

Magdalena Wykrętowicz

Sztywność naczyń i zjawisko odbicia fali tętna u kobiet w ciąży.

Praca na stopień doktora medycyny

wykonana w:

Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej

i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego

w Poznaniu

Promotor: Prof. dr hab. med. Henryk Wysocki

Poznań 2010

Spis treści:

I.	Objaśnienie skrótów	2
II.	Wstęp	3
III.	Cel pracy	14
IV.	Materiały i metody	15
V.	Wyniki	20
VI.	Dyskusja	32
VII.	Wnioski	43
VIII.	Streszczenie	44
IX.	Abstract	48
X.	Piśmiennictwo	52

I. Objasnienie skrótów

AIx – wskaźnik sztywności

ANP – przedsiolkowy peptyd natriuretyczny

AP – ciśnienie wzmocnienia

BP – ciśnienie tętnicze

BPdias – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

BPsys – ciśnienie skurczowe

BPsr – ciśnienie średnie

cAIx – centralny wskaźnik sztywności

cAIx@75 – centralny wskaźnik sztywności dla częstości serca 75 uderzeń/min

cPP – centralne ciśnienie tętna

DVP – objętość fali tętna

HR – częstość pracy serca

pAIx – obwodowy wskaźnik wzmocnienia

PP – ciśnienie tętna

PPA – amplifikacja ciśnienia tętna

PPT – czas przejścia fali tętna

PWA – analiza fali tętna

PWV – szybkość fali tętna

Rldvp – wskaźnik odbicia z analizy objętości fali tętna

SEVR – wskaźnik ukrwienia podwsięrdziowego

Sldvp – wskaźnik sztywności z analizy objętości fali tętna

Tr - czas powrotu fali odbitej

I. Wstęp

Podczas ciąży w organizmie kobiety zachodzi wiele zmian anatomicznych, fizjologicznych i biochemicznych. Mają one zarówno charakter miejscowy jak i układowy, wynikają z adaptacji organizmu matki do rozwijającej się ciąży. Ich celem jest umożliwienie matce przetrwania tego trudnego dla jej organizmu okresu oraz zapewnienie jak najlepszych warunków dla rozwijającego się płodu (1, 2).

Zmiany sercowo- naczyniowe występujące u kobiet w ciąży

Na zmiany w układzie krążenia w ciąży składa się wzrost wydajności pracy serca realizowany poprzez wzrost objętości krwi krążącej, zmniejszenie oporu naczyń oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dochodzi także do zmian w składzie krwi. Adaptacja przebiega stopniowo, adekwatnie do potrzeb rozwijającego się płodu, przy czym większość zmian rozpoczyna się już we wczesnym okresie ciąży (6-7 tydzień ciąży) , osiąga swój szczyt w drugim trymestrze i utrzymuje się aż do porodu. Wszystkie te zmiany przyczyniają się do optymalnego wzrostu i rozwoju płodu, a matkę przygotowują do porodu związanego z ryzykiem dużej utraty krwi (3, 4, 5). Zmiany hemodynamiczne pojawiają się również w wyniku zwiększonego unaczynienia macicy, zwiększenia perfuzji niektórych narządów np. nerek, skóry oraz zapotrzebowania metabolicznego wzrastających tkanek płodu (1, 2).

Zmiany objętości krwi krążącej

Już w 6 tygodniu ciąży zaczyna się wzrost objętości krwi, który osiąga maksimum między 28. a 34. tygodniem ciąży. Objętość zwiększa się średnio o 30-70% (1). Zakres tych

zmian uzależniony jest od budowy ciężarnej (wzrost wynosi zwykle 100ml/kg), liczby przebytych ciąż i porodów oraz liczby płodów w obecnej ciąży (6). Do wystąpienia tego zjawiska dochodzi w wyniku zwiększenia syntezy prostacykliny, tlenku azotu, estrogenów i progesteronu. Pod wpływem tych substancji zmniejsza się napięcie komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń tętniczych i żylnych oraz osłabieniu ulega reakcja skurczowa w odpowiedzi na bodźce kurczące (7, 8, 9, 10). W wyniku wzrostu pojemności naczyń wzrasta aktywność reninowa osocza, powodując wzrost objętości krwi krążącej (sprężenie renina – angiotensyna – aldosteron) (14). Również estrogeny i progesteron, poprzez wpływ na funkcję wątroby, powodując wzrost stężenia angiotensynogenu oraz zwiększenie aktywności reninowej osocza przyczyniają się do retencji wody i sodu (6, 11). Objętość osocza zaczyna się zwiększać około 6 tygodnia ciąży osiągając swój szczyt w 32-33 tygodniu ciąży (ok. 45%), a następnie stopniowo obniża się w ciągu ostatnich dziesięciu tygodni do ok. 25% względem wartości sprzed ciąży (4). Przyrost objętości krwi krążącej nie jest jednak równomierny, w tym znaczeniu, że objętość osocza zwiększa się wcześniej i znacznie wyraźniej niż objętość elementów morfotycznych, głównie czerwonych krwinek, których przyrost rozpoczyna się w 20. tygodniu ciąży i w porównaniu ze stanem sprzed ciąży zwiększa się o 15-20% (4). Wzrost objętości osocza zachodzi mimo wzrostu stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP – atrial natriuretic peptide) (6,12). Nieproporcjonalnie duże zwiększenie objętości osocza w stosunku do pozostałych elementów krwi jest przyczyną obniżonego stężenia hemoglobiny (tzw. niedokrwistość ciężarnych), jak i pozostałych składników osocza np. albumin (4, 13).

Zmiany mięśnia sercowego

Powiększająca się macica poprzez uniesienie przepony wymusza zmianę pozycji serca – przesunięcie w górę i w lewo z obrotem wzdłuż swojej długiej osi, czego konsekwencją jest przesunięcie w bok uderzenia koniuszkowego. Wzrost objętości krwi krążącej i przerost mięśnia sercowego powodują zwiększenie pojemności serca o 70-80ml (4). Jest to przerost ekscentryczny i dotyczy głównie lewej komory serca (14, 16). Pojemność minutowa zwiększa się o ok. 1,5 litra i sięga 6 litrów na minutę w 32. tygodniu ciąży w porównaniu z 4,5 litra u kobiet nie będących w ciąży (4, 11, 14). Na skutek tych zmian dochodzi także do przyspieszenia częstości pracy serca o 10-15 uderzeń na minutę (11, 14, 15).

Zmiany ciśnienia tętniczego

Rozszerzenie naczyń krwionośnych w wyniku działania progesteronu powoduje spadek obwodowego oporu tętniczego o ok. 20%. Zmiany te w drugim trymestrze ciąży prowadzą do spadku ciśnienia skurczowego o 5-10mmHg i ciśnienia rozkurczowego o 10-15mmHg (4, 14). W ostatnich trzech miesiącach ciąży ciśnienie tętnicze wzrasta i około 36. tygodnia ciąży wraca do wartości sprzed ciąży (17, 18).

Zmiany ciśnienia żylnego

Zmiany w ciśnieniu żylnym dotyczą żył dolnej połowy ciała i wzrastają wraz z zaawansowaniem ciąży. Ciśnienie w żyłę udowej wzrasta z 10 cm H₂O do 25 cm H₂O (9, 20). Wzrost ten jest wywołany uciskiem wywieranym przez macicę na żyłę główną dolną i żyły biodrowe wspólne. Jest on pogłębiany podczas pozycji leżącej na wznak, stojącej i siedzącej, a zmniejsza się podczas leżenia na lewym boku. Ograniczenie powrotu żylnego prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego serca oraz jego rzutu. Oszacowano, że różnica w

wielkości rzutu serca w pozycji na plecach i na boku około 38 tygodnia ciąży wynosi aż 29% (11). Ciśnienie żyłne górnej połowy ciała oraz ośrodkowe ciśnienie żyłne w ciąży nie zmienia się, to drugie wynosi około 10 cm H₂O na końcu ciąży. Po porodzie układ krążenia ulega stopniowej normalizacji. W ciągu pierwszych dwóch tygodni po porodzie, dzięki nasilonej diurezie objętość osocza i rzut serca wracają do normy (4). Około tydzień później normalizacji ulega pojemność minutowa serca (4, 21). Zmiany w układzie żylnym oraz umiarkowany przerost mięśnia sercowego utrzymują się do 5-6 miesiąca po porodzie (16).

Sztywność naczyń

Sztywnienie naczyń jest procesem fizjologicznym, postępującym wraz z wiekiem, uogólnionym – dotyczącym wszystkich tętnic, choć przede wszystkim dużych naczyń sprężystych. Jego konsekwencją jest zmniejszenie podatności i poszerzenie światła naczynia. Zmiany zachodzą głównie w warstwie środkowej ściany naczynia i polegają na degeneracji składników sprężystych, a także powiększaniu się warstwy mięśniowej w wyniku zwiększonej proliferacji miocytów. Zwiększeniu ulega także ilość siarczanu dermatanu i heparanu w przeciwieństwie do hialuronianu i chondroityny (22). Przyczyną spadku elastyczności naczyń są zmiany dotyczące włókien elastyny - ich starzenie się, będące wynikiem spadku ilości glikoprotein, zwiększenia ilości polarnych aminokwasów oraz odkładania soli wapnia. Proces degeneracji zaczyna się po około 25-30 roku życia (23, 24). W procesie starzenia się włókien kolagenowych, kolejnego ważnego składnika ściany naczyniowej, dochodzi do zmniejszenia stopnia skręcenia łańcuchów i zwiększenia ilości wiązań krzyżowych (25). Czyni to kolagen jeszcze sztywniejszym. Poza tym, podatność naczyń ulega upośledzeniu w następstwie

pogorszenia funkcji komórek śródbłónka, powodując zmniejszenie uwalniania tlenu azotu, wzrost wydzielania peptydów wazokonstrykcyjnych, a także pod wpływem osłabienia wrażliwości receptorów beta-adrenergicznych przy zachowanej funkcji receptorów alfa-adrenergicznych (26, 27).

Sztywność naczyń zależy od czynników genetycznych, środowiskowych oraz od wieku. Czynniki genetyczne mają nie tylko wpływ bezpośredni, ale także pośredni, poprzez zależne od genów czynniki, takie jak: nadciśnienie tętnicze, lipidemia czy glikemia. Badania dotyczące dziedziczenia sztywności naczyń prowadzone są dwukierunkowo; dotyczą genów związanych z układem renina-angiotensyna-aldosteron, czyli genów odpowiedzialnych za proliferację komórkową i syntezę macierzy pozakomórkowej oraz genów związanych z zaburzeniami struktury tętnic (odpowiedzialnych między innymi za zespół Marfana, Ehlersa-Danlosa, Williama) (28, 29).

Jak wspomniano wyżej, proces sztywnienia nie dotyczy w takim samym stopniu wszystkich tętnic. Bardziej podatne są tętnice sprężyste (aorta, tętnice szyjne) niż tętnice mięśniowe (tętnica udowa, promieniowa). Zwiększenie sztywności tych drugich zależy w większym stopniu od zaburzeń czynności śródbłónka i błony mięśniowej (23, 28, 30).

Sztywnienie naczyń a fala tętna i zjawisko odbicia fal

Sztywnienie naczyń wpływa na wiele zjawisk hemodynamicznych, między innymi na falę tętna oraz zjawisko odbicia rozchodzącej się ku obwodowi fali tętna i powrót fali odbitej w kierunku serca. Wyrzut krwi z lewej komory serca powoduje nie tylko przemieszczanie się krwi, ale także rozchodzące się ku obwodowi rozciągnięcie ścian aorty. Odształcenie

tętnicy, czyli fala tętna, jest znacznie szybsze niż przepływ krwi w naczyniu i wynosi 6-14m/s, przy maksymalnej prędkości przepływu krwi w aorcie równej około 1m/s. U młodych zdrowych osób amplituda fali tętna jest nawet o 50% większa niż w aorcie wstępującej (53).

Do odbicia fali tętna dochodzi głównie w miejscach podziału tętnic. W warunkach prawidłowych, fala odbita powraca do serca w fazie rozkurczowej, powodując wzrost ciśnienia rozkurczowego, które w aorcie jednocześnie obniża ciśnienie centralne. U osób starszych oraz w różnych stanach patologicznych, gdy dochodzi do spadku elastyczności naczyń, a więc do ich usztywnienia, prędkość rozchodzenia się fali tętna ulega znacznemu przyspieszeniu (53). Wzrost prędkości rozchodzenia się fali tętna wynikający ze sztywnienia naczyń powoduje także szybszy powrót fali odbitej, która dociera do aorty wstępującej w okresie fazy skurczowej, powodując wzmocnienie centralnego ciśnienia skurczowego. Wzrost ciśnienia we wstępującej części aorty, a także ciśnienia późno skurczowego w lewej komorze są przyczyną jej przerostu w wyniku wzmożonej pracy, a w następstwie przyczyniają się do rozwoju niewydolności serca a także upośledzenia ukrwienia mięśnia sercowego (23, 31).

Metody pomiaru sztywności naczyń

Szybkość fali tętna – Pulse Wave Velocity (PWV)

Szybkość fali tętna może być mierzona przy pomocy czujników ciśnienia, sondy z funkcją Doppler lub tonometru aplanacyjnego (33, 34). Pomiar polega na ocenie szybkości rozchodzenia się fali tętna pomiędzy dwoma określonymi punktami, zlokalizowanymi w

tętnicy szyjnej i udowej. Odległość ta mierzona jest na ciele pacjenta przy pomocy taśmy pomiarowej a analizie podlega czas opóźnienia pojawiania się określonego fragmentu fali między punktem proksymalnym a dystalnym (32, 33). W badaniu tym nie uwzględnia się budowy pacjenta, jak i anatomii samych naczyń. Odległość między określonymi punktami w naczyniach przy pomiarze taśmą może być znacznie większa u osób otyłych, a tętnice mogą mieć różny, niekiedy bardzo kręty przebieg. PWV u tego samego osobnika może różnić się między poszczególnymi naczyniami, np. może być inny w tętnicy ramiennej czy udowej, a także w poszczególnych odcinkach aorty (35). Kolejną trudność stanowi zjawisko, że fala tętna w miarę przemieszczania się zmienia swój kształt (zjawisko tarcia i odbicia), co w trakcie pomiaru w dużym stopniu utrudnia identyfikację odpowiedniego punktu fali ciśnienia. Stosowanie w badaniu skomplikowanych algorytmów ma zminimalizować ryzyko błędów i zapewnić jak najdokładniejszą ocenę PWV.

Analiza fali tętna – Pulse Wave Analysis (PWA)

Analizie podlega faza skurczowa i rozkurczowa fali tętna. Pomiar fazy skurczowej najczęściej dotyczy aorty. W ostatnim czasie wykazano istnienie dużej korelacji między wartościami ciśnienia centralnego uzyskanymi metodą inwazyjną (podczas cewnikowania serca) a metodami nieinwazyjnymi (36-39), które stały się tym samym alternatywą dla metody bezpośredniej. Polegają one na pomiarze sygnału ciśnienia w tętnicy promieniowej (lub innej tętnicy obwodowej) za pomocą czujnika aplanacyjnego. (36, 40, 41). Nie pozwala on jednak na uzyskanie bezwzględnych wartości ciśnienia w tętnicy promieniowej, stąd otrzymany nieinwazyjnie sygnał należy odnieść do ciśnienia zmierzonego w tętnicy

ramiennej, by ostatecznie, przy użyciu funkcji transferowej obliczyć wartości ciśnienia panującego w aorcie (37, 43). Pojęciem związanym z fazą skurczową fali tętna jest ciśnienie wzmocnienia (Augmentation Pressure – AP) oraz tzw. wskaźnik wzmocnienia (Augmentation Index – Alx). Ciśnienie wzmocnienia to wartość różnicy między pierwszym a drugim szczytem ciśnienia podczas fazy skurczowej analizowanej fali tętna i stanowi manifestację powrotu fali tętna odbitej na obwodzie układu krążenia. Szybkość i amplituda powrotu tej fali zależą od sztywności i napięcia naczyń centralnych i obwodowych. Indeks wzmocnienia wyraża się natomiast jako stosunek ciśnienia wzmocnienia do centralnego ciśnienia pulsu. Wzrasta on u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek czy cukrzycą (44).

W fazie rozkurczowej analizuje się podatność dużych naczyń określaną jako komponent C1 oraz tzw. podatność oscylacyjną wynikającą z odbicia fali tętna na obwodzie oraz wg niektórych autorów podatność małych naczyń - komponent C2 (45, 46). Wartości podatności dużych naczyń wyrażone jako C1 korelują w znacznym stopniu z wartościami ocenianymi w sposób inwazyjny. Wartości obydwu komponentów ulegają redukcji u osób z nadciśnieniem tętniczym (47).

Analiza objętości pulsu – Digital Volume Pulse (DVP)

Cyfrowa analiza objętości pulsu umożliwia również ocenę właściwości naczyń. Wykazano bowiem ścisły związek między DVP a falą ciśnienia tętniczego (48, 49). Jest to prosta metoda polegająca na analizie obrysu fali tętna na poziomie tętnicy paliczkowej. Kontur uzyskuje się fotopletyzmograficznie. Analizowany obrys to wynik sumy fali tętna

rozchodzącej się przez aortę i pozostałe tętnice w wyniku skurczu lewej komory serca oraz fali odbitej (w miejscu rozgałęzień tętnic) powracającej w kierunku serca. Czas powrotu fali tętna zależy przede wszystkim od szybkości fali (PWV) oraz odległości jaką dana fala ma do pokonania – odcinek między miejscem odbicia a aortą wstępującą. Natomiast napięcie małych tętnic mięśniowych warunkuje stopień odbicia fali, a tym samym jej wielkość (amplitudę). Napięcie małych naczyń ocenia tzw. „reflection index – RI_{DVP} ”, będący ilorazem szczytu fali rozchodzącej się na obwód i szczytu fali odbitej lub inaczej, mówi jaką część amplitudy fali rozchodzącej się stanowi amplituda fali odbitej. Czas potrzebny do przejścia z jednego szczytu do drugiego określany jest jako „peak to peak time - PPT”. PPT w bardzo istotny sposób koreluje z PWV i sztywnością naczyń (49, 50). Zmienność dystansu, jaki pokonuje fala tętna u różnych osobników, jest niwelowana poprzez zdefiniowanie tzw. wskaźnika sztywności „Stifness Index – SI_{DVP} ” określanego jako iloraz wzrostu do PPT. Otrzymany w ten sposób SI_{DVP} jest wyrażany w m/s (podobnie jak PWV) i odpowiada w znacznym stopniu szybkości fali tętna pomiędzy aortą a tętnicą udową (50).

SI_{DVP} służy przede wszystkim do oceny sztywności naczyń zależnej od wieku oraz wczesnego sztywnienia naczyń u osób z grup ryzyka chorób układu naczyniowego i serca (51, 52).

Sztywność naczyń u kobiet w ciąży

W ciąży dochodzi do zmniejszenia napięcia i wzrostu podatności naczyń- zarówno tętnicznych i żylnych co powoduje zmniejszenie i opóźnienie fali odbitej w aorcie, a w następstwie spadku oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego krwi. Wraz ze stopniem

zaawansowania ciąży podatność dużych tętnic rośnie a opór obwodowy maleje (1, 6, 20, 57). Zmiany te są wynikiem adaptacji tętnic obwodowych i centralnych do zwiększonego rzutu serca (57, 58, 59, 60, 61). Czasami jednak w ciąży dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia stanu przedzucawkowego i zucawki – drgawek toniczno- klonicznych z utratą przytomności. W zależności od jakości opieki medycznej w danym kraju śmiertelność kobiet w tych przypadkach sięga 14%. Śmiertelność płodów i noworodków zależy dodatkowo od czasu wystąpienia zucawki - im wcześniej w przebiegu ciąży, tym rokowanie dla dziecka gorsze. Stan przedzucawkowy jest przyczyną ok. 15% porodów przedwczesnych (62). Poza wykryciem stanu przedzucawkowego nie ma obecnie badań diagnostycznych ani objawów, które uprzedzałyby o groźbie wystąpienia drgawek w przebiegu ciąży. U kobiet w ciąży standardowo podczas każdej wizyty kontrolnej wykonuje się pomiar ciśnienia tętniczego w tętnicy ramiennej celem wykrycia jego wzrostu.

W ostatnim czasie okazało się, że dla oceny hemodynamiki układu krążenia i ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań w ciąży, lepszym parametrem niż ciśnienie oceniane w tętnicy ramiennej, jest ocena wartości ciśnienia mierzona w aorcie (tzw. ciśnienie centralne) (54, 55). Dotychczas inwazyjny charakter jego pomiaru nie pozwalał na szersze zastosowanie tego parametru w praktyce klinicznej. Jednak obecnie, dzięki rozwojowi nieinwazyjnych metod badawczych, pojawia się coraz więcej doniesień naukowych porównujących obwodowe i centralne parametry hemodynamiczne i opisujących zmiany sztywności naczyń u kobiet w ciąży.

Opisywane powyżej zmiany adaptacyjne układu krążenia, w tym wazodylatacja, pozwoliły przewidywać zmniejszenie sztywności naczyń (63-6). Simon i wsp. potwierdzili spadek sztywności naczyń w ciąży wykazując niższe wartości ciśnienia wzmocnienia (AP) i wskaźnika

wzmocnienia (Alx) u ciężarnych w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży (66). Zmiany te wydają się być niezależne od rasy, wieku, BMI, ilości porodów i palenia tytoniu (65). Chociaż w badaniu Khalil i wsp. bezpośrednie porównania ciężarnych w różnych okresach ciąży nie wykazały istotnych różnic w wartościach AP i Alx, to jednak obserwacje długoterminowe tych samych kobiet, pozwoliły uwidocznic istotne statystycznie spadki sztywności w II trymestrze ciąży z ponownym jej wzrostem w III trymestrze. Co ciekawe, mimo że ciśnienie tętnicze jest jednym z najsilniejszych determinantów sztywności naczyń, zmiany u kobiet w ciąży są od niego, przynajmniej częściowo, niezależne (65, 67). Potwierdza to istotną rolę u kobiet ciężarnych nie tylko substancji parakrynych i endokrynych modulujących napięcie ściany naczyń, lecz także rolę mechanizmów remodelingu, czyli przebudowy ścian naczyń (68).

U kobiet w stanie przedrzucawkowym w porównaniu do zdrowych kobiet w ciąży wykazano wyższe wartości sztywności naczyń (67, 69, 70). Zwiększona sztywność naczyń u kobiet w ciąży może też warunkować mniejszą masę urodzeniową niemowląt. Wzrost sztywności może odzwierciedlać ograniczony wzrost objętości osocza w ciąży co z kolei odpowiadałoby za hamowanie wzrostu płodu (71).

Wartości parametrów oceny sztywności naczyń u ciężarnych prawdopodobnie będą mogły służyć ocenie ryzyka zaburzeń w układzie krążenia. Nieinwazyjność tych badań umożliwi ich stosowanie w szerszej populacji kobiet w ciąży a nie tylko w przypadkach wymagających intensywnego monitorowania (1, 56).

II. Cel pracy:

Celem pracy była kompleksowa jednoczasowa ocena centralnej i obwodowej hemodynamiki oraz charakterystyka fali odbitej i sztywności naczyń u kobiet w trzecim trymestrze ciąży, oraz porównanie uzyskanych wyników z grupą kontrolną kobiet nie będących w ciąży.

III. Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie kobiet w ciąży oraz w grupie zdrowych, nieciążarnych kobiet dobranych pod względem wieku i wzrostu. Osoby zakwalifikowane do badań – zarówno kobiety ciężarne jak i kobiety z grupy porównawczej nie chorowały na schorzenia przewlekłe oraz nie zażywały na stałe leków. Wartości ciśnienia przygodnego w dniu badania przekraczające 140/90 mm Hg nie dyskwalifikowały od wzięcia udziału w badaniu.

Oznaczenia przeprowadzono w godzinach przedpołudniowych w cichym, klimatyzowanym pomieszczeniu. Pacjentki w czasie ciąży nie paliły papierosów, a w dniu badania nie spożywały kawy.

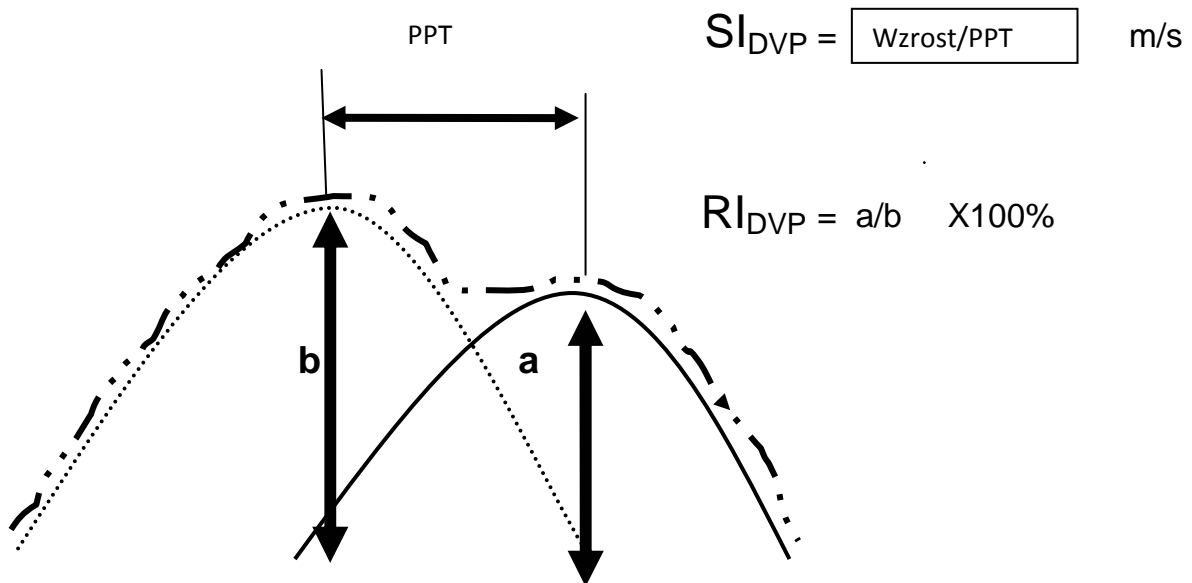
Nieinwazyjna ocena centralnej hemodynamiki i sztywności naczyń

- Fotopletyzmograficzna ocena sztywności i napięcia naczyń (DVPA – Digital Volume Pulse Analysis)

Na palcu wskazującym prawej kończyny umieszczano fotopletyzmograf (Pulse Trace, MicroMedical, UK) (Rycina A). Sygnał DVP był zbierany przez okres 10 sek. uśredniany i przedstawiany jako RI_{DVP} oraz SI_{DVP} (Rycina B).



Rycina A Aparat Pulse Trace z fotopletyzmo grafem umieszczonym na palcu wskazujacym osoby badanej (materiały reklamowe firmy MicroMedical, UK)



Rycina B Ekstrakcja danych z obrazu fotopletyzmo graficznego (linia kropkowana.... fala wychodzaca, linia ciagla — fala odbita, linia przerywana -.- fala ostateczna)

SI_{DVP} obrazuje czas potrzebny do przebycia między szczytem fali wychodzącej i odbitej i jest zależny od sztywności naczyń tętniczych. SI_{DVP} koreluje w znacznym stopniu z miarą sztywności odcinkowej naczyń – szybkością fali tętna (PWV – pulse wave velocity). RI_{DVP} obrazuje wysokość fali skurczowej i odbitej, jest więc pośrednią miarą napięcia naczyń. W znacznym stopniu zależny jest od leków wpływających na tonus naczyniowy. PPT – pulse transit time, czas przejścia fali tętna.

- Analiza hemodynamiki centralnej oraz zjawiska odbicia fal (wave reflection) metodą analizy fali tętna (PWA – pulse wave analysis) z użyciem tonometrii aplanacyjnej

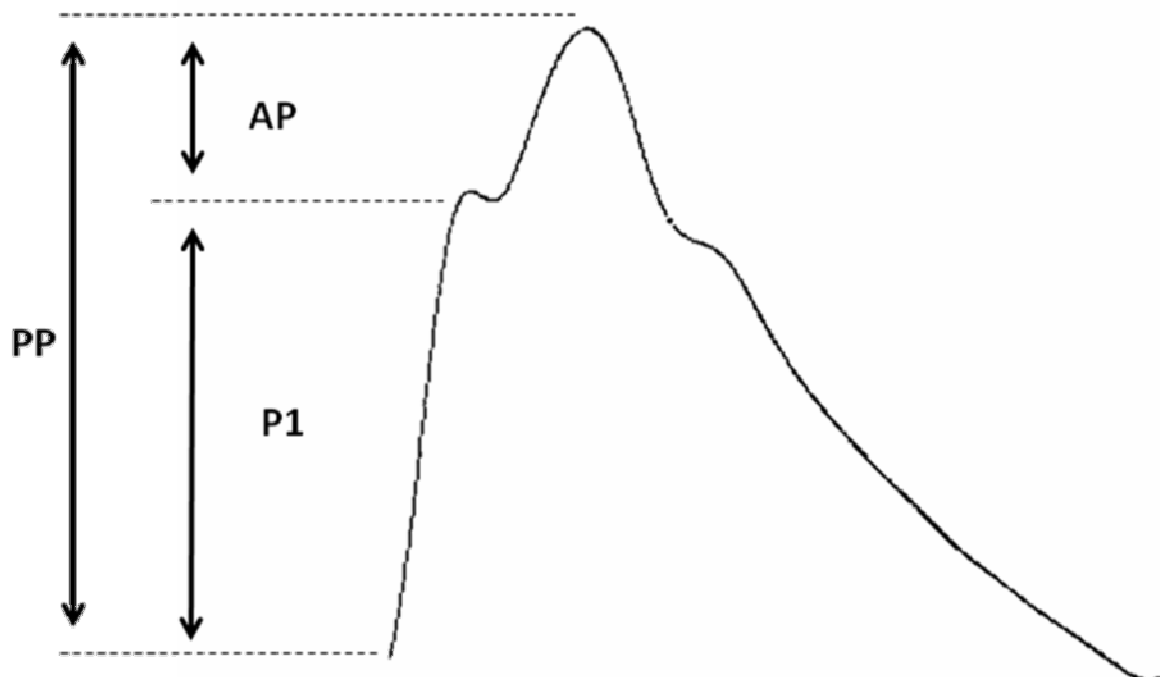
Na nadgarstku osoby badanej umieszczano tonometr aplanacyjny (CBM 7000, Colin Medical Instruments, Japan) podłączony do aparatu Sphygmocor Mx (AtCor Australia) (Rycina C). Kalibracji ciśnienia na tętnicy promieniowej dokonywano w oparciu o ciśnienie oznaczone na tętnicy ramiennej metodą oscylometryczną (aparat M-5; Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Sygnał uzyskany z tonometru był przesyłany do urządzenia Sphygmocor gdzie następowała automatyczna rekonstrukcja fali ciśnienia z aorty wstępującej. Przy pomocy komercyjnego oprogramowania dokonywano analizy fali tętna (Rycina D) uzyskując następujące dane hemodynamiczne: centralne (aortalne) ciśnienie skurczowe (cBPsys), centralne ciśnienie rozkurczowe (cBPdias), obwodowy wskaźnik wzmocnienia (peripheral Augmentation Index – pAIx), centralny wskaźnik wzmocnienia skorygowany względem częstości pracy serca (central Augmentation Index – cAIx), ciśnienie w punkcie P1 (cP1 – miejsce powrotu fali odbitej), czas powrotu fali odbitej (Tr – time to reflection), ciśnienie wzmocnienia (AP – augmentation pressure), wskaźnik ukrwienia podwosierdziowego (SEVR – subendocardial viability ratio).



Rycina C Aparat Sphygmocor Mx –jednostka centralna (materiał reklamowy firmy Atcor, Australia)

Analiza statystyczna

Wyniki zmiennych ciągłych przedstawiono jako średnią \pm SD. Oceny wzajemnych zależności przeprowadzono z użyciem testu parametrycznej korelacji Pearsona. Różnice międzygrupowe analizowano testem t-Studenta. Użyto testów dwustronnych, przyjmując $p < 0.05$ jako istotne statystycznie. Do obliczeń wykorzystano pakiet GraphPad Prism 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).



Rycina D Niektóre z parametrów hemodynamicznych uzyskanych przy pomocy analizy fali tętna PP – ciśnienie tętna, P1 – ciśnienie w pierwszym szczycie ciśnienia, AP – ciśnienie wzmocnienia

IV. Wyniki

Badania przeprowadzono w grupie 46 kobiet (średnia wieku 28 lat) powyżej 26. tygodnia ciąży. Grupę porównawczą stanowiło 45 zdrowych kobiet nie różniących się wiekiem i wzrostem od kobiet ciążarnych. Klinczną charakterystykę obu grup przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

Charakterystyka	Kontrola (n=45)	Ciężarne (n=46)	p
Wiek (lata)	28 ± 5	28 ± 4	0.85
Wzrost (cm)	168 ± 7	167 ± 6	0.49
Masa ciała obecnie (kg)	62 ± 7	73 ± 11	<0.0001
Masa ciała przed ciążą (kg)	-	62 ± 9	
Tydzień ciąży	-	30 ± 3	

Ocena obwodowej i centralnej hemodynamiki oraz charakterystyka fali odbitej

Porównanie wartości skurczowego ciśnienia na tętnicy promieniowej w grupie kontrolnej oraz u kobiet ciążarnych (108 ± 7 mm Hg vs 104 ± 11 mm Hg, $p=0.07$ Rycina 1) nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami. Podobne wyniki uzyskano w przypadku ciśnienia rozkurczowego (67 ± 7 mm Hg vs 64 ± 9 mm Hg, $p=0.06$, Rycina 1). Centralne (aortalne) ciśnienie skurczowe było istotnie wyższe w grupie kontrolnej w porównaniu do kobiet ciążarnych (95 ± 7 mm Hg vs 90 ± 10 mm Hg, $p=0.02$, Rycina 2). Wartości rozkurczowego ciśnienia aortalnego nie różniły się natomiast w sposób istotny (67 ± 7 mm Hg vs 64 ± 9 mm Hg, $p=0.19$, Rycina 2). Średnie ciśnienie tętnicze było istotnie wyższe w grupie kontrolnej (81 ± 6 mm Hg vs 77 ± 10 mm Hg, $p=0.04$, Rycina 3).

W badanych grupach dokonano również analizy obwodowego i centralnego ciśnienia pulsu. Porównując wartości obwodowego ciśnienia tętna (41 ± 6 mm Hg vs 41 ± 7 mm Hg), nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami ($p=0.73$, Rycina 4). Grupa kontrolna kobiet wykazywała natomiast istotnie wyższe centralne ciśnienie tętna w porównaniu do kobiet ciężarnych (27 ± 5 mm Hg vs 24 ± 5 mm Hg, $p=0.02$, Rycina 5). Porównując częstość pracy serca (HR, heart rate) zaobserwowano istotnie mniejszy HR w grupie kobiet nie będących w ciąży (68 ± 8 uderzeń/min vs 89 ± 12 uderzeń/min, $p<0.0001$, Rycina 6).

Analizując dane charakteryzujące zjawisko odbicia fali tętna stwierdzono, że centralny wskaźnik wzmocnienia $cAlx@75$ był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy kobiet w ciąży (12 ± 10 % vs 6 ± 10 %, $p=0.02$, Rycina 7). Wartości obwodowego wskaźnika wzmocnienia $pAlx$ nie różniły się natomiast między obiema grupami (59 ± 12 % vs 56 ± 14 %, $p=0.22$, Rycina 8). Również ciśnienie w pierwszym szczycie skurczowym – P1 było podobne w obu grupach (91 ± 6 mm Hg vs 88 ± 10 mm Hg, $p=0.09$, Rycina 9). Ciśnienie wzmocnienia – AP było istotnie niższe u kobiet ciężarnych (3.5 ± 3 mm Hg vs 1.5 ± 2.5 mm Hg, $p=0.002$, Rycina 10). Z kolei czas powrotu fali odbitej Tr nie różnił się istotnie między obiema badanymi grupami (146 ± 12 ms vs 146 ± 10 ms, $p=0.9$, Rycina 11). Analizując amplifikację ciśnienia tętna – PPA, zanotowano istotnie wyższe wartości w grupie kobiet ciężarnych (1.54 ± 0.2 vs 1.66 ± 0.2 , $p=0.001$, Rycina 12).

Wskaźnik ukrwienia podwiesrdziowego (SEVR) był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy kobiet ciężarnych (146 ± 25 % vs 114 ± 16 %, $p<0.0001$, Rycina 13).

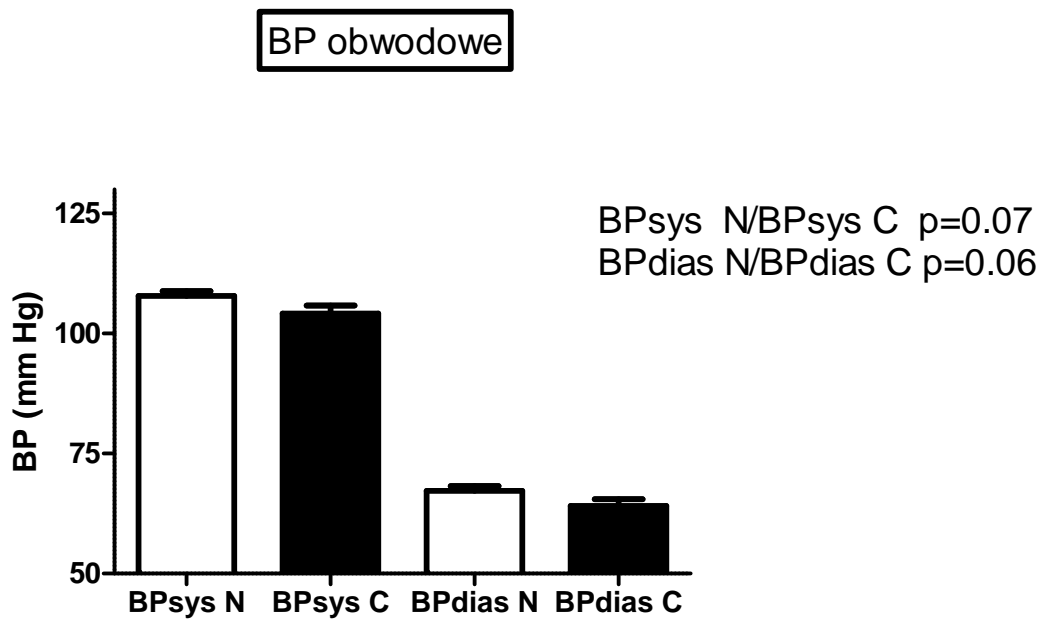
Fotopletyzmoграфiczna ocena sztywności naczyń

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie wyższy ogólny wskaźnik sztywności naczyń SI_{DVP} w grupie kobiet ciężarnych w porównaniu z kobietami grupy kontrolnej (6.2 ± 1 m/s vs 6.8 ± 1 m/s, $p=0.006$, Rycina 14). Czas przejścia fali tętna – PPT był dłuższy w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą kobiet w ciąży (280 ± 40 ms vs 254 ± 36 ms, $p=0.002$, Rycina 15). Wskaźnik RI_{DVP} był obniżony w grupie ciężarnych w porównaniu do kobiet nie będących w ciąży ($63 \pm 12\%$ vs $56 \pm 11\%$, $p=0.005$, Rycina 16).

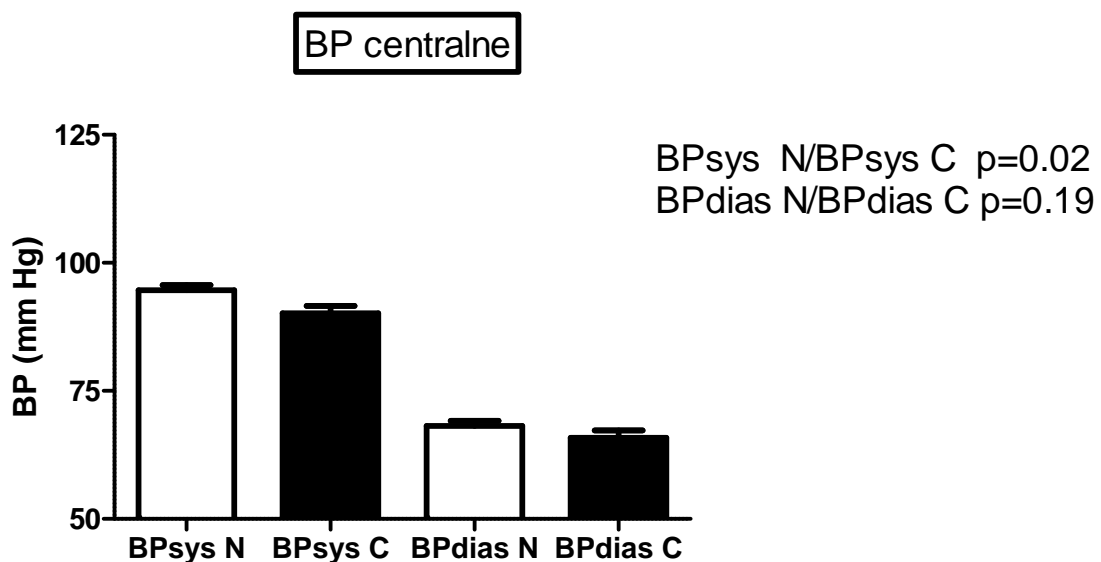
Ocena korelacji pomiędzy parametrami sztywności naczyń, a charakterystyką fali odbitej

W grupie kontrolnej kobiet nie będących w ciąży wskaźnik ogólnej sztywności naczyń tętnicznych korelował istotnie z centralnym wskaźnikiem wzmocnienia $cAIx@75$ ($r=0.5$, $p=0.0005$, Rycina 17A) oraz z ciśnieniem wzmocnienia AP ($r=0.52$, $p=0.0002$, Rycina 17B) natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy SI_{DVP} a ciśnieniem w szczycie P1 ($r= -0.03$, $p=0.8$, Rycina 17C).

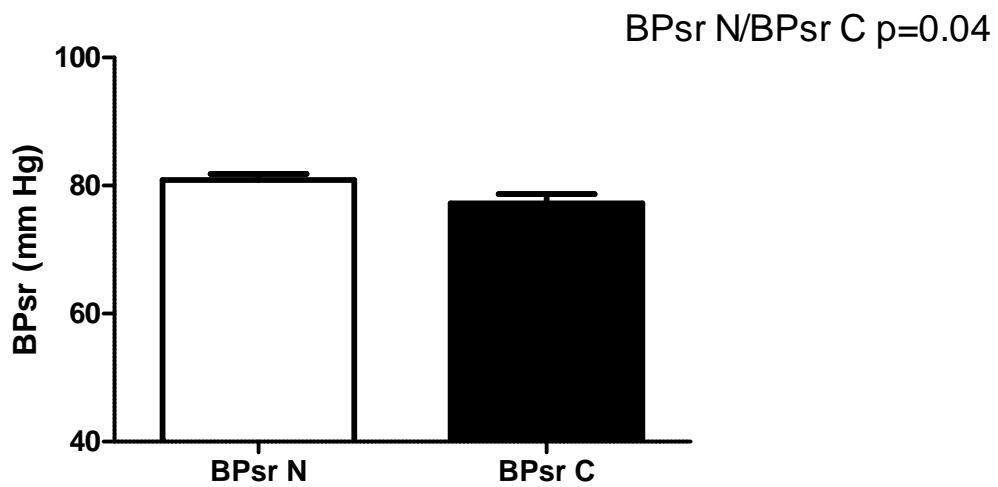
W grupie kobiet ciężarnych zaobserwowano natomiast brak istotnej korelacji pomiędzy SI_{DVP} a centralnym wskaźnikiem wzmocnienia ($r= -0.18$, $p=0.2$, Rycina 17A). Podobnie nie wykazano korelacji pomiędzy ciśnieniem wzmocnienia a wskaźnikiem sztywności naczyń ($r= -0.11$, $p=0.5$, Rycina 17B). W grupie kobiet ciężarnych zaobserwowano natomiast istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy ciśnieniem w szczycie P1 a SI_{DVP} ($r=0.47$, $p=0.0007$, Rycina 17C).



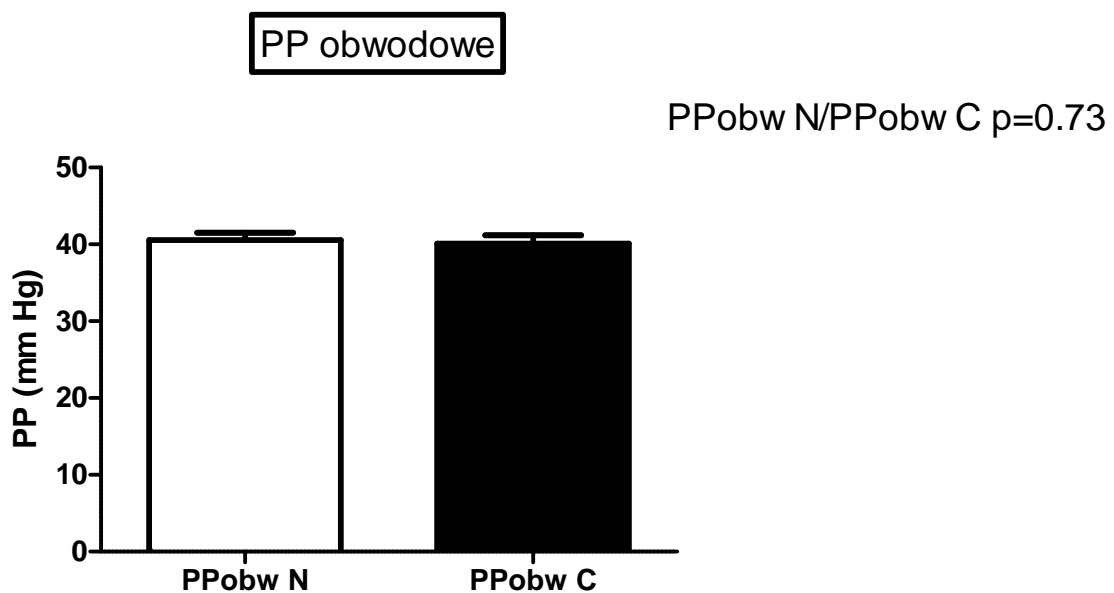
Rycina 1. Ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe w tętnicy ramiennej (obwodowe) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C). BPsyst – ciśnienie skurczowe, BPdias – ciśnienie rozkurczowe



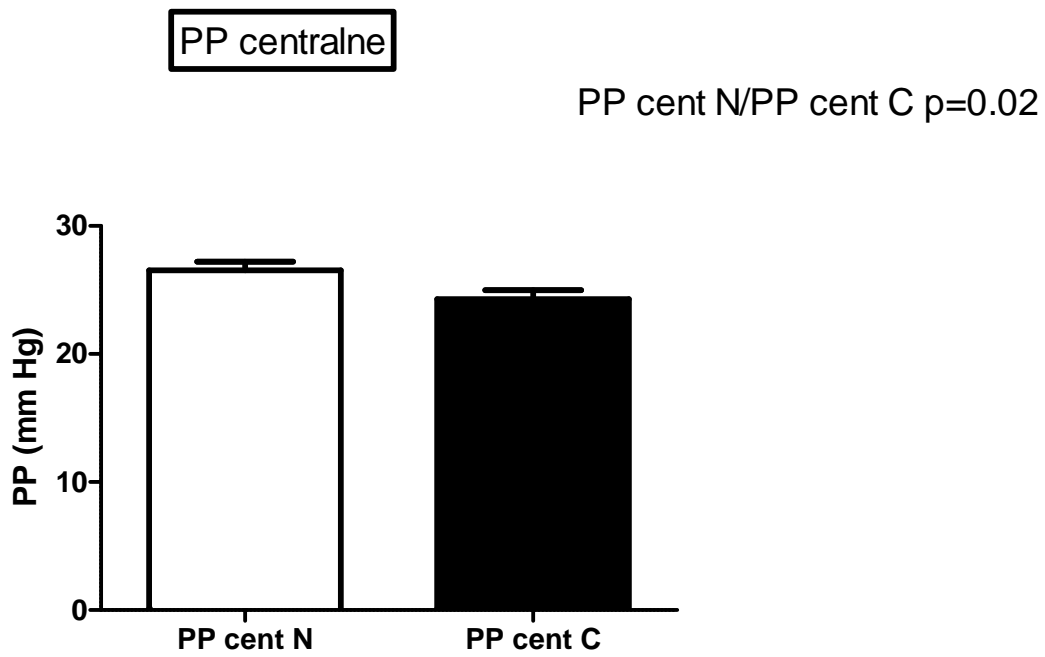
Rycina 2. Ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe w aorcie (BP centralne) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C). BPsyst – ciśnienie skurczowe, BPdias – ciśnienie rozkurczowe



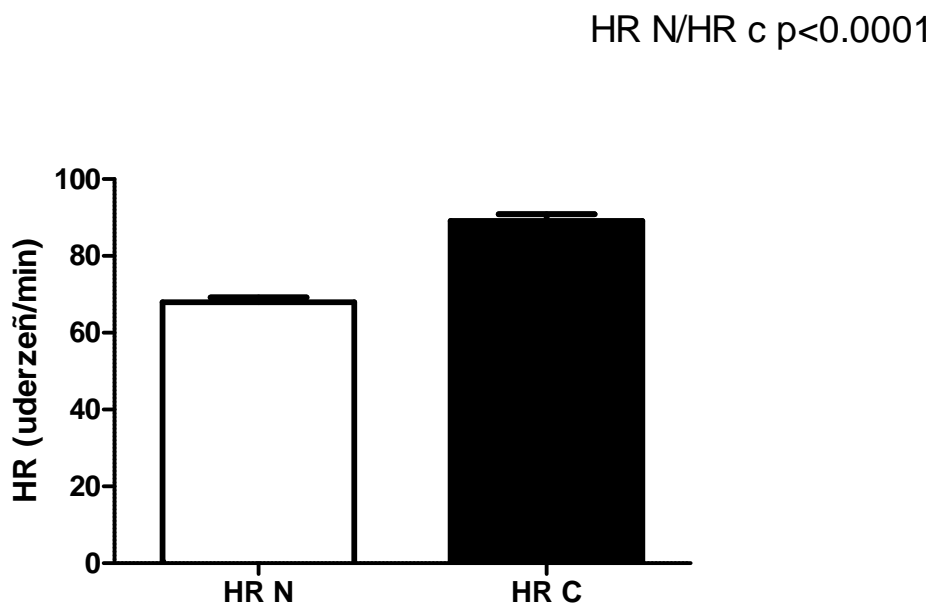
Rycina 3. Średnie ciśnienie tętnicze w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C). BPsr – ciśnienie średnie



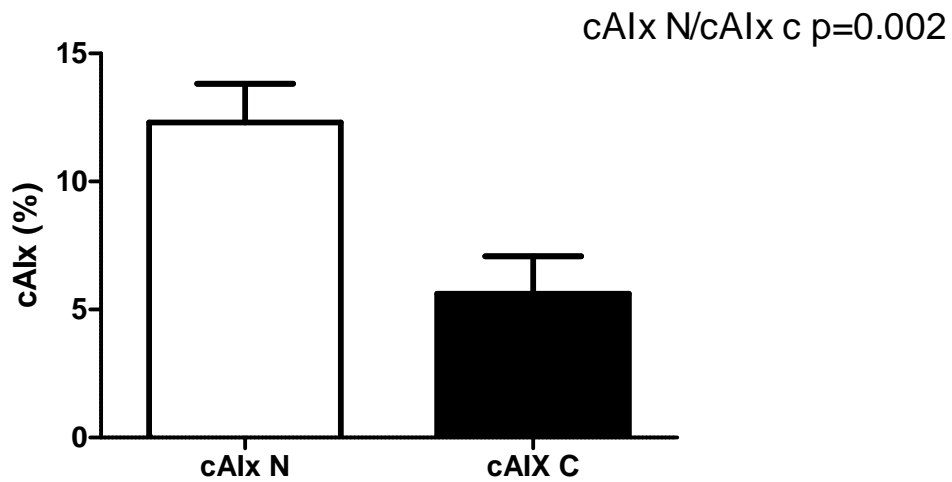
Rycina 4. Ciśnienie obwodowe tętna (PP) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)



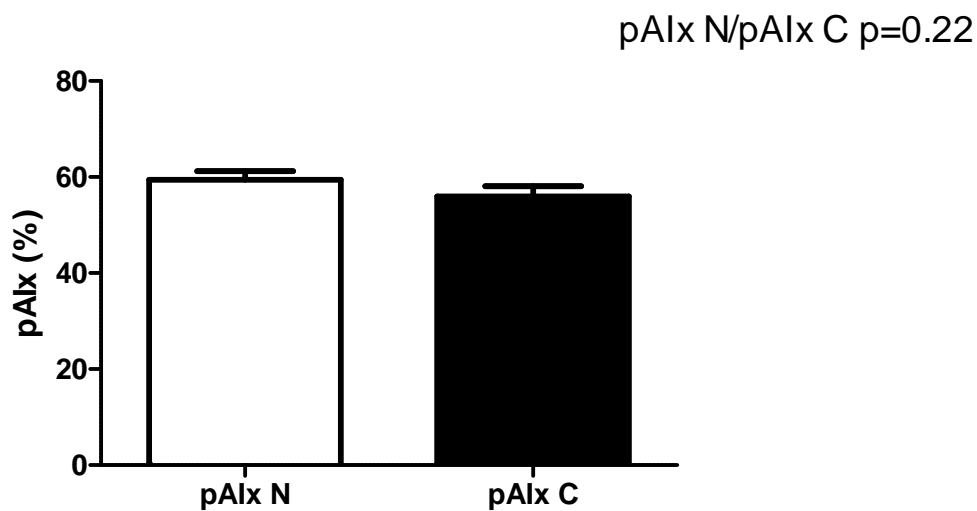
Rycina 5. Ciśnienie centralne tętna (PP) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)



Rycina 6. Częstość pracy serca (HR) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

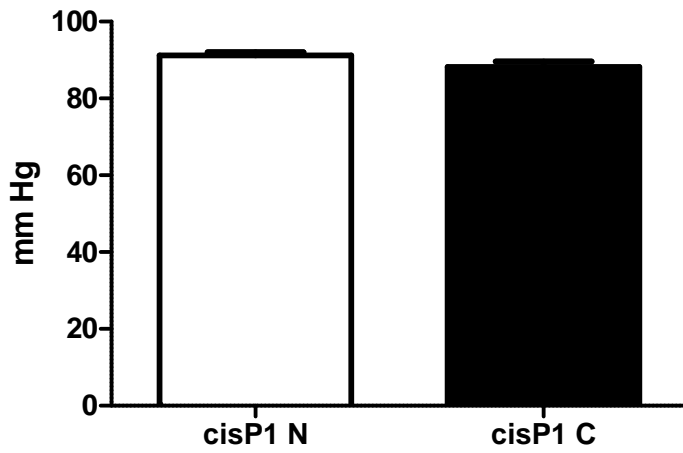


Rycina 7. Centralny wskaźnik wzmocnienia (cAlx@75) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)



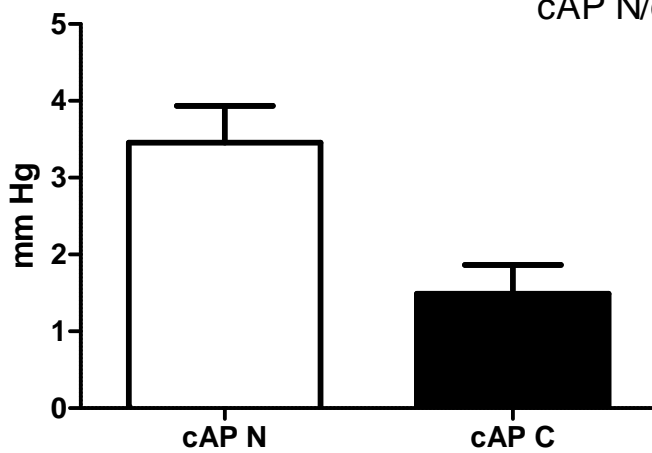
Rycina 8. Obwodowy wskaźnik wzmocnienia (pAlx) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

cisP1 N/cisP1 C p=0.08

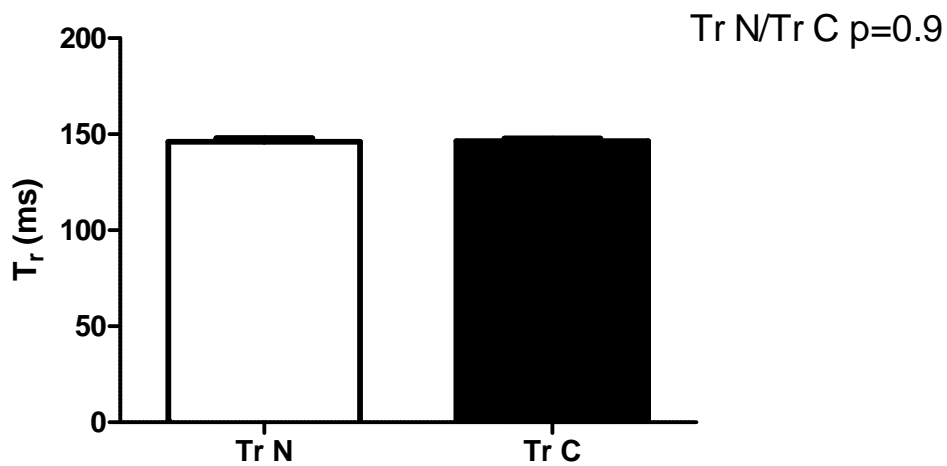


Rycina 9. Ciśnienie tętnicze w punkcie P1 (ciśnienie w pierwszym szczycie ciśnienia) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

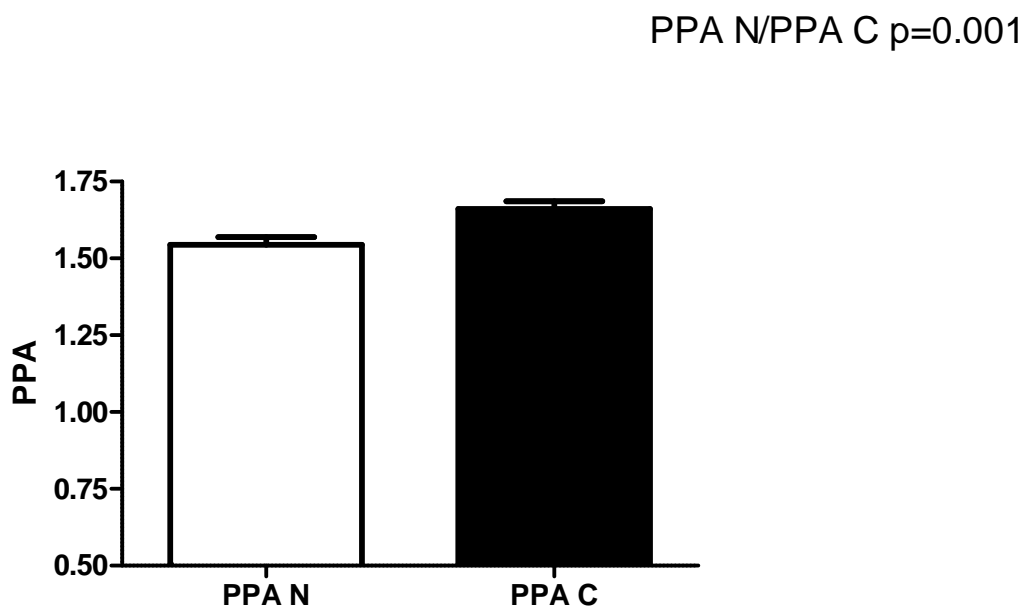
cAP N/cAP C p=0.002



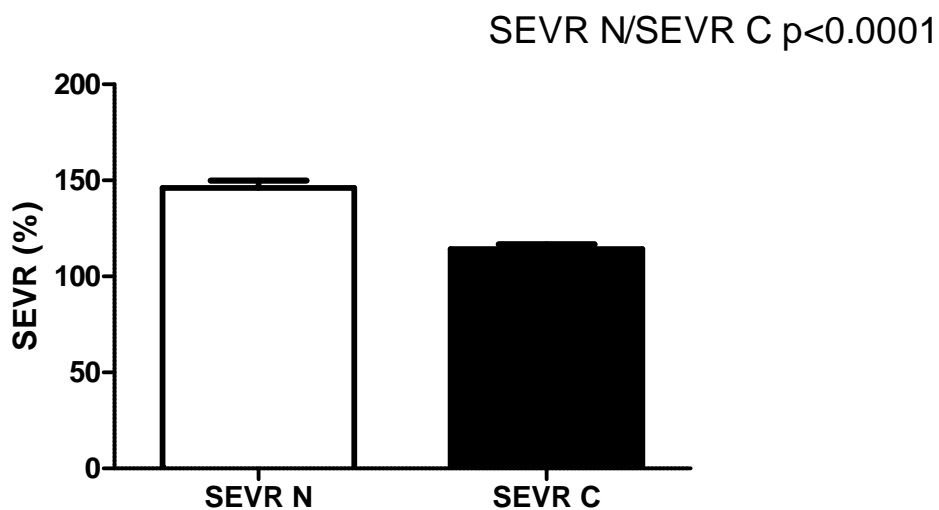
Rycina 10. Ciśnienie wzmacnienia (cAP) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)



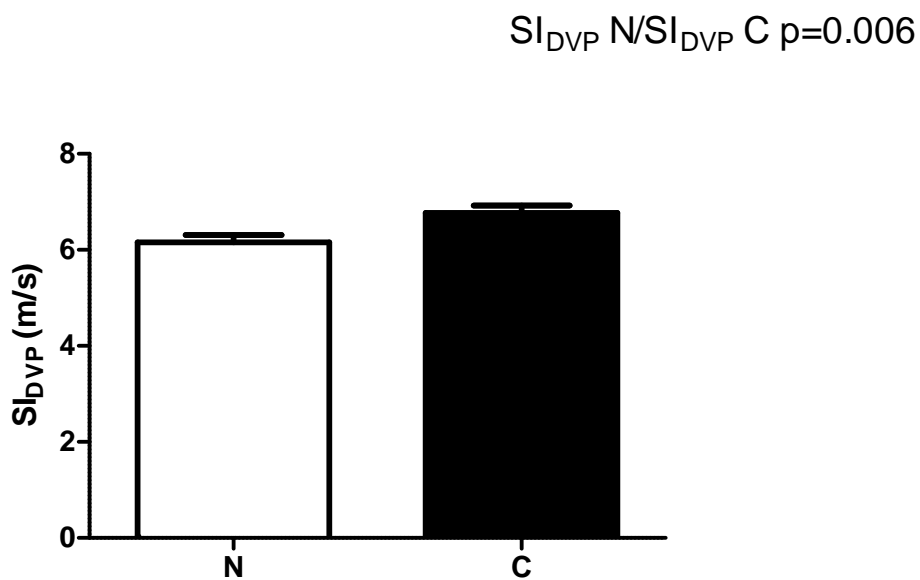
Rycina 11. Czasu powrotu fali odbitej (Tr) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C).



Rycina 12. Wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna (PPA) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

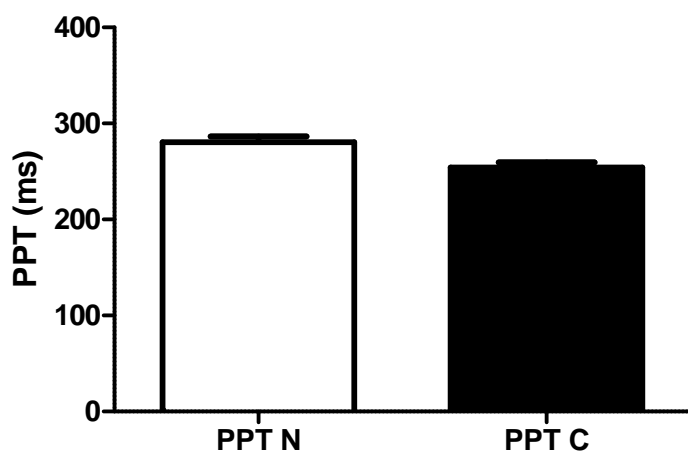


Rycina 13. Wskaźnik ukrwienia podśierdziowego (SEVR) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

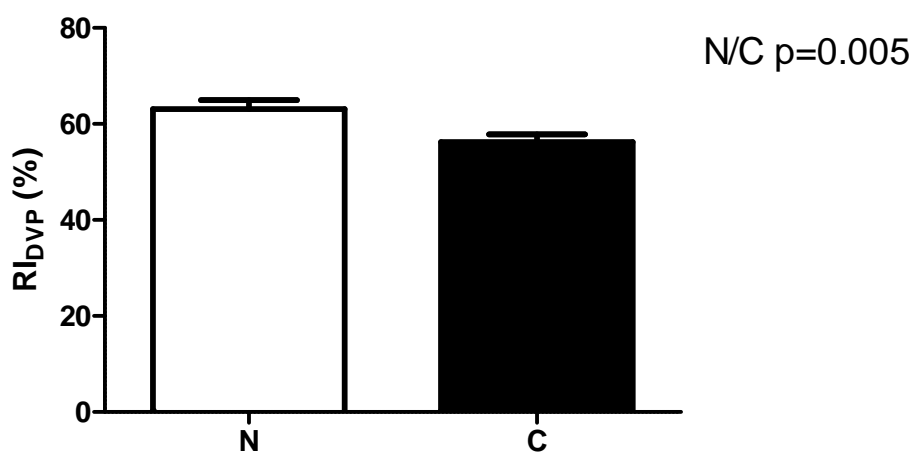


Rycina 14. Wskaźnik ogólnej sztywności naczyń (SI_{DVP}) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

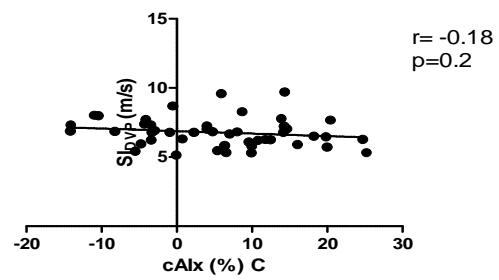
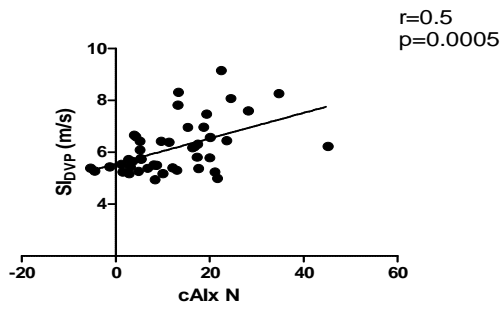
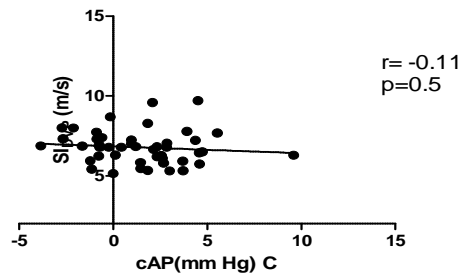
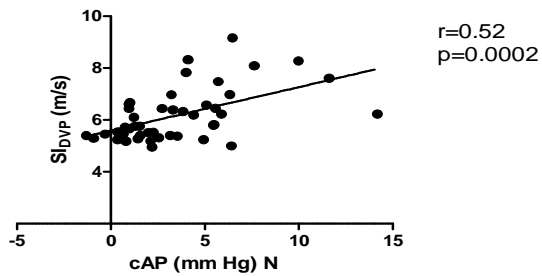
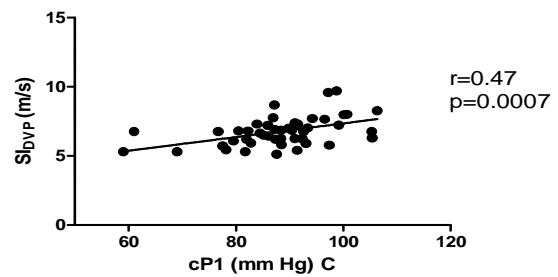
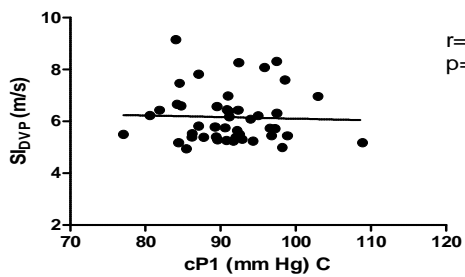
PPT N/PPT C $p=0.002$



Rycina 15. Szybkość przejścia fali tętnej (PPT) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)



Rycina 16. Wskaźnik napięcia naczyń (RI_{DVP}) w grupie kontrolnej (N) i u kobiet ciężarnych (C)

A**B****C**

Rycina 17. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem sztywności naczyń (S_{DbVP}), a wskaźnikiem wzmocnienia (cAlx@75), ciśnieniem wzmocnienia (AP) oraz ciśnieniem w P1, w grupie kontrolnej (N) i u kobiet w ciąży (C)

V. Dyskusja

W ciąży dochodzi do znacznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Jeśli nałożą się one na już istniejącą chorobę serca, mogą doprowadzić do poważnych następstw hemodynamicznych. Stosunkowo niewiele wiadomo na temat interakcji tych zmian adaptacyjnych (zarówno w ciąży prawidłowej jak i patologicznej) z właściwościami ściany tętnic, takimi jak sztywność czy zjawisko odbicia fali tętna. W ciąży wzrasta objętość krwi krążącej a zjawisko to koreluje z wagą płodu, masą łożyska oraz z masą ciała ciężarnej (72). Rzut serca rośnie o ok. 50%. Częstość pracy serca jest największa w trzecim trymestrze i przeciętnie wzrasta w tym okresie o 10 – 20 uderzeń/minutę. Ciśnienie systemowe obniża się a w czasie zbliżającego się rozwiązania stopniowo wraca do wartości sprzed ciąży. Zwykle ciśnienie rozkurczowe obniża się bardziej niż skurczowe, stąd zwiększa się wielkość ciśnienia tętna. Redukcji ciśnienia tętniczego towarzyszy spadek oporu obwodowego na skutek działania uwalnianych w tym okresie hormonów, zwiększonego stężenia krążących prostaglandyn i aktywności syntazy tlenu azotu, a także rozwoju nisko-oporowego krążenia w macicy.

Ogólnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze, obok wieku ma największy wpływ na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Ciśnienie krwi wykazuje wahania skurczowo-rozkurczowe, w tym sensie, że jego wartość zmienia się w zależności od fazy pracy serca, jest wyższe w czasie skurczu, niższe w czasie rozkurczu. Dzięki magazynowaniu energii wyrzutu w ścianie naczyń tętniczych przepływ pulsacyjny związany ze skurczem lewej komory jest zamieniany na przepływ ciągły. Ciśnienie tętnicze krwi jest jednym z najważniejszych parametrów służących ocenie stanu układu krążenia. W praktyce klinicznej

pomiaru tego dokonuje się nad tętnicą ramieniową przyjmując, że pomiar ten odzwierciedla ciśnienie panujące w pozostałych częściach układu krążenia, w tym również w aorcie. Bliższe obserwacje wykazały jednak, że ciśnienie panujące w dużych, centralnych tętnicach - w tym w aorcie, jest zależne zarówno od rzutu serca i oporu obwodowego jak i od sztywności dużych tętnic oraz zjawiska odbicia fali tętna. W związku z tym kształt fali tętna w tętnicach obwodowych znacznie odbiega od tego, który obserwuje się na poziomie aorty. Co za tym idzie również wartość ciśnienia centralnego różni się od uzyskanej przy pomiarze ciśnienia na obwodzie np. na tętnicy ramiennej. Nie są to tylko rozważania czysto teoretyczne, gdyż to fizjologiczne zjawisko ma ważne znaczenie kliniczne. U chorych z nadciśnieniem tętniczym różne klasy leków hipotensyjnych wykazują odmienne działanie na ciśnienie krwi obwodowe i centralne. Przeprowadzone niedawno badania kliniczne Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) wykazały, że u osób z nadciśnieniem terapia skojarzona amlodypiną i perindoprilem, znacznie bardziej obniżała centralne ciśnienie tętnicze w porównaniu do leczenia atenololem i tiazylem (73). Ciśnienie na tętnicy ramiennej w obu ocenianych grupach nie różniło się w sposób istotny statystycznie. Autorzy sugerują, że to właśnie spadek centralnego ciśnienia tętniczego warunkuje uzyskanie większych korzyści klinicznych związanych z użyciem perindoprilu z amlodypiny (73). Jednocześnie badanie to potwierdza wcześniejsze sugestie, że betablokery nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Wydaje się więc, że ocena centralnej hemodynamiki, a także zmian sztywności naczyń i zjawiska odbicia fal ciśnienia w różnych sytuacjach klinicznych, może mieć ważne implikacje poznawcze i ewentualnie terapeutyczne.

Jak dotychczas opublikowano stosunkowo niewielką liczbę badań oceniających własności układu tętniczego u kobiet w ciąży. Dostępność nieinwazyjnych technik badawczych takich jak Puls Wave Analysis (PWA) czy Digital Volume Pulse Analysis (DVP) sprawiła, że możliwa jest szybka charakterystyka i pomiar ciśnień centralnych, parametrów charakteryzujących zjawisko odbicia fal ciśnienia oraz określenie różnorodnych parametrów sztywności tętnic. Zazwyczaj w opracowaniach dotyczących kobiet ciężarnych ocenia się kinetykę zmian w zakresie ocenianych parametrów związanych z zaawansowaniem ciąży lub porównuje się zdrowe ciężarne z kobietami, u których pojawiły się powikłania czyli najczęściej gestoza. W stosunkowo niewielu badaniach porównywano zdrowe ciężarne ze zdrowymi kobietami nie będącymi w ciąży, a dobranymi pod względem nie tylko wieku ale i wzrostu. Wzrost jest jednym z ważnych parametrów determinujących własności naczyń tętniczych. Macedo i wsp. (64) oceniali własności fali odbitej i sztywność segmentalną naczyń (ocenianą przy pomocy szybkości rozchodzenia się fali tętna – PWV) u zdrowych ciężarnych między 11 a 41 tygodniem ciąży. Jak wykazano, skurczowe ciśnienie obwodowe było podobne w grupie ciężarnych i u kobiet niebędących w ciąży. Rozkurczowe ciśnienie obwodowe było natomiast istotnie niższe u kobiet w ciąży. Średnie ciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży było niższe, podobnie jak centralne ciśnienie skurczowe, rozkurczowe i ciśnienie tętna. W badaniach własnych przeprowadzanych u kobiet w III trymestrze, zarówno obwodowe ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami. Natomiast centralne ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie tętna było (podobnie jak w obserwacjach Macedo i wsp.) niższe u ciężarnych w porównaniu z grupą kontrolną. Trudność porównania własnych obserwacji z danymi uzyskanymi przez Macedo i wsp (64) polega na tym, że cytowani autorzy analizowali

kinetykę zmian, a tabela porównawcza nie zawiera informacji do którego okresu ciąży odnoszą się obserwacje. Na przedstawionych w pracy Macedo rycinach można zaobserwować, że zmiany ciśnień rozpoczynają się już na początku ciąży (ok. 10 tyg.), osiągają największe nasilenie ok. 20 tygodnia i powracają do wartości wyjściowych w III trymestrze. Obserwacje te mogą tłumaczyć uzyskane wyniki własne, ponieważ przeprowadzone oznaczenia dotyczyły ostatniego trymestru ciąży, a więc okresu stopniowo wzrastających wartości ciśnienia. Zbliżoną kinetykę zmian obserwowała Robb i wsp. (74), ale podobnie jak w cytowanej powyżej pracy Macedo brak jest konkretnych porównań w określonym przedziale czasu z wartościami notowanymi w grupie kontrolnej. W badaniach własnych potwierdzono też znane zjawisko przyśpieszenia pracy serca w ciąży. Podobnie jak w pracach innych autorów (64, 74) zaobserwowano istotne obniżenie centralnego wskaźnika wzmocnienia u ciężarnych, natomiast obwodowy wskaźnik wzmocnienia nie różnił się od grupy kontrolnej. Ponieważ wartości centralnego Alx były korygowane względem częstości pracy serca, różnice między badanymi grupami nie wynikają z tachykardii spotykanej w grupie ciężarnych. Nie często porównuje się ciśnienie w punkcie P1 (ciśnienie w pierwszym szczycie ciśnienia), które zależy w znacznym stopniu od sztywności naczyń. W badaniach własnych nie różniło się ono między badanymi grupami. Różnice pojawiły się natomiast w analizie fali odbitej, gdzie mimo zbliżonych czasów powrotu fali odbitej (Tr), ciśnienie wzmocnienia było istotnie niższe u kobiet w ciąży. Wydaje się zatem, że choć w obu grupach fala tętna wraca ze zbliżoną prędkością to u ciężarnych jest słabsza i w mniejszym stopniu wzmacnia ciśnienie rozkurczowe, dając w efekcie większą różnicę wartości skurczowo-rozkurczowych i zwiększając tym samym ciśnienie tętna, co obserwowano w przedstawianej pracy.

W warunkach fizjologicznych centralne ciśnienie pulsu jest niższe niż obwodowe PP. Różnica wynika ze zjawiska wzmocnienia (amplifikacji) ciśnienia tętna w miarę przesuwania się fali tętna na obwód układu tętniczego. Wraz ze starzeniem się populacji i przy obecności różnorodnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego obserwuje się zmniejszenie amplifikacji fali tętna (PPA - pulse pressure amplification). W badaniach własnych wykazano, że PPA była istotnie wyższa w grupie ciężarnych w porównaniu do zdrowych kobiet nie będących w ciąży. Nie potwierdzono natomiast zjawiska szybszego powrotu fali odbitej opisywanego przez niektórych z badaczy (75). W obserwacjach własnych czas T_r nie różnił się między badanymi grupami kobiet. Po raz pierwszy w literaturze przedstawiono wartości wskaźnika przepływu rozkurczowego, który okazał się niższy w grupie kobiet ciężarnych. SEVR w znacznym stopniu wykazuje odwrotną zależność od częstości pracy serca. W przypadku kobiet nie będących w ciąży $r = -0.9$, natomiast w przypadku ciężarnych $r = -0.7$. Analiza statystyczna wykazała, że pochylenie prostych regresji istotnie się różni (danych nie przedstawiono). Tak więc tachykardia redukuje SEVR w znacznym stopniu, lecz w przypadku kobiet w ciąży zjawisko to jest łagodzone, ze względu na mniejszą zależność SEVR od częstości pracy serca.

Badania dotyczące sztywności naczyń w ciąży dotyczą zazwyczaj oceny sztywności segmentowej (przy pomocy PWV) ocenianej najczęściej w odcinku aortalno-udowym. Macedo i wsp (64) wykazali, że PWV w odcinku aortalno-udowym, a także szyjno-promieniowym i szyjno-udowym nie różniły się istotnie między grupą ciężarnych, a grupą kontrolną. Nie zaobserwowali też wpływu czasu trwania ciąży na PWV. Zanotowali natomiast istotne wydłużenie tzw. czasu przejścia („peak to peak time” – PTT) u kobiet w ciąży. W ocenie Robb i wsp. (74) PWV w odcinku aortalno-udowym wzrastał wraz z

trwaniem ciąży, aż do okresu poporodowego i był wyraźnie wyższy w przypadkach powikłanych gestozą. Nie przedstawili natomiast porównania sztywności tętnic w grupie ciężarnych i w grupie kontrolnej kobiet nie będących w ciąży. Mersich i wsp. (77) wykazała z kolei, że o ile sztywność odcinkowa (aortalno-udowa) zmniejsza się w okresie ciąży, to lokalna sztywność mierzona w tętnicy szyjnej zwiększa się aż do okresu połogu. Zmiany w zakresie PWV w ich badaniach nie korelowały z lokalnymi zmianami sztywności w tętnicy szyjnej. Tak więc w czasie ciąży obserwowali odmienne zachowanie parametrów sztywności tętnic uzależnione od lokalizacji, jak i sposobów pomiaru. Autorzy nie oceniali zmian u kobiet nie będących w ciąży. W badaniach własnych wykazano, że wskaźnik ogólnej sztywności naczyń SI_{DVP} , co prawda w niewielkim stopniu, ale jest istotnie wyższy w przypadku kobiet w III trymestrze ciąży w porównaniu do kobiet grupy kontrolnej. Dotychczas nie demonstrowano takich porównań pomiarów sztywności między ciężarnymi a kobietami nie będącymi w ciąży. Melson i wsp. (76) badali wyłącznie ciężarne oceniając wskaźnik sztywności przy pomocy DVP i wykazali, że kobiety w stanie przedzucawkowym mają wyższy SI_{DVP} niż ciężarne z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Wyniki uzyskane w badaniach własnych pozwalają zatem, do pewnego stopnia, potwierdzić obserwacje Mersich i wsp. (63) wykazujące, że różne wskaźniki sztywności, na przykład PWV w odcinku aortalno-udowym czy parametry sztywności tętnicy szyjnej, mogą zachowywać się odmiennie w populacji kobiet ciężarnych. Należy zauważyć, że wyniki zbliżone do uzyskanych w prezentowanej pracy przedstawili poprzednio Tihtonen i wsp. (77). Autorzy ci dokonali oceny hemodynamiki i sztywności naczyń w grupie kobiet w ciąży bez powikłań, zdrowych kobiet nie będących w ciąży oraz ciężarnych w okresie przedzucawkowym oraz z nadciśnieniem tętniczym. Ocenę sztywności segmentowej

przedstawianej jako PWV przeprowadzali przy użyciu techniki bioimpedancji całego ciała. Średnia wartość dla kobiet nieciążarnych w ich badaniach wynosiła 9.0 m/s, natomiast u zdrowych kobiet będących w ciąży 9.6 m/s. Chociaż autorzy nie przedstawiają analizy statystycznej porównania tych dwóch parametrów, to jednak korzystając z załączonych danych (średnia, odchylenie standardowe oraz liczba uczestników eksperymentu) można dokonać oceny matematycznej danych. Wynika z niej, że podobnie jak w pracy własnej sztywność u kobiet w III trymestrze ciąży była większa od notowanej u kobiet grupy kontrolnej.

Dla zobrazowania związku między zjawiskiem odbicia fali a sztywnością naczyń przeprowadzono ocenę korelacji między wskaźnikiem wzmocnienia, ciśnieniem wzmocnienia a wskaźnikiem sztywności naczyń. Korelacje te okazały się być całkowicie odmiennie w obu ocenianych grupach. W grupie kontrolnej zarówno Alx jak i AP korelowały wysoce znamienne z SI_{DVP} , podczas gdy w grupie ciężarnych korelacja między wyżej wymienionymi parametrami była nieistotna statystycznie. Świadczyć to może o znacznym wpływie ciąży na zależności zachodzące pomiędzy zjawiskiem odbicia fali a sztywnością naczyń. Kolejnym potwierdzeniem tego zjawiska może być wynik analizy korelacji między ciśnieniem $P1$ a SI_{DVP} , której nie stwierdzono w grupie kontrolnej natomiast była wysoce znamienna w grupie ciężarnych.

Na uwagę zasługuje też niższy wskaźnik napięcia naczyń u kobiet w ciąży oceniany przy pomocy analizy DVP, będący następstwem wpływu hormonów czy zwiększonej produkcji tlenu azotu. Najłatwiejszym alternatywnym wytłumaczeniem mogłaby być zależność RI_{DVP} od częstości pracy serca, co wykluczono, gdy bliższa analiza wykazała, że

RI_{DVP} korelował do tego samego stopnia z częstością pracy serca u kobiet w ciąży, jak i w grupie kontrolnej ($r = -0.4$) (danych nie przedstawiono).

W ostatnich latach zainteresowanie oceną fali tętna, wskaźnikami uzyskanymi z analizy hemodynamiki a także z pomiarów sztywności u kobiet ciężarnych wyraźnie wzrasta. Ronnback i wsp. (78) oceniali w sposób nieinwazyjny zjawisko odbicia fali tętna u kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą oraz u ciężarnych w okresie przedrzucawkowym. Przeprowadzona analiza wykazała, że wskaźnik wzmocnienie – Alx jest zwiększony w okresie przedrzucawkowym w porównaniu do wartości obserwowanych w ciąży prawidłowej. Zależność ta pozostawała istotna również w analizie wieloczynnikowej biorącej pod uwagę inne determinanty wpływające na Alx, jak np. częstość pracy serca czy średnie ciśnienie tętnicze. Autorzy konkludują, że hemodynamiczne następstwa rzucawki nie ograniczają się po prostu do zwiększenia ciśnienia tętniczego lecz dotyczą również innych funkcji naczyń. Zbliżone rezultaty badań uzyskali Robb i wsp. (74) oceniający nie tylko zjawisko odbicia fal ale także odcinkową sztywność naczyń u kobiet w ciąży. Wykazali oni, że w okresie przedrzucawkowym wzrasta nie tylko Alx ale również sztywność naczyń. Ciekawe jest również spostrzeżenie, że zwiększona sztywność naczyń utrzymywała się do okresu popołożowego co może sugerować, że w rzucawka związana jest z zaburzeniem struktury i funkcji naczyń tętniczych. Inną niezwykle ciekawą obserwację poczynili Elvan-Taspinar i wsp. (71). Autorzy ci oceniali przy pomocy PWV sztywność naczyń w III trymestrze prawidłowej ciąży a następnie analizowali związek pomiędzy sztywnością i ciężarem urodzeniowym dziecka. Przeprowadzona analiza wykazała, odwrotną zależność pomiędzy sztywnością naczyń a wagą urodzeniową dziecka. Wynik ten był być może spowodowany nieadekwatnym wzrostem objętości osocza w ciąży i co za tym idzie

upośledzeniem optymalnego wzrastania płodu. W innym badaniu analizującym sztywność naczyń posłużono się techniką analizy DVP. Autorzy wykazali, że SI_{DVP} wyraźnie wyższy u kobiet w okresie przedrzucawkowym, a obecność lub brak nocnego spadku ciśnienia (dipper) nie wpływa na analizowany parametr.

Dysfunkcja śródbłonna spowodowana uwalnianiem substancji wazoaktywnych przez łożysko w odpowiedzi na niedokrwienie jest jedną z przyczyn stanu przedrzucawkowego. W rozwoju tego powikłania mogą również brać udział inne przyczyny niezwiązane z krążeniem łożyskowym. Za jedną z przyczyn rozwoju rzucawki uważana jest hipoperfuzja tkanek. Anim-Nyame (79) analizował przepływ tkankowy u kobiet ciężarnych z normalnie rozwijającą się ciążą, kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym oraz w stanie przedrzucawkowym. Jak wykazano zredukowany przepływ tkankowy wyprzedzał stan przedrzucawkowy a efekt ten był niezależny od obecności nadciśnienia tętniczego. Należy zauważyć, że przepływ ten był oceniany przy pomocy pletyzmografii typu „strain-gauge” i prowadził do pewnego dyskomfortu badanych kobiet. Stąd zainteresowanie innymi mniej inwazyjnymi metodami oceny układu krążenia u kobiet w ciąży.

Innym poza gestozą obszarem zainteresowań jest ocena sztywności naczyń i zjawiska odbicia fal u ciężarnych ze współistniejącymi innymi chorobami dającymi częściej powikłania naczyniowe. Anderson i wsp. (80) oceniali w/w parametry u ciężarnych ze współistniejącą cukrzycą typu 1, u których w drugim trymestrze ciąży nie obserwowano istotnego wzrostu sztywności naczyń ani nasilenia odbicia fali tętna. Wskaźnik wzmocnienia w odróżnieniu od PWV wykazywał zależność od czasu trwania cukrzycy. Tak więc, pomimo obecności tego ważnego czynnika ryzyka dla powikłań sercowo-

naczyniowych cukrzyca typu 1, w odróżnieniu od stanu przedrzucawkowego, nie wywierała istotnego wpływu na funkcje naczyń tętnicznych u kobiet w drugim trymestrze ciąży.

Wydaje się, że związki pomiędzy ciążą a sztywnością naczyń mogą mieć jeszcze inny wymiar. Barker i wsp. (81) są autorami hipotezy, że częściowa przyczyna zwiększonej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego u niektórych osób leży w nieprawidłowościach w życiu płodowym. Jedną z przesłanek tej hipotezy jest związek między niską masą urodzeniową a przyszłymi chorobami serca i naczyń. Niska masa urodzeniowa związana jest ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego, dysfunkcją śródbłonna, insulinoopornością a także stanem czynnościowym naczyń tętnicznych. Broyd i wsp. (82) wykazali, istnienie bliskiego związku pomiędzy masą urodzeniową a wskaźnikiem ogólnej sztywności naczyń ocenianym przy pomocy DVP. Okazuje się, że SI_{DVP} w sposób niezależny skorelowany jest z masą urodzeniową ($r = -0.41$), a masa ta tłumaczy ok. 17% zmienności w sztywności naczyń ocenianej przy użyciu DVP. Do podobnych wniosków doszedł Velde i wsp. (83) analizując dane uzyskane z Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Niska masa urodzeniowa była skojarzona zarówno ze zwiększoną sztywnością naczyń jak i ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym, choć związek między sztywnością a nadciśnieniem był mniejszy. Wskazuje to, że inne czynniki niż zwiększona sztywność przyczynia się do wzrostu ciśnienia u osobników z niską masą urodzeniową.

Reasumując należy stwierdzić, że nieinwazyjna analiza centralnej hemodynamiki, wskaźników wynikających z jej pomiaru, a także sztywności i napięcia naczyń znalazła zastosowania kliniczne. Użycie jej do monitorowania ciąży prawidłowej i powikłanej a także do obserwacji odległej zarówno matki jak i dziecka może wnieść wiele cennych obserwacji o znaczeniu nie tylko poznawczym ale i praktycznym. Przeprowadzone badania własne

wykazały, że prawidłowo przebiegająca ciąża w III trymestrze w porównaniu do grupy kontrolnej charakteryzuje się zmniejszonym odbiciem fal tętna oraz nieznacznie zwiększoną sztywnością naczyń. Ciąża w III trymestrze zmienia też zależność między odbiciem fali tętna a sztywnością naczyń tętniczych.

VII. Wnioski:

1. W III trymestrze ciąży przebiegającej bez nadciśnienia tętniczego dochodzi do osłabienia odbicia fali tętna w krążeniu centralnym, co potwierdzone jest mniejszymi, istotnymi statystycznie wartościami centralnego wskaźnika wzmocnienia (cAIx@75).
2. W III trymestrze ciąży, bez nadciśnienia obserwuje się niewielki w porównaniu do grupy kontrolnej wzrost sztywności naczyń tętniczych oceniany przy pomocy analizy objętości pulsu - Digital Volume Pulse (DVP).
3. W III trymestrze prawidłowo przebiegającej ciąży dochodzi do utraty zależności pomiędzy parametrami odbicia fali tętna a parametrami sztywności naczyń obserwowanej w populacji kobiet niebędących w ciąży.

VIII. Streszczenie

Tytuł: „ Sztywność naczyń i zjawisko odbicia fali tętna u kobiet w ciąży.”

Wstęp: Podczas ciąży w organizmie kobiety zachodzi wiele zmian anatomicznych, fizjologicznych i biochemicznych. Mają one zarówno charakter miejscowy jak i układowy, wynikają z adaptacji organizmu matki do rozwijającej się ciąży. Na zmiany w układzie krążenia w ciąży składa się wzrost wydajności pracy serca realizowany poprzez wzrost objętości krwi krążącej, zmniejszenie oporu naczyń oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Sztywnienie naczyń jest procesem fizjologicznym, postępującym wraz z wiekiem, uogólnionym - dotyczącym wszystkich tętnic, choć przede wszystkim dużych naczyń sprężystych. Wpływa na wiele zjawisk hemodynamicznych, między innymi na falę tętna oraz zjawisko odbicia rozchodzącej się ku obwodowi fali tętna i powrót fali odbitej w kierunku serca. W warunkach prawidłowych, fala odbita powraca do serca w fazie rozkurczowej, powodując wzrost ciśnienia rozkurczowego, które w aorcie jednocześnie obniża ciśnienie centralne. W ciąży dochodzi do zmniejszenia napięcia i wzrostu podatności naczyń, co powinno zmieniać parametry sztywności naczyń i odbicia fali tętna w naczyniach tętniczych.

Dla oceny hemodynamiki układu krążenia i ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań w ciąży, lepszym parametrem niż ciśnienie oceniane na tętnicy ramiennej, jest ocena wartości ciśnienia mierzona w aorcie.

Cel: Celem pracy była kompleksowa jednoczasowa ocena centralnej i obwodowej hemodynamiki oraz charakterystyka fali odbitej i sztywności naczyń u kobiet w trzecim

trymestrze ciąży, oraz porównanie uzyskanych wyników z grupą kontrolną kobiet nie będących w ciąży.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie 46 kobiet w ciąży oraz w grupie 45 zdrowych, nieciążarnych kobiet dobranych pod względem wieku i wzrostu. Osoby zakwalifikowane do badań, zarówno kobiety ciężarne, jak i kobiety z grupy porównawczej, nie chorowały na schorzenia przewlekłe oraz nie zażywały na stałe leków. Pacjentki w czasie ciąży nie paliły papierosów, a w dniu badania nie spożywały kawy.

Dokonano nieinwazyjnej oceny centralnej hemodynamiki i sztywności naczyń przy użyciu metody fotopletyzmoграфicznej (DVPA – Digital Volume Pulse Analysis), podczas której na palcu wskazującym prawej kończyny umieszczano fotopletyzmoграф (Pulse Trace, MicroMedical). Sygnał DVP był zbierany przez okres 10 sekund, uśredniany i przedstawiany jako RI_{DVP} oraz SI_{DVP} . SI_{DVP} obrazuje czas między szczytami fali wychodzącej i odbitej, i jest zależny od sztywności naczyń tętniczych. SI_{DVP} koreluje w znacznym stopniu z miarą sztywności odcinkowej naczyń – szybkością fali pulsu (PWV – pulse wave velocity). Natomiast RI_{DVP} obrazuje wysokość fali skurczowej i odbitej, co jest pośrednią miarą napięcia naczyń.

Badaniu poddano również hemodynamikę centralną oraz zjawisko odbicia fali (wave reflection) metodą analizy fali tętna (PWA-pulse wave analysis) z użyciem tonometrii aplanacyjnej. Podczas tego pomiaru na nadgarstku osoby badanej umieszczano tonometr aplanacyjny podłączony do aparatu Sphygmocor Mx. Kalibracji ciśnienia na tętnicy promieniowej dokonywano w oparciu o ciśnienie oznaczone na tętnicy ramiennej metodą oscylometryczną. Sygnał uzyskany z tonometru był przesyłany do urządzenia Sphygmocor,

gdzie następowała automatyczna rekonstrukcja fali ciśnienia z aorty wstępującej. Przy pomocy komercyjnego oprogramowania dokonywano analizy fali tętna.

Uzyskane wyniki pomiarów poddano analizie statystycznej (test parametrycznej korelacji Pearsona, test t-Studenta, GraphPad Prism 5.0 for Windows)

Wyniki: Porównanie wartości skurczowego ciśnienia na tętnicy promieniowej w grupie kontrolnej oraz u kobiet ciężarnych ($p=0.07$) nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami. Podobne wyniki uzyskano w przypadku ciśnienia rozkurczowego ($p=0.06$). Centralne (aortalne) ciśnienie skurczowe było istotnie wyższe w grupie kontrolnej w porównaniu do kobiet ciężarnych ($p=0.02$). Średnie ciśnienie tętnicze było istotnie wyższe w grupie kontrolnej ($p=0.04$). Porównując wartości obwodowego ciśnienia pulsu nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami ($p=0.73$). Grupa kontrolna kobiet wykazywała natomiast istotnie wyższe centralne ciśnienie pulsu w porównaniu do kobiet ciężarnych ($p=0.02$). Porównując częstość pracy serca (HR, heart rate) zaobserwowano istotnie mniejszy HR w grupie kobiet nie będących w ciąży ($p<0.0001$).

Analizując dane charakteryzujące zjawisko odbicia fali tętna stwierdzono, że centralny wskaźnik wzmocnienia $cAlx@75$ był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy kobiet w ciąży ($p=0.02$). Wartości obwodowego wskaźnika wzmocnienia $pAlx$ nie różniły się natomiast między obiema grupami ($p=0.22$). Ciśnienie wzmocnienia – AP było istotnie niższe u kobiet ciężarnych ($p=0.002$). Analizując amplifikację ciśnienia tętna – PPA, zanotowano istotnie wyższe wartości w grupie kobiet ciężarnych ($p=0.001$). Wskaźnik ukrwienia podwiesrdziowego (SEVR) był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy kobiet ciężarnych ($p<0.0001$). Wykazano istotnie wyższy ogólny wskaźnik

sztwywności naczyń SI_{DVP} w grupie kobiet ciężarnych w porównaniu z kobietami grupy kontrolnej ($p=0.006$). Czas przejścia fali tętna – PPA był dłuższy w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą kobiet w ciąży ($p=0.002$). Wskaźnik RI_{DVP} był obniżony w grupie ciężarnych w porównaniu do kobiet nie będących w ciąży ($p=0.005$). W grupie kontrolnej kobiet nie będących w ciąży wskaźnik ogólnej sztywności naczyń tętnicznych korelował istotnie z centralnym wskaźnikiem wzmocnienia $cAIx@75$ ($p=0.0005$) oraz z ciśnieniem wzmocnienia AP ($p=0.0002$), natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy SI_{DVP} a ciśnieniem w szczycie P1 ($p=0.8$). W grupie kobiet ciężarnych zaobserwowano natomiast brak istotnej korelacji pomiędzy SI_{DVP} a centralnym wskaźnikiem wzmocnienia ($p=0.2$). Podobnie nie wykazano korelacji pomiędzy ciśnieniem wzmocnienia a wskaźnikiem sztywności naczyń ($p=0.5$). W grupie kobiet ciężarnych zaobserwowano natomiast istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy ciśnieniem w szczycie P1 a SI_{DVP} ($p=0.0007$).

Wnioski:

1. W III trymestrze ciąży przebiegającej bez nadciśnienia tętniczego dochodzi do osłabienia odbicia fali tętna w krążeniu centralnym, co potwierdzone jest mniejszymi, istotnymi statystycznie wartościami centralnego wskaźnika wzmocnienia ($cAIx@75$).
2. W III trymestrze ciąży, bez nadciśnienia obserwuje się niewielki w porównaniu do grupy kontrolnej wzrost sztywności naczyń tętnicznych oceniany przy pomocy analizy objętości pulsu - Digital Volume Pulse (DVP).
3. W III trymestrze prawidłowo przebiegającej ciąży dochodzi do utraty zależności pomiędzy parametrami odbicia fali tętna a parametrami sztywności naczyń obserwowanej w populacji kobiet nie będących w ciąży.

IX. Abstract

Title: “Arterial stiffness and wave reflection in pregnant women”

Introduction: A woman’s body undergoes multiple anatomical, physiological and biochemical changes during pregnancy. These changes occur both locally and systemically and are an adaptive response to the developing pregnancy. Cardiovascular changes include an increase in cardiac work efficiency resulting from a decrease in blood volume, peripheral resistance and blood pressure.

Arterial stiffening is a physiologic process which progresses with age, it is systemic – involving all arteries, mainly large elastic vessels. It influences many hemodynamic phenomena including the pulse wave, the reflection of a peripherally progressing pulse wave and the return of a reflected wave to the heart. In normal circumstances a reflected pulse wave returns to the heart in diastole increasing the diastolic blood pressure, which simultaneously decreases the aortic central pressure. In pregnancy there is a decrease in vessel tone and an increase in their compliance, which should affect the arterial stiffness and wave reflection parameters in arteries.

Cardiovascular hemodynamics, the risk for hypertension and its complications in pregnancy are better assessed with aortic blood pressure measurements comparing to brachial artery blood pressure assessment.

Aim: The aim of this study was a thorough and simultaneous evaluation of central and peripheral hemodynamics, pulse wave and arterial stiffness indices in the third trimester of pregnancy and a comparison of the acquired results with a control group of non-pregnant women.

Material and methods: The study was performed on a group of 46 pregnant and 45 age- and height-matched non-pregnant women. Both the pregnant and non-pregnant volunteers denied chronic illnesses and taking any medications, were non-smokers and abstained from coffee on the day of the assessment.

A non-invasive evaluation of central hemodynamics and arterial stiffness using photoplethysmography (DVPA – Digital Volume Pulse Analysis) was performed with a photoplethysmograph placed on the right index finger (Pulse Trace, MicroMedical). The DVP signal was collected for 10 seconds, averaged and reported as RI_{DVP} and SI_{DVP} . SI_{DVP} reflects the time between peaks of the forward and the reflected wave and it depends from arterial stiffness. SI_{DVP} correlates significantly with a segmental arterial stiffness index – the pulse wave velocity (PWV). RI_{DVP} shows the relation between forward and reflected wave amplitudes, which is an indirect measure of vascular tone.

Pulse wave analysis (PWA) with aplanation tonometry to assess central hemodynamics and the pulse wave reflection phenomenon was used. This measurement required an aplanation tonometer connected to a Sphygmocor Mx apparatus to be placed on the evaluated person's wrist. Brachial blood pressure acquired oscillometrically was used for calibrating radial blood pressure used for further analysis. The tonometer signal was sent to the Sphygmocor machine were and automated reconstruction of the aortic pressure wave was made. Commercial software was used for PWA.

The obtained results were analyzed statistically (parametric Pearson correlation, t-Student test, GraphPad Prism 5.0 for Windows).

Results: Comparison of the radial systolic blood pressures between the control group and pregnant women did not show significant differences ($p=0.07$). Similar results ($p=0.06$) were obtained for diastolic blood pressure. Central (aortic) systolic blood pressure ($p=0.02$) and mean arterial pressure ($p=0.04$) were significantly higher in the control group comparing to pregnant women. Comparison of the peripheral pulse pressure values did not show significant differences between groups ($p=0.73$). However, the control group had a significantly higher central pulse pressure values comparing to pregnant women ($p=0.02$). Heart rate was significantly lower in the non-pregnant group ($p<0.0001$).

Pulse wave reflection data analysis showed that the central augmentation index (cAlx@75) was significantly increased in the control group comparing to pregnant women ($p=0.02$), while no differences in the peripheral augmentation index (pAlx) were shown ($p=0.22$). Augmentation pressure (AP) and pulse pressure amplification (PPA) were significantly lower among pregnant women ($p=0.002$ and $p=0.001$ respectively). The subendothelial viability ratio (SEVR) was also significantly decreased in pregnancy ($p<0.0001$). The global stiffness index SI_{DVP} was significantly increased in pregnant women comparing to non-pregnant women ($p=0.002$) while the RI_{DVP} index being significantly decreased in pregnancy ($p=0.005$).

In control group of non-pregnant women the global stiffness index correlated significantly with the central augmentation index cAlx@75 ($p=0.0005$) and the augmentation pressure AP ($p=0.0002$), but no correlation between SI_{DVP} and peak pressure P1 was found ($p=0.8$). However the opposite was reported in pregnant women and the analyzed data showed no correlation between the global stiffness index and central augmentation index

($p=0.2$) or augmentation pressure ($p=0.5$) with a significant relationship between SI_{DVP} and peak pressure P1 ($p=0.0007$) in this group.

Conclusions:

1. The third trimester of non-hypertensive pregnancy is associated with a diminished pulse wave reflection in the central circulation confirmed with statistically significant lower values of the central augmentation index ($cAIx@75$).
2. In the third trimester of non-hypertensive pregnancy a slight increase in arterial stiffness assessed with Digital Volume Pulse (DVP) is observed compared to the control group.
3. In the third trimester of uncomplicated pregnancy the relationship between pulse wave reflection parameters and arterial stiffness parameters observed in the control group is lost.

X. Piśmiennictwo

1. Szczepaniak- Chicheł L., Ropacka M. Zmiany adaptacyjne w układzie krążenia kobiety w czasie ciąży. Breborowicz G.H., Tykarski A. (red) Choroby układu krążenia a ciąża. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 2007, Poznań str. 21-27
2. Dudenhausen J.W., Pschyrembel W. Położnictwo praktyczne i operacje położnicze. PZWL 2000; str. 14-16
3. Ginsberg J.S., Brill-Edwards P., Burrows R.F i wsp. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb.Haemost.* 1992; 67: 519-520
4. Kempiak J. Zmiany ustrojowe w przebiegu ciąży. G.H. Bręborowicz (red) Położnictwo i Ginekologia. 2005 PZWL Warszawa t.1; str. 42-53
5. Lee R.V. Thromboembolism In pregnancy: a continuing conundrum. *Ann.Intern.Med.* 2005; 143: 749-750
6. Chapman A.B., Abraham W.T., Zamudio S. i wsp. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes In early human pregnancy. *Kidney Int.* 1998; 54: 2056-2063
7. Broughton Pipkin F., Hunter J.C., Turner S. R. i wsp. The effect of prostaglandin E2 upon the biochemical response to infused angiotensin II in human pregnancy. *Clin. Sci.* 1984; 66: 399

8. Farhat M.Y., Lavigne M.C., Ramwell P.W. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J.* 1996; 10: 615-624
9. Gant N.F., Worley R.J., Everett R.B. i WSP. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int.* 1980; 18: 253
10. Kuhl H. Vascular effects of gestagens- biochemistry versus epidemiology. *Zentrabl. Gynakol.* 1999; 121(2): 67-78
11. Czajkowski K. Nadciśnienie ciążowe. A. Januszewicz (red) Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna*, 2004 Kraków str. 717-728
12. Cusson J.R., Gutowska J., Rey E. I wsp. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in normal pregnancy. *N. Engl. J. Med* 1985; 313: 1230
13. Hytten F.E., Paintin D.B Increase in plasma volume during normal pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 1963; 70,402
14. Schneider H. Zmiany zachodzące w organizmie kobiety pod wpływem ciąży. Martius G., Breckwoldt M., Pfeleiderer A. (red), *Ginekologia i Położnictwo* 2004, Wrocław str. 71-73
15. Klein H.H., Pich S. Cardiovascular changes during pregnancy. *Herz* 2003; 28 (3): 173-4
16. Duvickott J.J., Peeters L.L., Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994; *Surv.* 49(12 Suppl): S1-14
17. Ochsenein-Ko!lbe N., Ross M., Gasser T i wsp. Cross sectional study of automated blood pressure measurements throughout pregnancy. *BJOG* 2004; 111: 319-325

18. Ayala D.E., Hermida R.C., Mojon A. i wsp. Circadian blood pressure variability In healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt 2): 603-610
19. Sparey C., Haddad N., Sissons G. i wsp. The effect of pregnancy on the lower limb venous system of women with varicose veins. *Eur. J. Vasc.endovasc. Surg* 1999; 18(4): 294- 299
20. Edouard D.,A., Pannier B.M., London G.M. i wsp. Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am. J.Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1998; 274: 1650-1612
21. Józwick M., Diakowski J. *Choroby Układu Krążenia*, S. Soszka(red) *Położnictwo i Ginekologia PZWL* 1988 Warszawa, str. 237-243
22. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1374–80
23. Armentano R, Megnien JL, Simon A et al:Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension* 1995; 26:48–54
24. Learoyd BM, Taylor MG Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278–292
25. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, et al:Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7:675–680
26. Shyy JY, Chien S. Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. *Circ Res.* 2002; 91:769–775

27. Davies PF, Polacek DC, Shi C et al. The convergence of haemodynamics, genomics, and endothelial structure in studies of the focal origin of atherosclerosis. *Biorheology* 2002;39:299–306
28. Laurent S., Boutoyrie P., Lacolley P. Strukturalne I genetyczne podłoże sztywności tętnic. *Hypertension- wydanie polskie* 2006; 2:15-21
29. Cwynar M., Wojciechowska W., Stolarz K. i wsp. Wpływ wybranych polimorfizmów genów angiotensyno genu, konwertazy angiotensyny I, oraz receptora typu I dla angiotensyny II oraz parametry usztywnienia dużych tętnic- zależność od spożycia sodu. *Nadciśnienie tętnicze* 2006; 10:99-110
30. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32:454–60
31. Basile J.N. Systolic blood pressure. It is time to focus on systolic hypertension- especially in older people. *Br. Med.J.* 2002; 325:917-918
32. Bramwell JC, Hill AV The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)* 1922; 93: 298–306
33. Yoshimura S, Sugai J, Hashimoto H et al. An estimation of arteriosclerosis by the measurement of pulse wave velocity and an analysis of the clinical effect of therapeutic agents on arteriosclerosis. *Cor Vasa* 1968; 10:173–82
34. Jiang B, Liu B, McNeill KL et al. Measurement of Pulse Wave Velocity Using Pulse Wave Doppler Ultrasound: Comparison with Arterial Tonometry. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2008; 34:509–512

35. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932–937
36. Chen CH, Nevo E, Fetis B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827–36
37. Kelly R, Hayward C, Avolio A et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652–1659
38. Sharir T, Marmor A, Ting CT et al. Validation of a method for noninvasive measurement of central arterial pressure. *Hypertension*. 1993; 21:74–82
39. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995; 26:503–508
40. Chen C–H, Ting C–T, Nussbacher A et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996; 27:168 –75
41. Karamanoglu M, O'Rourke MK, Avolio AP et al. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993; 14:160-7
42. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ et al. Evaluation of carotid–femoral pulse wave velocity:influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 2005; 45:222–226

43. Cameron JD, McGrath BP, Dart AM Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1214–1220
44. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W et al. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *Am J Hypert* 2004; 17:647–653
45. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis:aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999; 33:1392–1398
46. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR et al. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse:is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003; 41:1016–1020
47. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36:952–95648.
48. Dillon JB, Hertzman AB The form of the volume pulse in the finger pad in health, arteriosclerosis and hypertension. *Am Heart J* 1941; 21:172–190
49. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103:371–377
50. Laucevicius A, Ryliskyte L, Petruioniene Z et al. First experience with salbutamol-induced changes in the photoplethysmographic digital volume pulse. *Semin Cardiol* 2002; 8: 87–93

51. Miyai N, Miyashita K, Arita M et al. Noninvasive assessment of arterial distensibility in adolescents using the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86: 119–124
52. Baldassarre D, Amato M, Pustina L et al. Measurement of carotid intima–media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007; 191:403–8
53. Kubalski P., Manitus J. Sztywność tętnic, ciśnienie centralne, współczynnik wzmocnienia – kompendium nie tylko dla hipertensjologa. *Choroby Serca i Naczyń* 2008; tom 5, nr 2: 61-67
54. Smith S.A., Morris J.M., Gallery E.D.M. Methods of assessment of the arterial pulse wave in normal human pregnancy. *Am.J. Obstet. Gynecol* 2004; .190: 472-476
55. Thadhani R.,Ecker J.L., Kettle E. i wsp. Pulse pressure and risk of preeclampsia: prospective study. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97: 515-520
56. Oyama-Kato M., Ohmichi M., Takahashi K. i wsp. Change In pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its in predicting pregnancy- induced hypertension: A longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 464-469
57. Poppas A., Shroff S.G., Korcarz C.E. i wsp. Serial assessment of cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997; 95: 2407- 2415

58. Spaanderman M.E., Willekes C., Hoeks A.P. I wsp. The effect of pregnancy on the compliance of large arteries and veins in healthy parous control subjects and women with history of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 1278-1286
59. Mone S.M., Sanders S.P., Colan S. D. control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation.* 1996; 94: 667-672
60. Duvekot J.J., Cheriex E. C., Pieters F. A. i wsp. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 1382- 1392
61. Capeless E.L., Clapp J.F. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Clin. Sci.* 1989; 66:399
62. Bręborowicz G.H, Kornacki J., Szczepaniak- Chicheł L. i wsp. Nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą. Breborowicz G.H., Tykarski A. (red), *Choroby układu krążenia a ciąża.* Ośrodek Wydawnictw Naukowych 2007; Poznań str. 51-67
63. Mersich B., Rigo J., Beseneyei C. i wsp. Opposite changes in carotid versus aortic stiffness during healthy human pregnancy. *Clin. Sci.* 2005; 109: 103-107
64. Macedo M. L., Luminoso D., Savvidou M.D. i wsp. Maternal Wave Reflections and Arterial Stiffness in Normal Pregnancy as Assessed by Applanation Tonometry. *Hypertension.* 2008; 51: 1047-1051
65. Khalil A., Jauniaux E., Cooper D., Harrington K. ,Pulse Wave Analysis in normal pregnancy: A prospective Longitudinal Study. *PLoS ONE* 4(7) : e6134

66. Smith S.A., BSc, BN(Hons), Morris J.M. i wsp. Methods of assessment of the arterial pulse wave in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 472-6
67. Arioiz D.T., Saglam H., Demirel R. i wsp. , Arterial Stiffnes and Dipper/ Nondipper Blood Pressure Status in Women with Preeclampsia. *Adv. Ther.* 2008; 25(9): 925- 934
68. Jovanović S., Jovanović A., Remodeling of guinea-pig aorta during pregnancy: a selective alterations of endothelial cells. *Hum. Reprod.*1997; 12: 2297- 2302
69. Melson L.C., Millaseau S. C., Chowienczyk P.J., Poston L., Shennan A., Rapid non- invasive analysis of vascular function in pre- eclampsia. *J. Am. Coll. Cardiol* 1999; 34: 2007-2014
70. Elvan- Tspiran A., Franx A., Bots M. L., Bruinse H. W., Koomans H.A., Central Hemodynamics of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Am. J. of Hypertens* 2004; 17: 941-946
71. Elvan- Tspiran A., Franx A., Bots M. L., Koomans H.A., ., Bruinse H. W., Arterial stiffness and Fetal Growth in Normontensive Pregnancy. *Am. J. of Hypertens.*2005; 18: 337-341
72. Siu SC, Colman JM. Heart disease and pregnancy. *Heart* 2001; 85:710– 715
73. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H. Differential impact of blood pressure–lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes .Principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006; 113: 1213-1225
74. Robb AO, Mills NL, Din JN, Smith IBJ, Paterson F, Newby DE, Denison FC. Influence of the menstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness. *Hypertension.* 2009; 53: 952-958

75. Kaihura C, Savvidou MD, Anderson JM, McEniery CM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297: H759-64
76. Melson LC, Millaseau SC, Chowienczyk PJ, Poston L, Shennan A. Rapid non-invasive analysis of vascular function in pre-eclampsia. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 837–856
77. Tihonen KM, Kööbi T, Uotila JT. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128(1-2): 180-6
78. Ronnback M, Lampinen K, Groop PH, Kaaja R. Pulse wave reflection in currently and previously preeclamptic women. *Hypertension in Pregnancy* 2005; 24: 171–180
79. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Johnson MR, Gamble J, Steer PJ. A longitudinal study of resting peripheral blood flow in normal pregnancy and pregnancies complicated by chronic hypertension and pre-eclampsia. *Cardiovascular Research* 2001; 50: 603–609
80. Anderson JM, Savvidou MD, Kaihura C, McEniery CM, Nicolaides KH Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2009; 26: 1135–1140
81. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577–580.
82. Broyd C, Harrison E, Raja M, Millasseau SC, Poston L, Chowienczyk PJ. Association of pulse waveform characteristics with birth weight in young adults. *J Hypertension* 2005, 23: 1391–1396

83. Velde SJ, Ferreira I, Twisk JWR, Stehouwer CDA, van Mechelen W, Kemper HCD. Birthweight and arterial stiffness and blood pressure in adulthood—Results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Int J Epidemiology* 2004; 33: 154–161