarów kieszonek przegrodowych. Na podstawie wykonanych odlewów kieszonek (rycina 1B i C) uwidoczniono ich kształt. Pozwoliło to także na wypracowanie matematycznego wzoru dla obliczania ich objętości. Wreszcie wykonałem pierwsze badania histologiczne preparatów lewych kieszonek przegrodowych, które pokazały, że ściana wolna kieszonki zbudowana jest z podwójnej warstwy endokardium, pomiędzy którym znajduje się tkanka łączna oraz poprzecznie biegnące włókna mięśniowe. Ściana przedsionkowa miała budowę typową dla ściany lewego przedsionka. Co więcej, zaobserwowano akumulację tkanki łącznej w pobliżu szczytu kieszonki.



**Rycina 1 – Widok na przegrodę międzyprzedsionkową.** (A) Lewa kieszonka przegrodowa (LSP) z włożonym w jej ujście próbnikiem. (B) Odlew lewej kieszonki przegrodowej. Ściana wolna kieszonki (\*) została odstąpiona. (C) Prawa kieszonka przegrodowa (RSP) z obecnym w jej świetle odlewem. (D) Widok na lewą kieszonkę przegrodową i otaczające je struktury, ukazujący sąsiedztwo z korzeniem aorty (AR). FO = dół owalny; H = wysokość ujścia; SVC = żyła główna górna; W = szerokość ujścia.

Wszystkie te obserwacje doprowadziły w efekcie do stworzenia teorii o ciągłej, trwającej całe życie przebudowie przegrody międzyprzedsionkowej, według której kanał przetrwałego otworu owalnego ewoluje w kieszonkę przegrodową lub gładką przegrodę. U osobników z bardzo krótką zastawką przetrwałego otworu owalnego (krótki kanał) jego fuzja jest kompletna i powoduje całkowite zamknięcie kanału z wykształceniem gładkiej przegrody

we wczesnym wieku. Długa zastawka przetrwałego otworu owalnego (długi kanał) może zespać się z przyległymi elementami przegrody międzyprzedsionkowej na trzech poziomach. Fuzja ograniczona do doogonowej części obszaru przylegania prowadzi do wykształcenia lewej kieszonki przegrodowej, a ta zachodząca tylko w centralnej części prowadzi do powstania podwójnych kieszonek. W końcu zrastanie się kanału tylko w jego dogłowej części prowadzi do wykształcenia prawej kieszonki przegrodowej. Dalsze zrastanie się elementów, szczególnie w przypadku małych kieszonek przegrodowych, prowadzi do stopniowego zamykania kieszonek od ich szczytu w kierunku ujścia i powstania gładkiej przegrody w późnym wieku<sup>5</sup>.

O ile morfologiczna budowa kieszonek przegrodowych została dość dokładnie poznana, to ich kliniczna rola była wciąż niejasna. Jednakże większość danych sugerowała, że położona po lewej stronie przegrody kieszonka może być poważnym graczem na arenie udaru niedokrwiennego mózgu. Od 2010 roku kilkanaście opisów przypadków wskazywało, że kieszonka zlokalizowana w lewym przedsionku może być miejscem pochodzenia materiału zakrzepowego i tym samym – źródłem zatoru<sup>6-11</sup>. W kolejnych latach kilka, głównie małych badań oryginalnych skupiło się na określeniu roli lewostronnej kieszonki przegrodowej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Niestety wyniki tych wstępnych, retrospektywnych badań nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy obecność kieszonki przegrodowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru kryptogennego mózgu<sup>12-17</sup>. Dodatkowo obecność lewostronnej kieszonki przegrodowej została powiązana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju migotania przedsionków<sup>18</sup>. Wydaje się, że prawostronna kieszonka przegrodowa nie ma żadnego znaczenia klinicznego<sup>5</sup>.

Wyniki przytoczonych powyżej badań były przyczyną mojego głębszego zainteresowania się tematem kieszonki przegrodowej, a w szczególności pogłębienia problemu jej znaczenia klinicznego, metod obrazowania i występowania tej struktury u innych gatunków.

***„Cardiac computed tomography compared with two-dimensional transesophageal echocardiography for the detection and assessment of atrial septal pouches”***

**Mateusz K. Hołda, Agata Krawczyk-Ożóg, Mateusz Koziej, et al.**

**The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2018;34:1305-1313.**

Prawdopodobne znaczenie kliniczne lewostronnej kieszonki przegrodowej spowodowało wzrost zainteresowania technikami jej przyżyciowej wizualizacji. Kieszonki przegrodowe mogą być obrazowane z użyciem dwóch metod: dwuwymiarowej echokardiografii przezprzełykowej oraz wzmacnianej kontrastem, bramkowanej elektrokardiograficznie wielorzędowej tomografii komputerowej serca, jednakże brak jest wiedzy na temat dokładności tych technik w wykrywaniu i ocenie kieszonek.

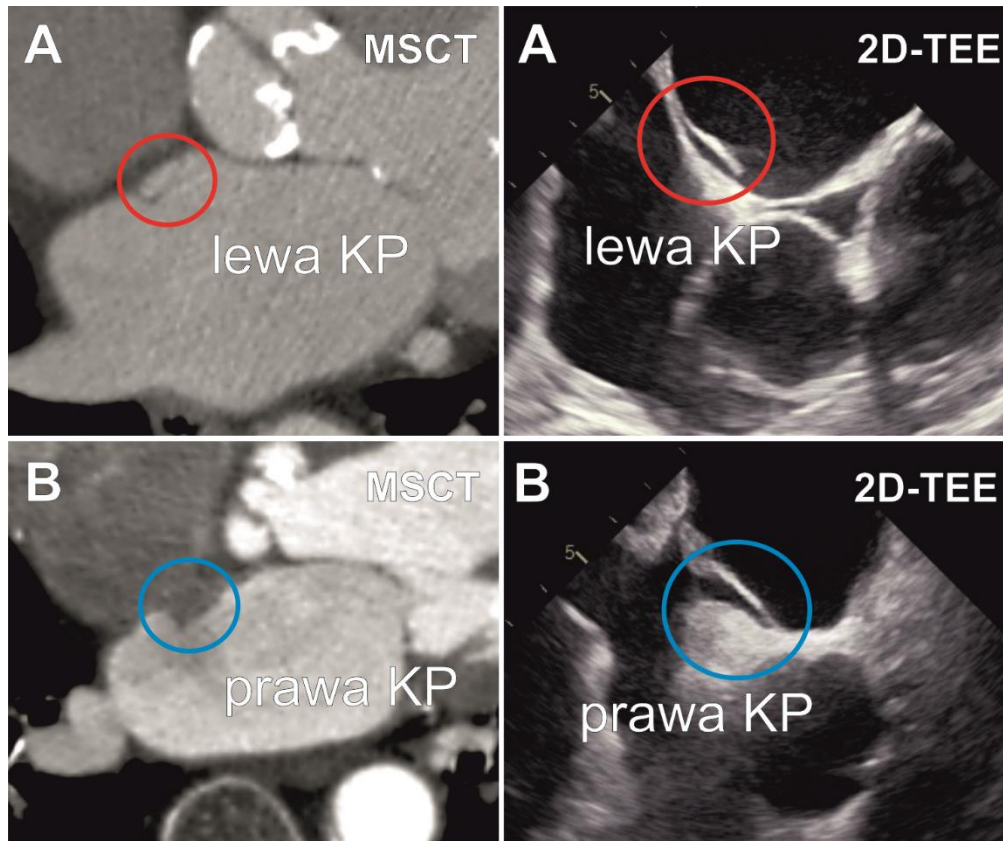
W pierwszym artykule włączonym do mojego cyklu habilitacyjnego obrałem sobie za cel porównanie zdolności i precyzji dwóch technik obrazowych: echokardiografii

przezprętkowej i tomografii serca z kontrastem oraz dopasowanego do nich materiału autopsyjnego w diagnozowaniu obecności oraz oceny morfologii kieszonek przegrodowych. Do badania włączono 150 kolejnych pacjentów, którzy zostali poddani zarówno badaniu echokardiograficznemu (dwuwymiarowe badanie przezprętkowe w dwóch projekcjach: środkowa 90°-120° – bicavalna oraz środkowa 30°-50° – oś krótka), jak i tomograficznemu (wzmacniana kontrastem, bramkowana elektrokardiograficznie 64-rzędowa tomografia) serca. Dodatkowo zbadano 50 pośmiertnych preparatów ludzkich serc utrwalonych w paraformaldehydzie od dopasowanych do pacjentów płcią, wiekiem i BMI dawców. Przegroda międzyprędkowa została sklasyfikowana przy użyciu tych samych kryteriów we wszystkich trzech grupach jako jeden z następujących wariantów: gładka przegroda, lewa kieszonka przegrodowa, prawa kieszonka przegrodowa, podwójna kieszonka przegrodowa lub kanał przetrwałego otworu owalnego. Zmierzono także maksymalną głębokość (D) kieszonek i wysokość ich ujścia (H) oraz obliczono objętość kieszonek, używając wcześniej stworzonego do tego celu wzoru:  $V [ml] = 0.013 \times (D [mm]) + 0.038 \times (H [mm])^5$ .

W tomografii komputerowej przegroda została sklasyfikowana jako lewa kieszonka przegrodowa w 56 przypadkach (37,3%), prawa kieszonka przegrodowa w 5 (3,3%) (rycina 2) i kanał przetrwałego otworu owalnego w kolejnych 5 (3,3%). Nie zaobserwowano podwójnych kieszonek. W echokardiografii przezprętkowej przegrodę określono jako posiadającą lewą kieszonkę przegrodową w 59 przypadkach (39,3%), prawą kieszonkę w 17 (11,3%) oraz podwójną kieszonkę przegrodową w 7 (4,7%) (rycina 2). Kanał przetrwałego otworu owalnego zdiagnozowano w 3 sercach (2%). Wazony współczynnik Kappa dla obrazowania przegrody w tomografii i echokardiografii przezprętkowej wyniósł 0,59 (dobra zgodność). Zgodność w ocenie morfologii przegrody uzyskano w 110 przypadkach (73,3%); u pozostałych 26,7% pacjentów zanotowano rozbieżności w klasyfikacji pomiędzy metodami. Obejmowały one głównie następujące konflikty: lewa kieszonka przegrodowa w echokardiografii – gładka przegroda w tomografii (11 przypadków, 27,5% wszystkich rozbieżności) oraz prawa kieszonka przegrodowa w echokardiografii – gładka przegroda w tomografii (11 przypadków, 27,5%).

Echokardiografia przezprętkowa była w stanie uwidocznic więcej prawych ( $p = 0,01$ ) oraz podwójnych kieszonek przegrodowych ( $p = 0,01$ ) niż tomografia komputerowa. Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnej różnicy w liczbie wykrytych lewych kieszonek przegrodowych (echo = 59 vs. tomografia = 56,  $p = 0,72$ ); różnica ta była większa w przypadku zbiorczego brania pod lewych i podwójnych kieszonek (tzw. kieszonki lewostronne) (echo = 66 vs. tomografia = 56,  $p = 0,24$ ), lecz wciąż pozostawała nieistotna statystycznie.

W materiale autopsyjnym lewa kieszonka przegrodowa była obecna w 44% przypadków, prawa kieszonka w 14% a podwójna w 6%; kanał przetrwałego otworu owalnego był zaobserwowany w 12% wszystkich przypadków. Częstość występowania lewej kieszonki przegrodowej była niższa w porównaniu do materiału autopsyjnego zarówno w przypadku obrazowania za pomocą tomografii (37,3% vs. 44%,  $p = 0,40$ ), jak i echokardiografii przezprętkowej (39,3% vs. 44,0%,  $p = 0,56$ ), lecz różnice te nie były istotne statystycznie.



Rycina 2 – Przegroda międzyprzedsionkowa tego samego pacjenta obrazowana przy użyciu wzmocnionej kontrastem, bramkowanej elektrokardiograficznie wielorzędowej tomografii komputerowej (MSCT) serca oraz dwuwymiarowej echokardiografii przezprzełykowej (2D-TEE). (A) Lewa kieszonka przegrodowa (KP). (B) Prawa KP.

W przypadku wymiarów lewostronnych kieszonek przegrodowych wysokość ich ujścia, a co za tym idzie również obliczona objętość – były istotnie mniejsze w przypadku pomiarów wykonywanych w echokardiografii przezprzełykowej niż w tomografii. Różnice dla tych parametrów zaobserwowano także, porównując metody obrazowe z materiałem autopsyjnym. Z drugiej strony zmierzona głębokość lewej kieszonki przegrodowej nie różniła się istotnie zarówno w tomografii, echokardiografii, jak i materiale autopsyjnym.

Wyniki tego badania wskazują, że zarówno dwuwymiarowa echokardiografia przezprzełykowa, jak i wzmocniona kontrastem tomografia komputerowa są porównywalnymi technikami, których można użyć do detekcji lewostronnej kieszonki przegrodowej, wykazując przy tym nieistotnie mniejszą częstość kieszonki w porównaniu do jej występowania w materiale autopsyjnym. Niemniej jednak zastosowanie kontrastu w echokardiografii przezprzełykowej (soli fizjologicznej zmieszanej z niewielką ilością powietrza) wydaje się być zdecydowanie lepszą techniką obrazową dla diagnostyki obecności kieszonek przegrodowych niż wzmocniona kontrastem tomografia komputerowa – z uwagi na możliwość bezsprzecznego wykrycia kanału przetrwałego otworu owalnego podczas próby Valsalvy, którego elementy mogą mylnie sugerować obecność kieszonki. Z tego względu echokardiografia przezprzełykowa ze środkiem cieniującym powinna być preferowana nad tomografią w wykrywaniu kieszonek przegrodowych. Kolejną kliniczną sugestią płynącą

z badania jest stwierdzenie, że głębokość kieszonki jest najbardziej konserwatywnym jej wymiarem i jej wartość nie różni się istotnie w zależności od wybranej metody obrazowania. Stąd wymiar ten powinien być stosowany w celu determinacji wielkości kieszonek.

***„Mid-esophageal BiCaval versus Short-Axis view of interatrial septum in two-dimensional transesophageal echocardiography for diagnosis and measurement of atrial septal pouches”***

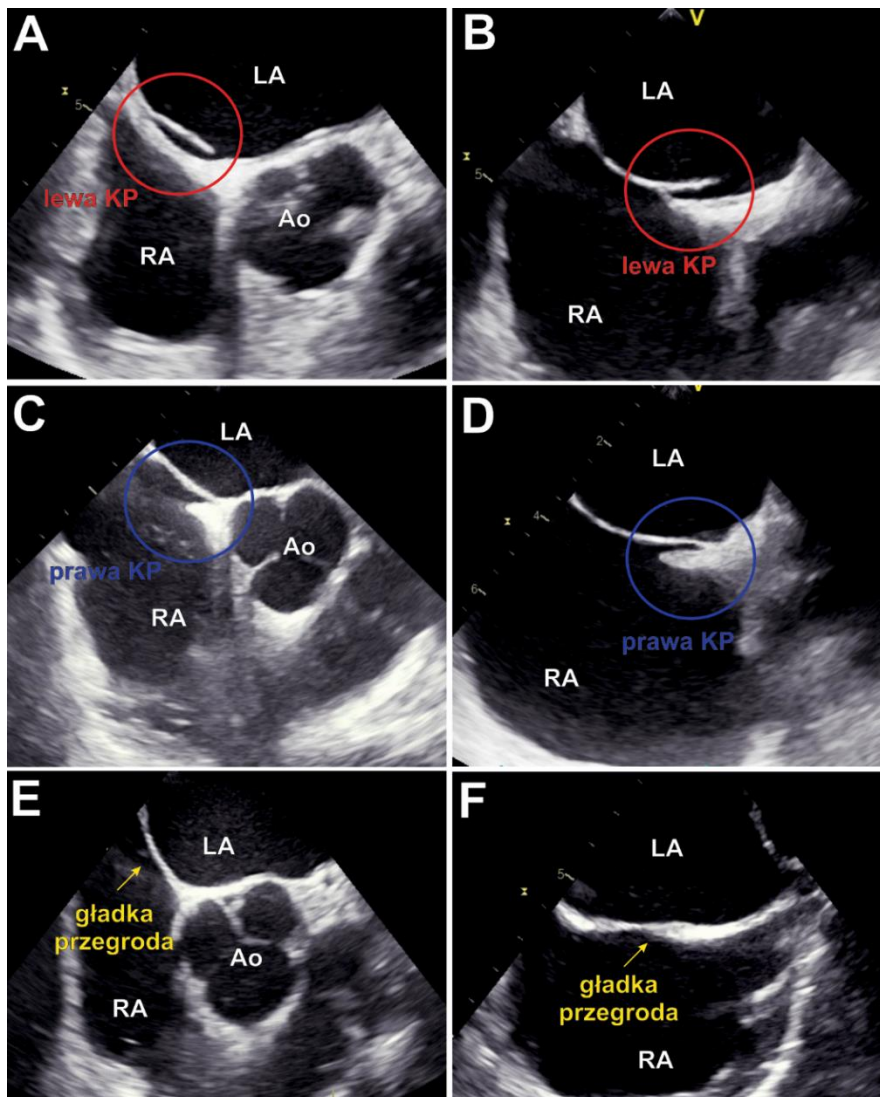
**Mateusz K. Hołda, Agata Krawczyk-Ożóg, Mateusz Koziej, et al.  
Echocardiography, 2018;35:827-833.**

Dwie projekcje: środkowo-przetykowa podłużna, ukierunkowana na ujścia obu żył głównych - 90°-120° (bicavalna) oraz środkowo-przetykowa 30°-50° (oś krótka) są najczęściej używanymi w echokardiografii przezprzetykowej do wizualizacji przegrody międzyprzedsionkowej. Jednak ich dokładność w obrazowaniu kieszonek przegrodowych nie jest znana, stąd też celem drugiego badania włączonego do mojego osiągnięcia było porównanie zdolności tych dwóch projekcji do wykrywania i oceny wymiarów kieszonek przegrodowych.

W badaniu tym retrospektywnie zidentyfikowano 393 kolejnych pacjentów, u których wykonano echokardiograficzne badanie przezprzetykowe z podaniem środka cieniującego w celu diagnostyki obecności kanału przetrwałego otworu owalnego. Z dalszej części badania wyłączono 229 pacjentów, u których zdiagnozowano obecność kanału przetrwałego otworu owalnego lub tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej. Dodatkowo z badania wyłączono 18 pacjentów, u których nie można było uzyskać dwóch zadowalającej jakości projekcji uwidaczniających przegrodę międzyprzedsionkową (bicavalna i oś krótka). W efekcie do badania włączono 146 pacjentów z przegrodą zobrazowaną w obu projekcjach (48,6% kobiet, średnia wieku = 43,7 ± 10,7 lat). Przegroda międzyprzedsionkowa została sklasyfikowana jako posiadająca lewą kieszonkę przegrodową, prawą kieszonkę przegrodową, podwójną kieszonkę przegrodową lub jako gładka przegroda (rycina 3). Zmierzono maksymalną głębokość kieszonek (D) oraz wysokość ich ujścia (H) podczas rozkurczu w spoczynku oraz wyliczono objętość kieszonek, używając następującego wzoru:  $V [ml] = 0,013 \times (D [mm]) + 0,038 \times (H [mm])^5$ .

Ważony współczynnik Kappa dla obrazowania przegrody w dwóch projekcjach wyniósł 0,68, co oznacza dobrą zgodność dla obu projekcji. Zgodność pomiędzy projekcjami w klasyfikacji przegrody wystąpiła w 119 przypadkach (81,5%). U pozostałych 18,5% pacjentów zaobserwowano następujące różnice: gładka przegroda w osi krótkiej – lewa kieszonka przegrodowa w projekcji bicavalnej (55,6% wszystkich rozbieżności); prawa kieszonka przegrodowa w osi krótkiej – gładka przegroda w projekcji bicavalnej (25,9%); gładka przegroda w osi krótkiej – prawa kieszonka przegrodowa projekcji bicavalnej (11,1%)

oraz lewa kieszonka przegrodowa w osi krótkiej – gładka przegroda w projekcji bicavalnej (7,4%). Zaobserwowaliśmy, że 77% (57/74) wszystkich wykrytych lewych kieszonek przegrodowych było zobrazowanych w obu projekcjach, podczas gdy tylko 35,7% (6/16) prawych kieszonek było zauważonych w obu projekcjach. Z użyciem projekcji bicavalnej byliśmy w stanie wykryć więcej lewych kieszonek przegrodowych w porównaniu do widoku w osi krótkiej, jednak zaobserwowana różnica nie była statystycznie istotna (72 vs. 59,  $p = 0,13$ ). Z drugiej strony liczba wykrytych prawych kieszonek przegrodowych była większa w projekcji w osi krótkiej niż w bicavalnej, lecz wciąż różnica nie była statystycznie istotna (9 vs. 13,  $p = 0,38$ ). Badanie nie wykazało istotnych różnic w zmierzonej wysokości ujścia lewej kieszonki przegrodowej (bicavalna =  $1,6 \pm 0,8$  mm; oś krótka =  $1,6 \pm 0,8$  mm). Analiza Bland–Altmana wykazała jednak, że głębokość lewych kieszonek przegrodowych różni się znacząco pomiędzy projekcjami i w projekcji bicavalnej jest większa ( $9,3 \pm 3,9$  mm) niż w osi krótkiej ( $8,1 \pm 3,1$  mm).



**Rycina 3 – Środkowo przetykowe projekcje dwuwymiarowej echokardiografii przezprzetykowej obrazujące przegrodę międzyprzedsionkową (projekcje: bicavalna i w osi krótkiej).** (A) Lewa kieszonka przegrodowa (KP) - oś krótka. (B) Lewa KP – projekcja bicavalna. (C) Prawa KP – oś krótka. (D) Prawa KP – projekcja bicavalna. (E) Gładka przegroda – oś krótka. (F) Gładka przegroda – projekcja bicavalna; Ao = zastawka aortalna; LA = lewy przedsionek; RA = prawy przedsionek.

Wyniki mojego badania pokazują, że projekcja bicavalna jest w stanie wykryć więcej lewostronnych kieszonek przegrodowych w porównaniu do projekcji w osi krótkiej. Odwrotna sytuacja jest obserwowana dla prawostronnych kieszonek przegrodowych, które lepiej wizualizować w osi krótkiej. Rozbieżności w obu projekcjach dotyczą jednak jedynie braku wykrycia kieszonki w jednej z projekcji (gładka przegroda) i jej obecności w drugiej. Dlatego też rekomendujemy, by diagnoza obecności kieszonki u danego pacjenta była stawiana na podstawie minimum dwóch projekcji przezprzełykowych. Kolejnym wnioskiem, który można wysnuć w oparciu o wyniki niniejszego badania jest rekomendacja pomiaru głębokości lewostronnych kieszonek przegrodowych w środkowo-przełykowej projekcji bicavalnej. Ponieważ projekcja ta zorientowana jest wzdłuż długiej osi samej kieszonki, tym samym najlepiej oddaje ona warunki anatomiczne tej struktury, co zapewnia najdokładniejszy pomiar głębokości w tej właśnie projekcji.

***„Left-sided atrial septal pouch is a risk factor for cryptogenic stroke”***

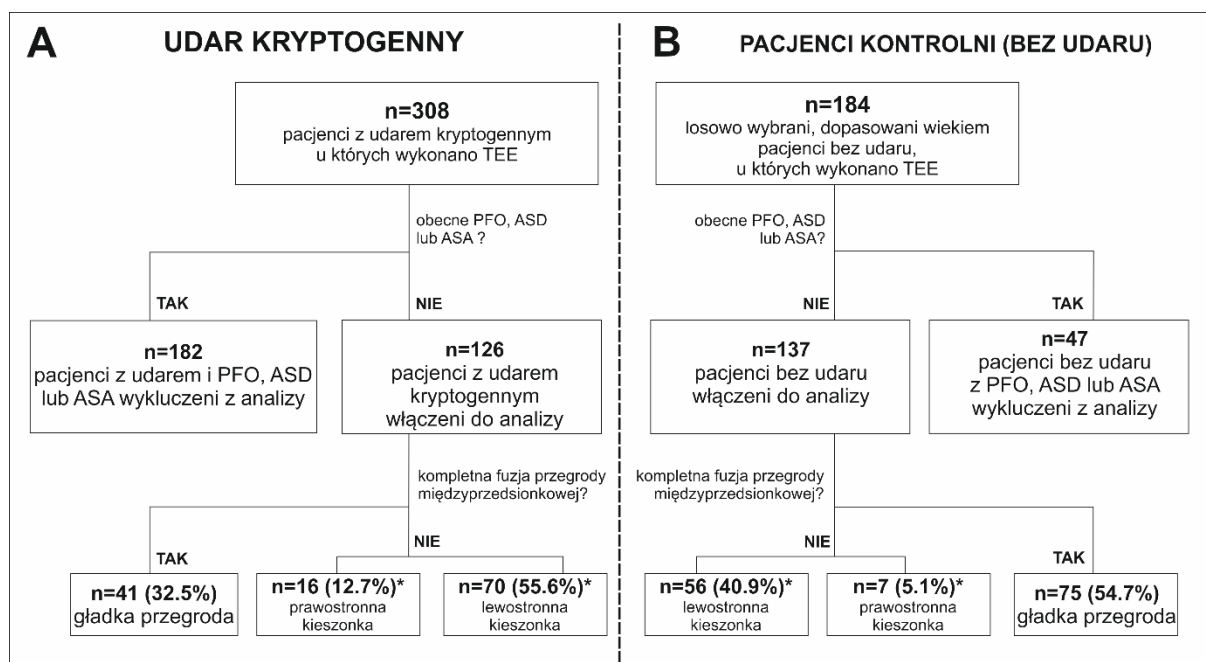
**Mateusz K. Hołda, Agata Krawczyk-Ożóg, Mateusz Koziej, et al.**

**Journal of the American Society of Echocardiography, 2018;31:771-776.**

W kolejnej pracy wchodzącej w niniejszy cykl za cel obrałem sobie ustalenie, czy obecność lewostronnej kieszonki przegrodowej może być czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru kryptogennego mózgu. Dla realizacji tego zamierzenia retrospektywnie oceniłem 308 kolejnych pacjentów (rasa kaukaska) z udarem kryptogennym (pierwszy ostry udar), którzy mieli wykonane przezprzełykowe badanie echokardiograficzne. Udar kryptogeny został zdefiniowany w oparciu o zmodyfikowane kryteria TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)<sup>19</sup> i był rozpoznany u pacjentów, którzy pomimo intensywnej diagnostyki nie wykazywali ewidentnego źródła materiału zatorowego w tym pochodzenia sercowego. Morfologia przegrody międzyprzedsionkowej została oceniona przy użyciu przezprzełykowego badania echokardiograficznego, a nagrane obrazy zostały ponownie ocenione przez autorów tej pracy. Pacjenci z obecnym w badaniu echokardiograficznym kanałem przetrwałego otworu owalnego, ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej oraz tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej zostali wykluczeni z dalszej analizy. W efekcie 126 pacjentów z udarem kryptogennym zostało włączonych do badania, w której to grupie oceniono częstość występowania oraz morfologię kieszonek przegrodowych (rycina 4A). Co więcej, zidentyfikowano grupę 184 dopasowanych wiekiem do grupy badawczej pacjentów, u których nie stwierdzono objawów udaru mózgu (jakiegokolwiek typ udaru lub przemijający atak niedokrwienny) i którzy mieli wykonane przezprzełykowe badanie echokardiograficzne z jakiegokolwiek innego powodu klinicznego niż diagnostyka źródła udaru. Podobnie pacjenci z obecnym w tej grupie w badaniu echokardiograficznym kanałem przetrwałego otworu owalnego, ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej oraz tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej zostali wykluczeni z dalszej analizy. Ostatecznie do grupy kontrolnej



włączono 137 pacjentów bez udaru, u których oceniono częstość występowania oraz morfologię kieszonek przegrodowych (rycina 4B).



**Rycina 4 – Schemat blokowy pokazujący proces włączenia pacjentów do badania.** (A) Grupa badawcza: pacjenci z udarem kryptogennym (pierwszy ostry udar). (B) Grupa kontrolna (bez udaru). ASA = tętniak przegrody międzyprzedsionkowej; ASD = ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; PFO = kanał przetrwałego otworu owalnego. \*Jeden pacjent z podwójną kieszonką przegrodową (współwystępowanie lewej i prawej kieszonki przegrodowej w tym samym sercu bez istniejącego połączenia między przedsionkami przez przegrodę).

Lewostronna kieszonka przegrodowa była obecna u 55,6% pacjentów z udarem kryptogennym i u 40,9% pacjentów bez udaru ( $p = 0,02$ ). Częstość występowania prawostronnej kieszonki przegrodowej wynosiła odpowiednio 12,7% i 5,1% ( $p = 0,03$ ). W analizie jednoczynnikowej pacjenci z lewostronną kieszonką przegrodową wykazywali większe prawdopodobieństwo wystąpienia udaru kryptogennego mózgu (iloraz szans: 1,81; 95% CI, 1,11-2,95;  $p = 0,02$ ). Wyniki te zostały potwierdzone po uwzględnieniu innych czynników ryzyka udaru mózgu (tj. wiek, płeć, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu i cukrzyca) w modelu wielokrotnej regresji logistycznej (iloraz szans: 2,02; 95% CI, 1,19-3,41;  $p = 0,01$ ).

Średnia głębokość lewostronnej kieszonki przegrodowej, wysokość jej ujścia oraz jej objętość pacjentów z udarem kryptogennym wynosiły odpowiednio:  $8,4 \pm 3,2$  mm,  $1,5 \pm 0,8$  mm oraz  $0,17 \pm 0,06$  ml. Średnie wartości tych wymiarów w grupie bez udaru kształtowały się następująco:  $9,5 \pm 4,4$  mm,  $1,71 \pm 0,84$  mm oraz  $0,19 \pm 0,08$  ml. Wartości zmierzone w grupie pacjentów kontrolnych były nieco większe od wartości przypisanych grupie badawczej, jednak nie były one statystycznie istotne ( $p > 0,05$ ).

Podsumowując, w badaniu tym zaprezentowałem związek pomiędzy obecnością lewostronnej kieszonki przegrodowej i udarem kryptogennym. Lokalne wykrzepianie krwi wewnątrz kieszonki jest uważane za główny patofizjologiczny mechanizm stojący za zaangażowaniem lewostronnej kieszonki przegrodowej w powstawanie udaru niedokrwiennego. Kilka czynników może sprzyjać temu zjawisku. Po pierwsze stany prowadzące do przyściennego zastoju krwi w przedsionku, takie jak duże ciśnienie w lewej komorze, zwężenie zastawki mitralnej, niewydolność serca czy migotanie przedsionków zwiększają ryzyko tworzenia materiału zatorowego w lewostronnej kieszonce przegrodowej. Kolejnym proponowanym mechanizmem jest lokalne zapalenie wewnątrz kieszonki, które może przyczyniać się do wytworzenia materiału zatorowego. Z drugiej strony laminarny wpływ z prawostronnych żył płucnych jest uważany za mechanizm ochronny, dzięki któremu nie w każdej z kieszonek dochodzi do wytworzenia zakrzepu, a jego zaburzenie może działać protrombogenicznie<sup>6</sup>.

**„Left-sided atrial septal pouch as a risk factor of cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis”**

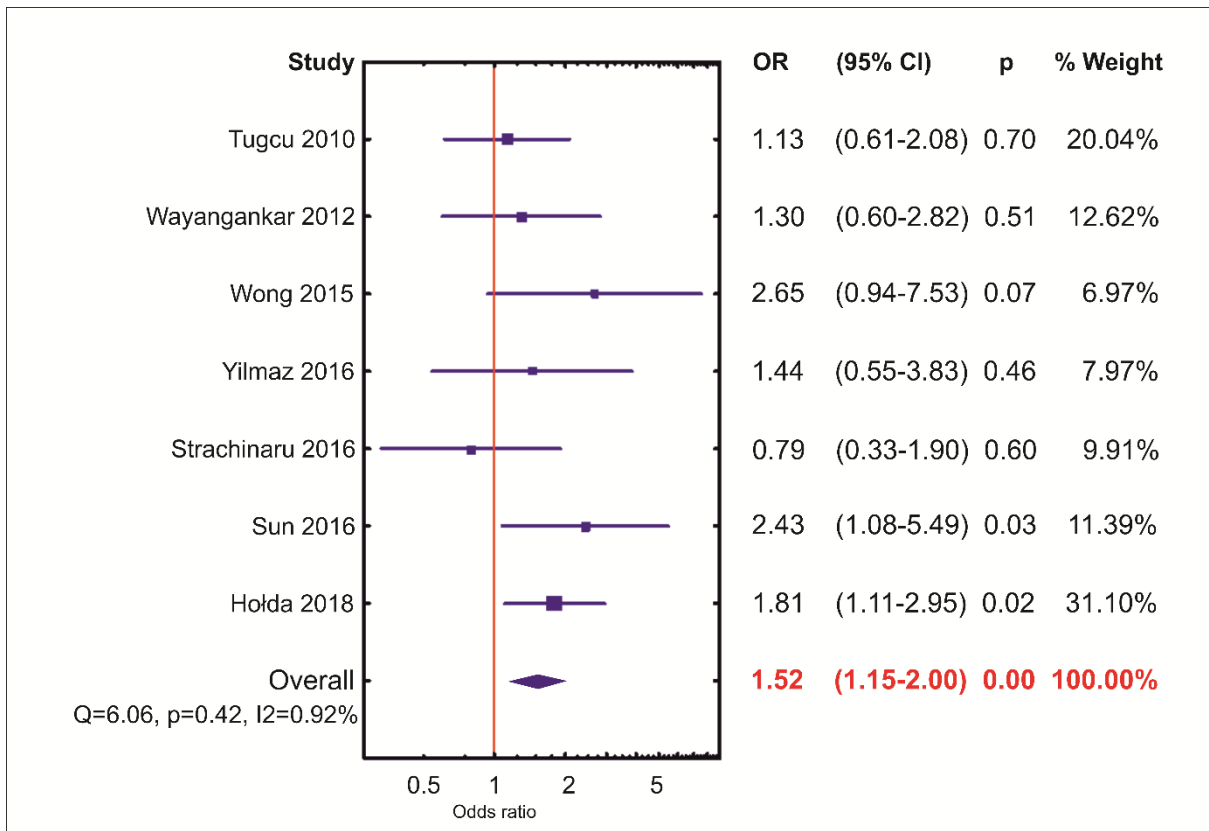
**Mateusz K. Hołda, Mateusz Koziej  
Cerebrovascular Diseases, 2018;46:223-229.**

Bezpośrednim następstwem wyników uzyskanych w wyżej omówionym badaniu było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy, których celem było określenie, czy obecność lewostronnej kieszonki przegrodowej jest związana z udarem kryptogenym.

W tym celu przeprowadziliśmy przegląd systematyczny literatury w oparciu o elektroniczne bazy danych PubMed, EMBASE oraz Scopus. Termin *septal pouch* LUB *atrial septal pouch* został użyty w celu ich przeszukania, które nie było ograniczone pod względem języka publikacji czy też czasu ukazania się pracy. Badania musiały spełnić następujące kryteria włączenia pracy do metaanalizy: (1) oceniały morfologię przegrody międzyprzedsionkowej u człowieka, (2) podawały częstość występowania lewostronnej kieszonki przegrodowej u pacjentów z udarem kryptogenym i (3) porównały tych pacjentów z grupą kontrolną bez udaru. Przeszukiwanie baz danych pozwoliło na identyfikację 55 rekordów. Dodatkowe wyszukiwanie ręczne wyodrębniło sześć kolejnych publikacji. Czterdzieści trzy rekordy zostały wykluczone, ponieważ były opisami przypadków, abstraktami konferencyjnymi, komentarzami redaktorskimi, artykułami poglądowymi, rozdziałami książek, podwójnymi publikacjami lub podawały dane na temat kieszonek przegrodowych niezlokalizowanych w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej. Z pozostałych osiemnastu artykułów wykluczono kolejnych jedenaście, które nie określały częstości występowania lewostronnych kieszonek przegrodowych u pacjentów z udarem kryptogenym. W efekcie siedem badań spełniło kryteria włączenia i zostało uwzględnionych w metaanalizie. Sześć spośród nich opierało się o echokardiografię przezprzełykową, a jedno o tomografię komputerową. Analiza *funnel plot*

nie wykazała istotnej tendencji publikacyjnej, która mogłaby wpłynąć na wyniki (*Egger's test*:  $p = 0,98$ ).

Udar kryptogenny, który w skrócie definiowany był jako udar niedokrwienny bez uchwytneho źródła, pomimo dokładnej diagnostyki pacjenta został rozpoznany u 400 pacjentów. Dodatkowo 1456 pacjentów bez udaru posłużyło za grupę kontrolną. W grupie pacjentów z udarem kryptogennym zidentyfikowano łącznie 138 lewostronnych kieszonek przegrodowych ze zbiorczą częstością występowania wyliczoną na 29,8% (95% CI = 17,5-43,7%; model typu *random-effects*). W grupie kontrolnej zidentyfikowano 268 lewostronnych kieszonek przegrodowych ze zbiorczą częstością występowania wyliczoną na 21,0% (95% CI = 13,7-29,5%; model typu *random-effects*). W wyniku metaanalizy ryzyko udaru kryptogennego u pacjentów z lewostronną kieszonką przegrodową było wyższe niż u pacjentów bez obecnej położonej po lewej stronie przegrody międzyprzedsionkowej kieszonki (iloraz szans: 1,52; 95% CI = 1,15-2,00;  $p < 0,001$ ; model typu *random-effects*) (rycina 5). W analizie nie znaleziono dowodów na heterogeniczność ( $I^2 = 0,92\%$ ;  $p = 0,42$ ).



**Rycina 5 – Wykres metaanalizy uwzględniający wyniki istotnych badań porównujących pacjentów z udarem kryptogennym z grupą kontrolną.** Badania zostały przedstawione w wersach z uwzględnieniem wagi poszczególnych prac wyrażonych w postaci kwadratów o proporcjonalnej wielkości. Ogólny efekt został przedstawiony w ostatnim wersie i zaznaczony za pomocą rombu. CI – przedział ufności; OR – iloraz szans.

Nasze metaanalityczne podejście potwierdziło rezultaty naszego badania oryginalnego mówiącego o wyższym ryzyku udaru kryptogennego w grupie pacjentów z obecną lewostronną kieszonką przegrodową w porównaniu do populacji bez tej kieszonki.

Niemniej jednak istnieje potrzeba przeprowadzenia dużych, wielośrodkowych, prospektywnych badań, które jednoznacznie ustalą rolę lewostronnej kieszonki przegrodowej jako niezależnego czynnika ryzyka udaru mózgu. Do rozwiązania pozostaje między innymi kwestia, czy wszystkie lewostronne kieszonki przegrodowe powinny zostać uznane za niepożądane, czy też tylko te o określonych wymiarach i przy określonych warunkach hemodynamicznych należy uznać za potencjalne źródło udaru mózgu. Dodatkowo należy odpowiedzieć na pytanie, czy sama obecność lewostronnej kieszonki przegrodowej u pacjentów z udarem kryptogennym jest wskazaniem do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego lub zastosowania innego rodzaju terapii. Metody zamykania lub niszczenia struktury lewostronnej kieszonki, zapewne oparte w większym stopniu o interwencje przezcewnikowe niż chirurgiczne, także mogą być rozważane. Obiecującymi technikami dla zamykania tak małej struktury wydają się zastosowanie termicznego zespalania ścian kieszonki falami o częstotliwościach radiowych lub przezcewnikowe zakładanie szwów, co pozwoli na eliminację źródła materiału zatorowego bez pozostawiania w świetle lewego przedsionka żadnych urządzeń.

### **„Porcine heart interatrial septum anatomy”**

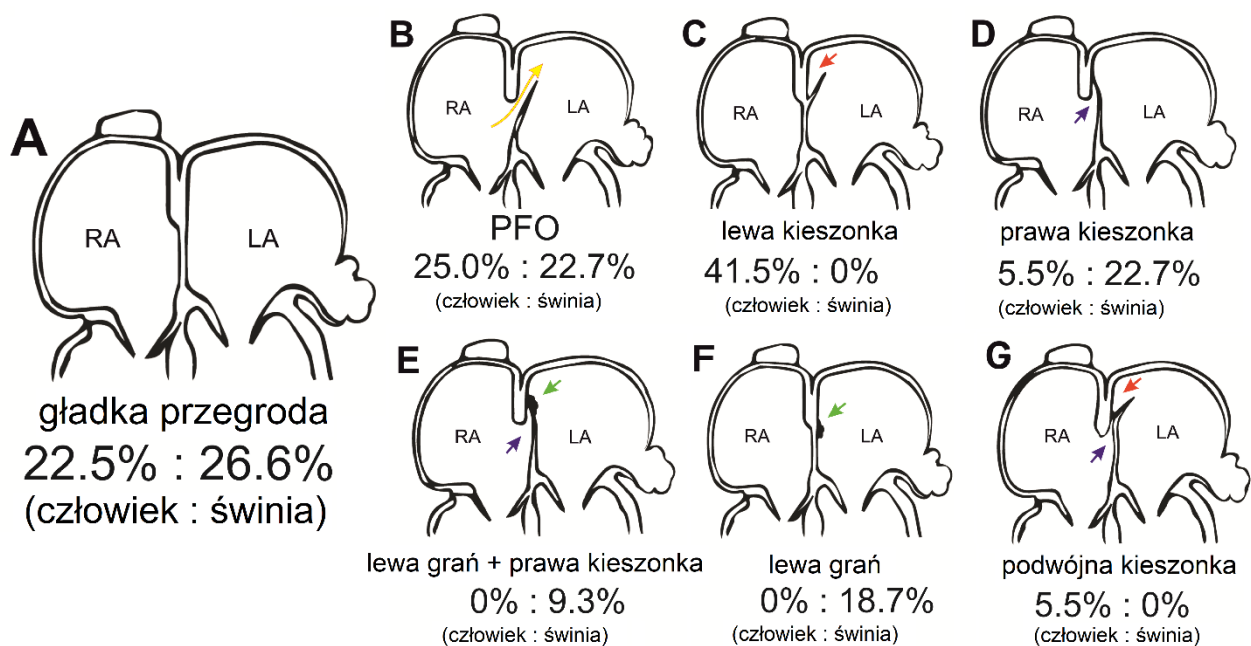
**Mateusz K. Hołda, Jakub Hołda, Mateusz Koziej, et al.  
Annals of Anatomy, 2018;217:24–28.**

Potencjalne znaczenie kliniczne lewostronnej kieszonki przegrodowej podniosło pytanie o wprowadzenie ewentualnych metod i narzędzi, które mogłyby być wykorzystane do zniszczenia lub zamknięcia kieszonki, a tym samym wyeliminowania jej niekorzystnego oddziaływania. Z uwagi na swoje duże podobieństwo do serca ludzkiego serce świńskie jest najpowszechniej używanym modelem w kardiologii doświadczalnej oraz podczas szkoleń dla operatorów z zakresu kardiologii inwazyjnej<sup>20</sup>. Serce świńskie jest szeroko wykorzystywane do testowania nowych urządzeń oraz technik operacyjnych i przezcewnikowych. W wielu badaniach także przegroda międzyprzedsionkowa była używana jako model doświadczalny imitujący tkankę ludzką<sup>21,22</sup>. Co za tym idzie, także nowe strategie dotyczące kieszonki przegrodowej mogłyby być testowane w tym modelu zwierzęcym przed ich pierwszym użyciem u pacjentów. Niestety nie posiadamy wiedzy na temat obecności kieszonek przegrodowych i dokładnej budowy samej przegrody międzyprzedsionkowej u świń. Dlatego też w omawianym badaniu podjąłem się oceny morfologii przegrody międzyprzedsionkowej u świni w celu porównania jej budowy z przegrodą ludzką ze szczególnym naciskiem na określenie obecności lewostronnych kieszonek przegrodowych u obu gatunków.

W tym celu przebadano 75 serc świńskich (*Sus scrofa f. domestica*) pobranych podczas komercyjnego uboju zwierząt. Oceniono lewostronną i prawostronną morfologię przegrody międzyprzedsionkowej. Przyjęto, że przegroda może być sklasyfikowana jako jeden z następujących wariantów: kanał przetrwałego otworu owalnego, prawa kieszonka przegrodowa, lewa kieszonka przegrodowa, podwójna kieszonka przegrodowa lub jako gładka

przegroda. Co więcej, zmierzono zarówno długość kanału przetrwałego otworu owalnego, jak i głębokość kieszonek przegrodowych oraz szerokość i wysokość ich ujścia.

Najczęściej obserwowanym wariantem budowy przegrody międzyprzedsionkowej u świń była gładka przegroda (26,6%), za którą kolejno występowały kanał przetrwałego otworu owalnego (22,7%) i prawa kieszonka przegrodowa (22,7%). Nie zaobserwowano obecności lewej, a co za tym idzie także podwójnych kieszonek. W 28% wszystkich przypadków po lewej stronie przegrody – w miejscu, w którym można byłoby się spodziewać obecności lewej kieszonki przegrodowej – obecny był zgrubiały fałd tkanki (lewa grań przegrodowa). W siedmiu przypadkach (9,3%) lewa grań współwystępowała z prawą kieszonką przegrodową, a w pozostałych 14 przypadkach (18,7%) grań zlokalizowana była na gładkiej od strony prawej przegrodzie (rycina 6). Sumarycznie prawa kieszonka przegrodowa (z lub bez towarzyszącej lewej grani) była obecna w 32% serc. Średnia długość kanału przetrwałego otworu owalnego wyniosła  $7,1 \pm 1,5$  mm, natomiast średnie wymiary prawej kieszonki kształtowały się następująco: głębokość =  $6,3 \pm 2,2$  mm, szerokość ujścia =  $5,8 \pm 1,2$  mm i wysokość ujścia  $5,3 \pm 1,6$  mm.



**Rycina 6 – Schematyczny widok na przegrodę międzyprzedsionkową z porównaniem jej morfologii pomiędzy człowiekiem a świnia (Hołda i wsp., 2016)<sup>5</sup>.** (A) Gładka przegroda. (B) Kanał przetrwałego otworu owalnego (PFO). (C) Lewa kieszonka przegrodowa. (D) Prawa kieszonka przegrodowa. (E) Lewa grań przegrodowa. (F) Lewa grań przegrodowa z towarzyszącą prawą kieszonką przegrodową. (G) Podwójna kieszonka przegrodowa. LA – lewy przedsionek, RA – prawy przedsionek.

Badanie to pokazuje, że ludzka przegroda międzyprzedsionkowa wykazuje znaczne różnice w budowie w porównaniu do świńskiej, w obrębie której nie spotkamy lewej kieszonki przegrodowej, a co za tym idzie – także podwójnych kieszonek. W artykule tym omówiono dokładnie prawdopodobne czynniki, które mogą wyjaśniać to zjawisko. Kilka czynników zarówno tych związanych z rozwojem płodowym, jak i z późniejszym życiem osobniczym może

być odpowiedzialnych za różnice w sposobie fuzji elementów kanału przetrwałego otworu owalnego i co za tym idzie – powodować brak wykształcenia lewej kieszonki u świń. Po pierwsze sam rozwój embrionalny przegrody może pełnić istotną rolę w tym zjawisku. Mimo że proces dzielenia się jam przedsionków uważany jest za relatywnie spójny u wszystkich łżyskowców, można zauważyć pewne niewielkie, lecz jak się okazuje istotne różnice w tym procesie pomiędzy organizmem ludzkim a świńskim<sup>23,24</sup>. Stopniowa migracja przegrody pierwotnej wraz z przesuwaniem się ujścia żyły głównej dolnej z pozycji bardziej centralnej w prawą stronę są odpowiedzialne za zamykanie się otworu owalnego u obu gatunków<sup>25</sup>. W sercu świńskim, w przeciwieństwie do serca człowieka, żyła główna dolna i górna nie są ustawione w jednej osi, lecz wpadają do prawego przedsionka – ustawione w stosunku do siebie pod kątem rozwartym (żyła główna dolna odchylona bardziej na lewą stronę). Co za tym idzie, kształt oraz rozmiar przegrody pierwotnej jest inny, co może być przyczyną niewystępowania lewej kieszonki w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej u dorosłej świni. Co więcej, odmienne ułożenie żył głównych może powodować różnice w wewnątrzprzedsionkowym przepływie krwi, które także mogą przyczyniać się do innego wzorca zespalania się blaszek przegrody. Tak że długość kanału przetrwałego otworu owalnego jest znacznie mniejsza u świń w porównaniu z człowiekiem ( $7,1 \pm 1,5$  vs.  $9,2 \pm 3,9$  mm;  $p = 0,03$ ), co może być wynikiem wspomnianego wyżej odmiennego ułożenia żył głównych oraz odmiennego ułożenia i liczby żył płucnych wpadających do lewego przedsionka (brak drugiej żyły płucnej prawej u świń). Krótszy kanał przetrwałego otworu owalnego, a co za tym idzie również krótszy obszar nachodzenia na siebie ściany kanału i lewej strony przegrody międzyprzedsionkowej w sercu świni może być przyczyną tego, że fuzja pomiędzy tymi elementami nie wytwarza lewej kieszonki przegrodowej, lecz w zamian w miejscu zrośnięcia się kanału obserwujemy lewą grań przegrodową (zgrubienie tkanki).

Podsumowując, istnieją zasadnicze różnice w budowie przegrody międzyprzedsionkowej pomiędzy człowiekiem a organizmem świni, co powinno być brane pod uwagę w przypadku projektowania i wykonywania badań z użyciem świńskiej przegrody międzyprzedsionkowej jako modelem doświadczalnym. Niewystępowanie lewej kieszonki przegrodowej u świni powoduje niemożność wykorzystania tego gatunku do przyszłych eksperymentalnych badań nad technikami i narzędziami celowanymi na lewostronną kieszonkę przegrodową.

***„Morphological variations of the interatrial septum in ovine heart”***

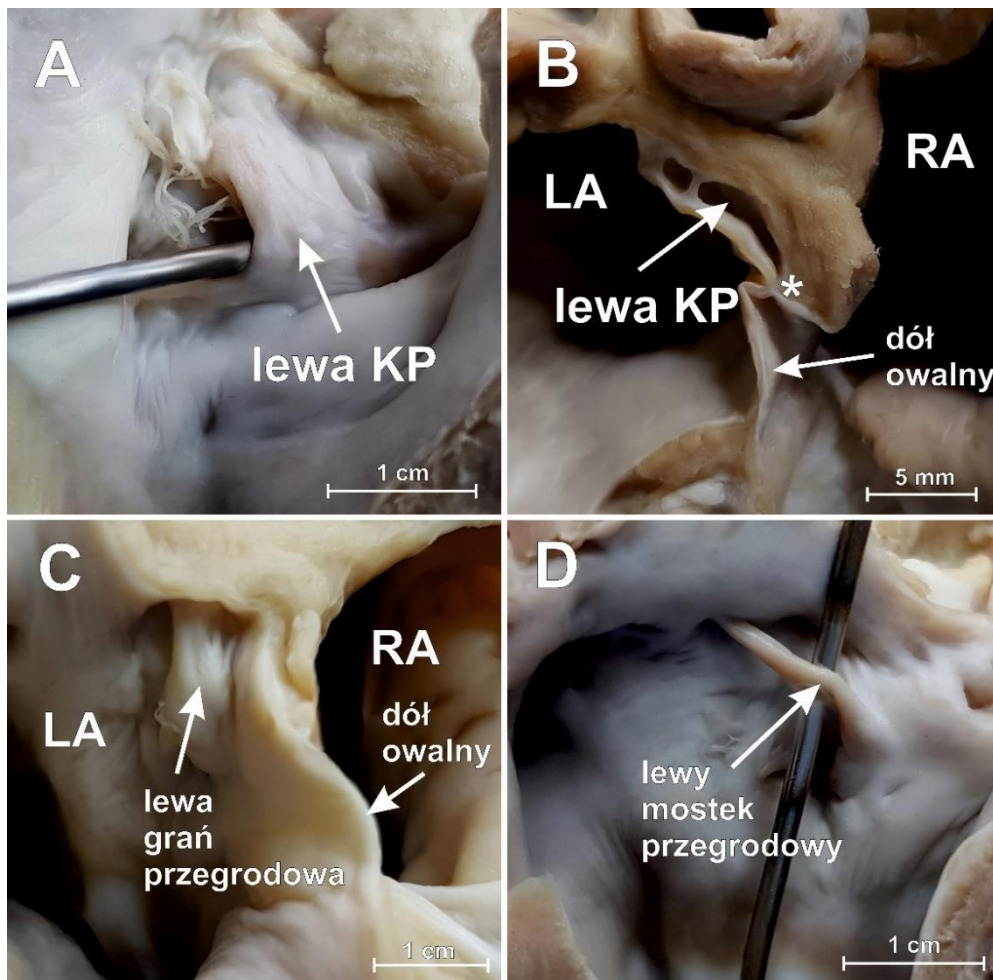
**Mateusz K. Hołda, Agnieszka Pietsch-Fulbiszewska, Marek Trybus, Mateusz Koziej  
PLOS ONE, 2018;13(12):e0209604.**

Kolejnym gatunkiem szeroko wykorzystywanym w kardiologii eksperymentalnej jest owca domowa. Niestety anatomia owczej przegrody międzyprzedsionkowej jest słabo poznana, tym bardziej nie posiadamy informacji o obecności kieszonek przegrodowych u tego gatunku. Dlatego też w ostatniej z prac przedstawionych w tym cyklu za cel obrałem sobie

ocenę morfologii przegrody międzyprzedsionkowej serca owczego i porównanie jej budowy z budową przegrody w sercu ludzkim oraz świńskim.

Dla wypełnienia tego celu zbadano 60 owczych serc (*Ovis aries*). Aby umożliwić bezpośrednie międzygatunkowe porównania, metodologia tego badania była tożsama z tą opisaną w artykule dotyczącym morfologii przegrody u świń.

Najczęstszym wariantem przegrody u owcy był kanał przetrwałego otworu owalnego, obecny w 25% przypadków ze średnią długością kanału wynoszącą  $5,4 \pm 2,3$  mm. Gładka przegroda była zaobserwowana w 18,3% serc. Lewa kieszonka przegrodowa była obecna w 11,7% (rycina 7A, B), podczas gdy lewa grań przegrodowa (rycina 7C) i lewy mostek przegrodowy (rycina 7D) były obserwowane odpowiednio w 15% i 10% przypadków. Częstość występowania prawej kieszonki przegrodowej została określona na 20%, z tym, że w 10% przypadków kieszonka ta występowała samodzielnie, a w kolejnych 10% wszystkich serc towarzyszyła jej lewa grań przegrodowa. Nie zaobserwowano podwójnych kieszonek przegrodowych.



**Rycina 7 – Widok od tyłu na przegrodę międzyprzedsionkową owcy z różnymi wariantami morfologicznymi jej budowy.** (A) Lewa kieszonka przegrodowa (KP) z próbnikiem włożonym w jej światło. (B) Przekrój przez przegrodę z lewą KP z widocznym punktem rośnięcia (\*) pomiędzy elementami przegrody pierwotnej i wtórnej. (C) Lewa grań przegrodowa. (D) Lewy mostek przegrodowy. LA – lewy przedsionek, RA – prawy przedsionek.

Średnia głębokość prawej kieszonki przegrodowej wyniosła  $3,4 \pm 1,2$  mm, a szerokość jej ujścia i jego wysokość były równe odpowiednio  $7,9 \pm 1,8$  mm oraz  $2,8 \pm 1,0$  mm. Dla lewej kieszonki przegrodowej wartości te wynosiły odpowiednio  $6,0 \pm 1,7$  mm,  $7,9 \pm 2,4$  mm oraz  $4,1 \pm 1,6$  mm.

Tabela 1 przedstawia porównanie wariantów budowy przegrody u człowieka, świni i owcy, ukazując jednocześnie znaczne międzygatunkowe różnice. Najbardziej widoczną z nich jest ta dotycząca lewej kieszonki przegrodowej, która jest obecna u człowieka w 41,5% przypadków, u owcy w 11,7% i całkowicie jej brak u świń.

Tabela 1. Porównanie międzygatunkowych wariantów w budowie przegrody międzyprzedsionkowej

Struktura	Człowiek (n=200)	Świnia (n=75)	Owca (n=60)
kanał przetrwałego otworu owalnego	25.0%	22.7%	25.0%
gładka przegroda	22.5%	26.6%	18.3%
prawa kieszonka przegrodowa	5.5%	22.7%	10.0%
lewa kieszonka przegrodowa	41.5%	0%	11.7%
podwójna kieszonka przegrodowa	5.5%	0%	0%
lewa grań przegrodowa	0%	18.7%	15.0%
lewy mostek przegrodowy	-	0%	10.0%
lewa grań przegrodowa z towarzyszącą prawą kieszonką przegrodową	0%	9.3%	10.0%

Częstość występowania kanału przetrwałego otworu owalnego jest porównywalna pomiędzy trzema analizowanymi gatunkami. Niemniej jednak możemy zaobserwować zasadnicze różnice w długości samego kanału, co może mieć bezpośredni wpływ na występowanie różnic w występowaniu wariantów konfiguracji przegrody. Serca owcze mają najkrótszy kanał przetrwałego otworu owalnego w odniesieniu do świń ( $5,4 \pm 2,3$  vs.  $7,1 \pm 1,5$  mm;  $p = 0,02$ ) i człowieka ( $5,4 \pm 2,3$  vs.  $9,2 \pm 3,9$  mm;  $p < 0,001$ ). Jednak po wystandaryzowaniu jego długości do masy serca, średnia wartość współczynnika długość kanału/masa jest największa u owiec ( $0,039 \pm 0,018$ ), mniejsza u człowieka ( $0,025 \pm 0,011$ ) oraz najmniejsza u świń ( $0,019 \pm 0,010$ ). To pokazuje, że w sercu owiec występuje stosunkowo największy obszar nachodzenia na siebie ścian kanału przetrwałego otworu owalnego oraz pozostałych elementów przegrody. Z kolei u świń wartość ta jest najmniejsza, co może wyjaśniać, dlaczego lewa kieszonka przegrodowa nie występuje u tego gatunku. Wymiary lewej kieszonki u owiec są mniejsze niż te obserwowane u człowieka, jednak obserwowane różnice nie są istotne statystycznie (głębokość:  $6,0 \pm 1,7$  vs.  $8,4 \pm 5,1$  mm,  $p = 0,22$ ; wysokość ujścia:  $4,1 \pm 1,6$  vs.  $5,2 \pm 1,7$  mm,  $p = 0,10$ ; szerokość ujścia:  $7,9 \pm 2,4$  vs.  $8,8 \pm 2,6$  mm,  $p = 0,38$ ).

Z omawianego badania można wywnioskować, że przegroda międzyprzedsionkowa u owiec wykazuje bardziej zbliżoną budowę do przegrody ludzkiej niż świńskiej, co powinno



być brane pod uwagę podczas badań eksperymentalnych z wykorzystaniem owcy jako modelu doświadczalnego. Obecność lewej kieszonki przegrodowej u owcy czyni z tego gatunku obiecujący obiekt imitujący warunki morfologiczne ludzkiego serca dla rozwijania technik i narzędzi, dla których celem jest lewostronna kieszonka przegrodowa.

## Bibliografia

1. Breithardt O.A., Papavassiliu T., Borggreffe M., A coronary embolus originating from the interatrial septum, *Eur Hear J.*, 2006;27(23):2745.
2. Krishnan S.C., Salazar M., Septal pouch in the left atrium: a new anatomical entity with potential for embolic complications, *JACC Cardiovasc Interv*, 2010;3(1):98-104.
3. Anderson R.H., Brown N.A., Webb S., Development and structure of the atrial septum. *Heart*, 2002;88(1):104-110.
4. Fisher D.C., Fisher E.A., Budd J.H., Rosen S.E., Goldman M.E., The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study, *Chest*, 1995;107(6):1504-1509.
5. Hołda M., Koziej M., Hołda J., et al., Atrial septal pouch – morphological features and clinical considerations, 2016;220:337-342.
6. Gurudevan S.V., Shah H., Tolstrup K., Siegel R., Krishnan S.C., Septal thrombus in the left atrium: is the left atrial septal pouch the culprit?, *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010;3(12):1284-1286.
7. Kuwaki H., Takeuchi M., Kaku K., et al., Thrombus attached to the left atrial septal pouch assessed on 3-dimensional transesophageal echocardiography, *Circ J*, 2011;75(9):2280-2281.
8. Elsokkari I., Reyneke E., William M., Left atrial septal pouch causing an ischaemic stroke in association with aortic coarctation, *Eur J Echocardiogr*, 2011;12(12):916.
9. Strachinaru M., Morissens M., Latifyan S., Costescu I., Left atrial septal pouch thrombus assessed on three-dimensional transoesophageal echocardiography, *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*, 2012;13(11):967.
10. Buchholz S., Robaei D., Jacobs N.H., O'Rourke M., Feneley M.P., Thromboembolic stroke with concurrent left atrial appendage and left atrial septal pouch thrombus, *Int J Cardiol*, 2012;162(1):e16-7.
11. Aggarwal S., Kalavakunta J., Gupta V., Left atrial septal pouch thrombus: A common pathology in an uncommon location, *Int J Cardiol*, 2016;212:369-370.
12. Tugcu A., Okajima K., Jin Z. et al., Septal pouch in the left atrium and risk of ischemic stroke, *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010;3(12):1276-1283.
13. Wayangankar S.A., Patel J.H., Patel B., Stavrakis S., Sivaram C.A., Clinical and echocardiographic variables associated with LA septal pouch, *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013;6(7):833-835.

14. Wong J.M., Lombardo D.M., Barseghian A. et al., Left atrial septal pouch in cryptogenic stroke, *Front Neurol*, 2015;6:57.
15. Yilmaz M., Vural M.G., Karcaaltincaba M., Yoldas T.K., Yilmaz M.S., Kavalci C., Left-sided atrial septal pouch and risk of cryptogenic stroke, *Acta Medica Mediterr*, 2016;32(3):785-789.
16. Strachinaru M., Catez E., Jousten I. et al., The Left Atrial Septal Pouch as a Possible Risk Factor for Stroke, *Echocardiography*, 2016;33(7):1016-1023.
17. Sun J.P., Meng F., Yang X.S. et al., Prevalence of atrial septal pouch and risk of ischemic stroke, *Int J Cardiol*, 2016;214:37-40.
18. Hołda M.K., Koziej M., Wszolek K. et al., Left atrial accessory appendages, diverticula, and left-sided septal pouch in multi-slice computed tomography. Association with atrial fibrillation and cerebrovascular accidents, *International Journal of Cardiology*, 2017:163-168.
19. Goldstein L.B., Jones M.R., Matchar D.B. et al., Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria, *Stroke*, 2001;32(5):1091-1098.
20. Crick S.J., Sheppard M.N., Ho S.Y., Gebstein L., Anderson R.H., Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure, *J Anat*, 1998;193(1):105-119.
21. Pavcnik D., Takulve K., Uchida B.T. et al., Biodisk: A new device for closure of patent foramen ovale: A feasibility study in swine, *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010;75(6):861-867.
22. Raval A.N., Karmarkar P.V., Guttman M.A. et al., Real-time MRI guided atrial septal puncture and balloon septostomy in swine, *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006;67(4):637-643.
23. Morrill C.V., On the development of the atrial septum and the valvular apparatus in the right atrium of the pig embryo, with a note on the fenestration of the anterior cardinal veins, *Am J Anat*, 1916;20(3):351-373.
24. Macdonald A.A., Comparative anatomy of the foramen ovale in the Suina, *Anat Embryol (Berl)*, 1988;178(1):53-57.
25. Keen J.A., A note on the closure of the foramen ovale and the post-natal changes of the ventricles in the human heart, *J Anat*, 1942;77(Pt 1):104-109.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

### a) Dane bibliometryczne

Mój całościowy dorobek w ujęciu bibliometrycznym kształtuje się następująco (stan na 20 grudnia 2018):

**Liczba publikacji: 48**

**Sumaryczny *Impact Factor* (zgodnie z rokiem opublikowania pracy): 179,215**

**Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 1253**

**Liczba cytowań bez autocytacji: 100 (wg. Web of Science)**

**H-index: 7 (wg Web of Science).**

Szczegółowa analiza bibliometryczna została przedstawiona w załączniku nr 8.

W skład mojego dorobku wchodzi 37 artykułów oryginalnych, sześć opisów przypadków, dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą, dwa listy do redakcji, jeden artykuł poglądowy.

W większości opublikowanych pozycji pozostają pierwszym (23 publikacje) lub korespondencyjnym autorem (32 publikacje). Publikowałem w najbardziej prestiżowych czasopismach z mojej dyscypliny, m.in. w: *Europace*, *Journal of Anatomy*, *Stroke*, *Journal of American Society of Echocardiography*, *New England Journal of Medicine*, czy też *International Journal of Cardiology*.

Publikacjom w najbardziej prestiżowych czasopismach towarzyszą liczne osobiste wystąpienia zjazdowe na największych i najbardziej znaczących międzynarodowych kongresach z zakresu anatomii i kardiologii, m.in. *European Society of Cardiology Congress* (2015, 2016), *Annual Conference of the Australian and New Zealand Association of Clinical Anatomists* (2016, 2017, 2018), *The American Association of Clinical Anatomists Annual Meeting* (2016, 2018), *American Association of Anatomists Annual Meeting* (2018), *Asia Pacific Society of Cardiology Congress* (2018), *American College of Cardiology's Annual Scientific Session & Expo* (2018).

**b) Główne obszary badań naukowych**

Moje badania mają charakter interdyscyplinarny, łączący nauki podstawowe z naukami klinicznymi. Głównym obszarem moich badań jest układ sercowo-naczyniowy, w szczególności jego anatomia kliniczna oraz zmiany morfologiczne serca w różnych jednostkach chorobowych. W szerszym ujęciu tematyka badań naukowych, jakie prowadzę, obejmuje:

- anatomię,
- histologię,
- biologię molekularną,
- radiologię,
- kardiologię,
- elektrofizjologię,
- kardiochirurgię.

W obszarze moich zainteresowań naukowych w szczególności pozostają:

- poznanie dokładnej budowy układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem anatomii istotnych z punktu widzenia kardiologii inwazyjnej i elektrokardiologii obszarów serca człowieka (kardioanatomia),
- obrazowanie mięśnia sercowego przy pomocy echokardiografii i tomografii komputerowej oraz określenie przydatności tych technik do wizualizacji szczegółów anatomicznych serca,
- identyfikacja populacji komórkowych budujących zastawki serca (zastawka aortalna, pnia płucnego oraz mitralna),
- mapowanie (makroskopowe, mikroskopowe i molekularne) układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca oraz określenie wzorów mikrounaczynienia jego poszczególnych elementów,
- poznanie wpływu nadciśnienia płucnego na morfologię prawej i lewej komory serca, a w szczególności molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za zanik lewej komory w schyłkowym nadciśnieniu płucnym,
- wykorzystanie mikrotomografii komputerowej wzmacnianej kontrastem nieorganicznym i specyficznymi przeciwciałami znakowanymi złotem do obrazowania struktury wewnętrznej serca.

Prowadzone przeze mnie badania oprócz niewątpliwego aspektu poznawczego cechują się też wysokim potencjałem praktycznego zastosowania klinicznego. Zarówno większość opublikowanych przeze mnie do tej pory artykułów naukowych, jak i wystąpień

konferencyjnych skupia się wokół morfologicznego mapowania struktury serca człowieka. Stworzone z moim udziałem anatomiczne mapy klinicznie istotnych regionów serca, w szczególności przedsionków i przegrody międzyprzedsionkowej, których morfologia ma krytyczne znaczenie m.in. w planowaniu oraz bezpiecznym i skutecznym wykonywaniu zabiegów ablacji w przebiegu arytmii stanowią ważne źródło wiedzy dla klinicystów. Potwierdzeniem przydatności klinicznej moich badań mogą być liczne zaproszenia do wygłaszania wykładów ze strony komitetów organizacyjnych konferencji kardiologicznych, czy też oferty organizacji warsztatów anatomicznych nakierowanych na praktyczną demonstrację najczęstszych wariantów budowy serca ze wskazaniem najbezpieczniejszych i najkorzystniejszych celów i dróg interwencji. Sesje te cieszą się bardzo dużym zainteresowaniem ze strony uczestniczących w nich operatorów – elektrofizjologów i kardiologów interwencyjnych, którzy wielokrotnie podkreślają potrzebę dokładnego zrozumienia makroskopowej budowy serca.

### c) Udział w projektach badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych

I: MINIATURA 1, Narodowe Centrum Nauki  
K/MNT/000012, UMO-2017/01/X/NZ4/00690

„Anatomia funkcjonalna serca – nowe metody badania morfologii oraz obrazowania mięśnia sercowego człowieka”

Kierownik: Mateusz K. Hołda  
Kwota: 40 694 PLN  
Okres realizacji: 01.10.2017-30.09.2018

II: PRELUDIUM 12, Narodowe Centrum Nauki  
K/PBM/000490, UMO-2016/23/N/NZ5/00597

„Autofagia i system ubikwityna-proteasom jako potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za zanik masy lewej komory serca w szczurzym, monokrotalinowym modelu nadciśnienia płucnego”

Kierownik: Mateusz K. Hołda  
Opiekun naukowy: dr hab. med. Grzegorz Kopec, prof. UJ  
Kwota: 150 000 PLN  
Okres realizacji: 1.09.2017 – 1.09.2020

III: Grant nr MNISW/2017/98/DIR/NN2 realizowany w ramach projektu pozakonkursowego o charakterze koncepcyjnym „Najlepsi z najlepszych! 2.0” realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza-Edukacja-Rozwój 2014-2020, współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.

„Morfometria ludzkich zastawek serca: aortalnej, pnia płucnego i ujść przedsionkowo-komorowych. Anatomiczne podłoże dla operacyjnych i małoinwazyjnych technik leczenia wad zastawkowych serca”

Beneficjenci drużynowi: Mateusz K. Hołda, Kamil Tyrak, Jakub Hołda

Opiekun naukowy: dr hab. med. Wiesława Klimek-Piotrowska

Kwota: 200 000 PLN

Okres realizacji: 20.09.2017 – 10.09.2018

**IV:** Diamentowy Grant 2016, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego  
K/PMI/000290, 0111/DIA/2016/45

„Zmiana ekspresji genów apoptotycznych oraz profilu białkowego komórek serca w szczurzym, monokrotalinowym modelu nadciśnienia płucnego”

Kierownik: Mateusz K. Hołda

Opiekun naukowy: dr hab. med. Grzegorz Kopeć, prof. UJ

Kwota: 220 000 PLN

Okres realizacji: 08.02.2017 – 07.12.2019

**V:** Grant nr MNISW/2016/DIR/182/NN, realizowany w ramach projektu pozakonkursowego o charakterze koncepcyjnym „Najlepsi z najlepszych!” realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza-Edukacja-Rozwój 2014-2020, współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.

„Kieszonka przegrodowa (*septal pouch*) – nowy gracz na scenie udaru niedokrwiennego”

Beneficjent indywidualny: Mateusz K. Hołda

Kwota: 100 000 PLN

Okres realizacji: 1.03.2016 – 15.02.2017

**d) Otrzymane stypendia**

- I:** Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2018)
- II:** Stypendium Fundacji na rzecz Nauki Polskiej START (2017)
- III:** Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w roku akademickim 2014/2015, 2015/2016 oraz 2016/2017

- IV: Stypendium Małopolskiej Fundacji Stypendialnej SAPERE AUSO za szczególne osiągnięcia naukowe na rok akademicki 2014/2015
- V: Stypendium Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego dla najlepszych studentów w roku akademickim 2012/2013, 2013/2014, 2014/2015, 2015/2016 oraz 2016/2017

#### e) Otrzymane nagrody i wyróżnienia

- I: Nagroda Prezesa Rady Ministrów za wyróżnioną rozprawę doktorską (2018)
- II: Nagroda dla opiekuna najlepszego Studenckiego Koła Naukowego zrzeszonego w Studenckim Towarzystwie Naukowym UJ CM w obszarze nauk przedklinicznych na Wydziale Lekarskim UJ CM za rok akademicki 2017/2018
- III: Nagroda Naukowa Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego im. Prof. Leszka Ceremużyńskiego za rok 2017
- IV: Diamentowa Nagroda Naukowa Prorektora Uniwersytetu Jagiellońskiego ds. Collegium Medicum (2017)
- V: Nagroda Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego za najlepszą publikację naukową absolwentów kierunku lekarskiego 2016/2017
- VI: I miejsce w Konkursie Studencki Nobel 2016 w kategorii Nauki medyczne i nauki o zdrowiu
- VII: Nagroda Polskiej Akademii Nauk – Laur Medyczny im. dr Wacława Mayzla (2015)
- VIII: Nagroda ProJuenes 2015 w kategorii Naukowy projekt roku dla projektu HEART – *Heart Embryology and Anatomy Research Team* (lider projektu)
- IX: II miejsce w Konkursie Studencki Nobel 2015 w kategorii Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Ponadto jestem laureatem 22 nagród i wyróżnień przyznanych za referaty zjazdowe przedstawiane na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych (w tym 11 nagród pierwszych lub głównych, m.in. Nagroda Komitetu Naukowego Kongresów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2016, Nagroda im. Prof. Teresy Adamek-Guzik 2016 oraz *Best Research Oral Presentation* podczas *13<sup>th</sup> Annual Conference of the Australian and New Zealand Association of Clinical Anatomists* 2016).

W czerwcu 2018 roku w wyniku wieloetapowego konkursu i dzięki nominacji Fundacji na rzecz Nauki Polskiej uczestniczyłem w *68<sup>th</sup> Lindau Nobel Laureate Meeting* – spotkaniu 39 Laureatów Nagrody Nobla z 600 wybitnymi młodymi naukowcami z całego świata. Jako jeden z zaledwie 20 młodych naukowców uzyskałem tytuł *Fellow of the Bayer Science & Education Fundation*.

**f) Posiadane certyfikaty**

- I: *Cardiac Magnetic Resonance Level 1 Course – Polish Society of Cardiology/ European Association of Cardiovascular Imaging* (2018)
- II: *Test of English for International Communication – TOEIC Listening and Reading, score = 915/990* (2016)
- III: Ukończone szkolenie dla osób odpowiedzialnych za planowanie i wykonywanie procedur i doświadczeń na zwierzętach oraz uśmiercających zwierzęta – certyfikat PoLlASA nr 2793/2015 (2015)
- IV: „Ochrona własności intelektualnej” – szkolenie Akademii Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości, certyfikat nr 1-00194/E/A2O (2014)
- V: „Badanie rynku” – szkolenie Akademii Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości, certyfikat nr 1-00621/E/A2D (2014)
- VI: „Podstawy planowania finansowego” – szkolenie Akademii Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości, certyfikat nr 1-00263/E/A9N (2014)
- VII: „Broker informacji” – szkolenie Centrum Edukacji Szczecińskiego Parku Naukowo-Technologicznego (2014)

**g) Działalność dydaktyczna i opieka naukowa nad studentami/doktorantami**

Od października 2017 roku prowadzę seminaria i ćwiczenia z przedmiotu „Anatomia z embriologią” dla studentów pierwszego roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium oraz wykłady i ćwiczenia z przedmiotu „Anatomia” dla studentów pierwszego roku kierunku ratownictwo medyczne Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium.

W marcu 2014 roku byłem współorganizatorem i wykładowcą podczas warsztatów anatomii dla elektrofizjologów pracujących w Oddziale Klinicznym Elektrokardiologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. W maju 2017 roku na zaproszenie Komitetu Naukowego XXVIII Konferencji Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego POLSTIM 2017 byłem głównym wykładowcą i współorganizatorem sesji warsztatowej „Anatomiczny moduł szkoleniowy dla wszczepiających urządzenia i elektrofizjologów”. W marcu 2018 roku na zaproszenie Fundacji Edukacji Kardiologicznej w Europie Środkowej i Wschodniej CARDICA oraz organizatorów II Forum Arytmii ARYTMICA zorganizowałem i poprowadziłem warsztaty pt. „Anatomia prawej i lewej komory, drogi odpływu prawej i lewej komory w odniesieniu do ablacji arytmii komorowej”.



Od czerwca 2018 roku jestem opiekunem Studenckiego Koła Anatomicznego. Ponadto sprawuję osobistą opiekę naukową (mentoring) nad kilkoma studentami kierunku lekarskiego. Jestem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lek. Anny Żabówki; promotor pracy: dr hab. med. Wiesława Klimek-Piotrowska, tytuł pracy doktorskiej: „*Clinical anatomy of the venous system of the human heart*” oraz lek. Katarzyny Piątek-Koziej, promotor pracy: Prof. dr hab. med. Jerzy A. Walocha, tytuł pracy doktorskiej: „Morfologia wybranych struktur lewego przedsionka serca w odniesieniu do zabiegów izolacji żył płucnych i liniowych ablacji”.

Ponadto jestem opiekunem naukowym grantu finansowanego w ramach programu PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki, którego kierownikiem jest lek. Agata Krawczyk-Ożóg; tytuł projektu: „Ilościowe i jakościowe proteomiczne profilowanie ludzkiego węzła zatokowo-predsionkowego i przedsionkowo-komorowego z wykorzystaniem technik proteomicznych typu shotgun”. Jestem także opiekunem naukowym grantu finansowanego w ramach projektu pozakonkursowego o charakterze koncepcyjnym „Najlepsi z najlepszych! 3.0” realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza-Edukacja-Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego; tytuł projektu: „Morfologia mięśnia sercowego w ujęciu nowoczesnych technik obrazowych oraz procedur kardiologii inwazyjnej i elektrokardiologii”.

#### **h) Działalność organizacyjna**

W przeszłości pełniłem funkcję wiceprzewodniczącego Zarządu Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (w latach 2014/15 oraz 2015/16) – organizacji skupiającej ponad 120 Studenckich Kół Naukowych i 1200 członków, gdzie bezpośrednio odpowiadałem za koordynację pracy kół naukowych oraz reprezentację organizacji. Byłem także dwukrotnie wiceprzewodniczącym Komitetu Organizacyjnego International Medical Students Conference, Cracow (2015 i 2016) – jednej z największych studenckich konferencji w tej części Europy, gdzie odpowiadałem m.in. za koordynację komitetu naukowego konferencji oraz organizację patronatów honorowych. W trakcie studiów, w latach 2013-2017, byłem reprezentantem studentów w Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Dodatkowo aktywnie włączałem się w organizację szeregu wydarzeń o charakterze popularnonaukowym m.in. Małopolska Noc Naukowców oraz Festiwal Nauki w Krakowie.

Od kilku lat jestem aktywnym członkiem następujących towarzystw naukowych:

- *American Association of Clinical Anatomists (AACA)*
- *European Society of Cardiology (ESC)*
- *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*
- Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK)

We wrześniu 2016 roku zostałem wybrany na członka Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Klub 30 zrzesza grono wybitnych młodych kardiologów działających w ramach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Powstał w 1994 roku z inicjatywy prof. Leszka Ceremużyńskiego jako forum integracji dla młodych polskich kardiologów, którzy osiągnęli znaczący, międzynarodowy sukces naukowy przed 40. rokiem życia. W chwili wstąpienia do Klubu byłem jego najmłodszym członkiem.

Od września 2018 roku pełnię funkcję redaktora (*Academic Editor*) w czasopiśmie naukowym PLOS ONE. Ponadto do tej pory byłem recenzentem artykułów naukowych na zaproszenie następujących redakcji: *Cardiology Journal* (siedmiokrotnie), *Cardiovascular Journal of Africa* (pięciokrotnie), *Journal of Anatomy* (trzykrotnie), *Folia Morphologica* (trzykrotnie), *International Journal of Cardiovascular Imaging* (trzykrotnie), *International Journal of Cardiology* (dwukrotnie), *World Journal of Surgical Oncology* (dwukrotnie), *The Anatolian Journal of Cardiology* (dwukrotnie) oraz jednokrotnie w PLOS ONE, *Heart*, *Current Medical Imaging Reviews*, *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, *Journal of Cardiovascular Medicine and Cardiology*, *International Journal of Vascular Surgery and Medicine*, *BMC Medical Education*.

W marcu 2018 roku zostałem powołany na członka Rady Młodych Naukowców. Rada Młodych Naukowców jest zespołem opiniodawczo-doradczym Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, zajmuje się przede wszystkim opiniowaniem projektów aktów prawnych opracowywanych w Ministerstwie Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz przygotowaniem własnych propozycji zmian w zakresie polityki naukowej państwa, tak aby sprzyjały one rozwojowi kariery młodych naukowców i osób rozpoczynających karierę naukową.



Kraków, 20.12.2018