Mateusz Dziarmaga

Interakcje pomiędzy wskaźnikami pracy a obciążenia następczego lewej komory

Rozprawa na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Wykrętowicz

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych

Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Spis treści

1 Wykaz najczęściej stosowanych skrótów 6

2 Wstęp 8

2.1 Parametry determinujące funkcję lewej komory 8

2.2 Inotropizm (inotropic effect) 9

2.3 Kurczliwość (contractility) 9

2.4 Warunki obciążenia (loading conditions) 10

2.5 Obciążenie wstępne (preload) 12

2.6 Metody szacunkowej oceny obciążenia wstępnego 12

2.7 Obciążenie następcze (afterload) 12

2.8 Metody szacunkowej oceny obciążenia następczego 14

2.9 Impedancja naczyniowa (input impedance) 15

2.10 Metody szacunkowej oceny elastancji naczyniowej 16

2.11 Impedancja początkowego odcinka aorty (*impedancja proksymalna aorty, characteristic impedance of the proximal aorta, Zc*) 16

2.12 Metody szacunkowej oceny impedancji początkowego odcinka aorty 17

2.13 Prędkość fali tętna (sztywność naczyniowa) i analiza fali tętna (*pulse wave analysis,* PWA) 17

2.14 Metody szacunkowej oceny prędkości i charakterystyki fali tętna 18

2.15 Analiza pętli ciśnienie-objętość (*pressure-volume loop analysis,* PVL) 19

2.16 Metody szacunkowej oceny sprzężenia komorowo-tętniczego za pomocą pętli ciśnienie-objętość 20

2.17 Ocena pracy lewej komory - analiza pętli ciśnienie-odkształcenie (*pressure-strain loop analysis,* PSL) 21

2.18 Szacunkowa metoda nieinwazyjnej oceny pracy lewej komory 22

2.19 Choroba niedokrwienna serca (*ischemic heart disease,* IHD) 22

3 Cel pracy 25

4 Materiał i metody 26

4.1 Populacja badana 26

4.2 Metody 26

4.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe 26

4.2.2 Badania laboratoryjne 27

4.2.3 Echokardiografia 27
4.2.4 Funkcja skurczowa i odkształcenie lewej komory 28
4.2.5 Pętla ciśnienie-odkształcenie i ocena pracy lewej komory 29
4.2.6 Centralna hemodynamika 31
4.2.7 Analiza danych tonometrycznych 31
4.2.8 Wyniki analiz krzywych ciśnienia i przepływu w aorcie (pressure-flow) 32
4.2.9 Sprzężenie komorowo-tętnicze (*ventricular-arterial coupling*, VAC) 33
4.2.10 Reservoir-excess model (model zbiornikowo-nadmiarowy) 34
4.2.11 Ocena statystyczna 36
5 Wyniki 37
5.1 Charakterystyka kliniczna grupy badanej 37
5.2 Centralna (aortalna) i obwodowa (tętnica ramienna) hemodynamika osób badanych 38
5.3 Ciśnienia pochodne obliczane z krzywej ciśnienia centralnego 40
5.4 Nieinwazyjna ocena krzywych ciśnienia i przepływu 40
5.5 Podstawowe parametry echokardiograficzne 40
5.6 Sprzężenie komorowo-tętnicze (*ventriculo-arterial coupling*, VAC) 42
5.7 Funkcja skurczowa i odkształcenie lewej komory 42
5.8 Praca lewej komory. Analiza pętli ciśnienia i odkształcenia (pressure-strain analysis) 42
5.9 Korelacje pomiędzy wskaźnikami hemodynamicznymi 42
5.10 Korelacje pomiędzy nowymi markerami pracy lewej komory a wskaźnikami hemodynamicznymi 44
5.11 Korelacje pomiędzy wskaźnikami pracy lewej komory GCW, GWI, GWE a wybranymi wskaźnikami echokardiograficznymi 47
5.12 Analiza wieloczynnikowa parametrów wpływających na markery pracy lewej komory otrzymane z analizy pętli ciśnienia-odkształcania (GWE, GCW i GWI) 47
5.12.1 Model 1: analiza wieloczynnikowa wpływu parametrów klinicznych (wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania lewej komory, E/E" i sztywność naczyń) na GWE, GCW i GWI 47
5.12.2 Model 2: analiza wieloczynnikowa wpływu markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, ExcessPTI, VAC) na zmienną zależną charakteryzującą pracę lewej komory (GWI) 48
5.12.3 Model 3: analiza wieloczynnikowa wpływu parametrów klinicznych (wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania lewej komory, E/E' i sztywność naczyń) oraz

markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, $Excess_{PTI}$, VAC) na zmienną zależną charakteryzującą pracę lewej komory (GWI) 51

6 Dyskusja 53

7 Podsumowanie wyników 62

8 Wnioski 63

9 Streszczenie 64

10 Abstract 67

11 Piśmiennictwo 70

Fragmenty pracy opublikowane zostały w artykule:

Influence of increased arterial stiffness on myocardial work efficiency in patients with stable coronary artery disease. Kardiol Pol. 2021 Feb 25;79(2):196-198.

1 Wykaz najczęściej stosowanych skrótów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny	(angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
AL	obciążenie tętnicze	(arterial load)
AP	ciśnienie wzmocnienia	(augmentation pressure)
ARB	blokery receptora angiotensyny	(angiotensin receptor blockers)
ASA	kwas acetylosalicylowy	(acetylosalicylic acid)
BP	ciśnienie tętnicze	(blood pressure)
BMI	wskaźnik masy ciała	(body mass index)
C	podatność	(compliance)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe	(coronary artery bypass grafting)
CAD	choroba wieńcowa	(coronary artery disease)
CCB	blokery kanału wapniowego	(calcium channel blockers)
cFPP	centralne ciśnienie cząstkowe pulsu	(central fractional pulse pressure)
cfPWV	prędkość fali tętna w odcinku szyjno-udowym	(carotid-femoral pulse wave velocity)
CO	rzut serca	(cardiac output)
CPP	centralne ciśnienie tętna	(central pulse pressure)
Ea	efektywna elastancja tętnicza	(effective arterial elastance)
EDPVR	końcowo-rozkurczowa zależność między ciśnieniem i objętością	(end-diastolic pressure-volume ratio)
EDV	objętość końcowo-rozkurczowa	(end-diastolic volume)
Ees	elastancja końcowo-skurczowa	(end-systolic elastance)
EF	frakcja wyrzucania	(ejection fraction)
ESP	ciśnienie końcowo-skurczowe	(end-systolic pressure)
ESPVR	końcowo-skurczowa zależność między ciśnieniem i objętością	(end-systolic pressure-volume ratio)
ESV	objętość końcowo-skurczowa	(end-systolic volume)
$excess_{PTI}$	całka czasu i ciśnienia nadmiarowego	(excess pressure time integral)
GCW	całkowita konstruktywna (użyteczna) praca	(global constructive work)
GLPSS	globalne szczytowe skurczowe odkształcanie podłużne	(global longitudinal peak systolic strain)
GWE	całkowita efektywność pracy	(global work efficiency)
GWI	wskaźnik pracy całkowitej	(global work index)
GWW	całkowita stracona (nieużyteczna) praca	(global wasted work)
HR	częstość pracy serca	(heart rate)
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo	(impaired fasting glucose)
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy	(impaired glucose tolerance)
IHD	choroba niedokrwienna serca	(ischemic heart disease)

IVR	rozkurcz izowolumetryczny	(isovolumetric relaxation)
LV	lewa komora	(left ventricle)
LVEDd	wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory	(left ventricular end-diastolic diameter)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	(left ventricle ejection fraction)
LVESd	wymiar końcowo-skurczowy lewej komory	(left ventricular end-systolic diameter)
LVOT	droga odpływu lewej komory	(left ventricular outflow tract)
MVO_2	zużycie tlenu przez mięsień sercowy	(myocardial oxygen consumption)
MW	praca mięśnia sercowego	(myocardial work)
Pb	wsteczna fala ciśnienia	(backward pressure wave)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa	(percutaneous coronary intervention)
Pf	postępowa fala ciśnienia	(forward pressure wave)
PP	ciśnienie tętna	(pulse pressure)
PPA	wzmocnienie ciśnienia tętna	(pulse pressure amplification)
PSL	pętla ciśnienia i odkształcania	(pressure-strain loop)
PTT	czas propagacji fali	(pulse transit time)
PVL	pętla ciśnienia i objętości	(pressure-volume loop)
PWV	prędkość fali tętna	(pulse wave velocity)
R	współczynnik odbicia	(reflection magnitude)
$Reservoir_{PTI}$	całka czasu i ciśnienia zbiornika	(reservoir pressure time integral)
STE	echokardiograficzne śledzenie markerów akustycznych	(speckle tracking echocardiography)
SV	objętość wyrzutowa	(stroke volume)
TAC	całkowita podatność tętnicza	(total arterial compliance)
TPR	całkowity opór obwodowy	(total peripheral resistance)
VAC	sprzężenie komorowo-tętnicze	(ventricular-arterial coupling)
Zc	impedancja początkowego odcinka aorty	(characteristic impedance of the proximal aorta)

2 Wstęp

2.1 Parametry determinujące funkcję lewej komory

Można wymienić dwie podstawowe funkcje serca jako pompy: generowanie ciśnienia i generowanie przepływu krwi. Serce musi wykonać pracę mechaniczną (*mechanical work*, MW) aby przetransportować objętość krwi z niskociśnieniowego układu żylnego do wysokociśnieniowego układu tętniczego i utrzymać przepływ krwi przez układ naczyniowy na odpowiednim poziomie (pod odpowiednim ciśnieniem).

Istnieją trzy główne determinanty sprawności serca jako pompy (*cardiac pump performance*): akcja serca (*heart rate*, HR), kurczliwość (*contractility*) oraz warunki obciążenia (*loading conditions*) w trakcie rozkurczu (*preload*) i skurczu (*afterload*) powiązane ściśle z napięciem ściany (*wall stress*)[1].

Sprawność mechaniczną serca można określić wyliczając pojemność minutową czyli objętość krwi jaką serce tłoczy w ciągu jednej minuty do naczyń krwionośnych, inaczej zwaną rzutem serca (*cardiac output*, CO) za pomocą wzoru: **CO = HR x SV** [CO - *cardiac output*, HR - *heart rate*, SV - *stroke volume*].

Jak w każdej pompie mechanicznej, tylko część zużytej energii jest przekształcana w efektywną pracę mechaniczną. Zgodnie z propozycją Bing'a i wsp.[2] wydajność pracy serca (*mechanical efficiency*, ME) wyraża związek między energią spożytkowaną na wyrzut krwi (*stroke work*, SW) a wykorzystaniem tlenu przez miokardium (*myocardial oxygen consumption*, MVO_2).

W stanach chorobowych takich jak niewydolność serca, wydajność pracy serca jest zmniejszona, a wzrost wydatku energetycznego związanego z pracą przyczynia się do postępu choroby [3].

Dlatego pożądane są badania nad nowymi sposobami kwantyfikacji wydajności pracy serca i jej korelacji z innymi zjawiskami występującymi w układzie sercowo-naczyniowym co sprzyja lepszemu zrozumieniu procesów chorobowych i monitorowania interwencji terapeutycznych.

2.2 Inotropizm (inotropic effect)

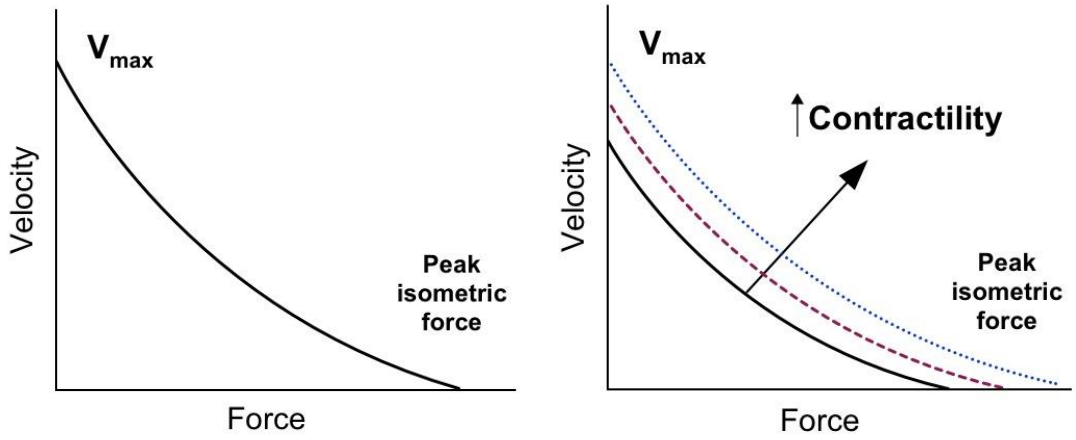
Termin „inotropizm” (z gr. *inos-* siła, *trepo-* obracać, zmieniać) oraz jej pochodne (np. efekt inotropowy) w fizjologii są używane na określenie siły skurczu mięśni.

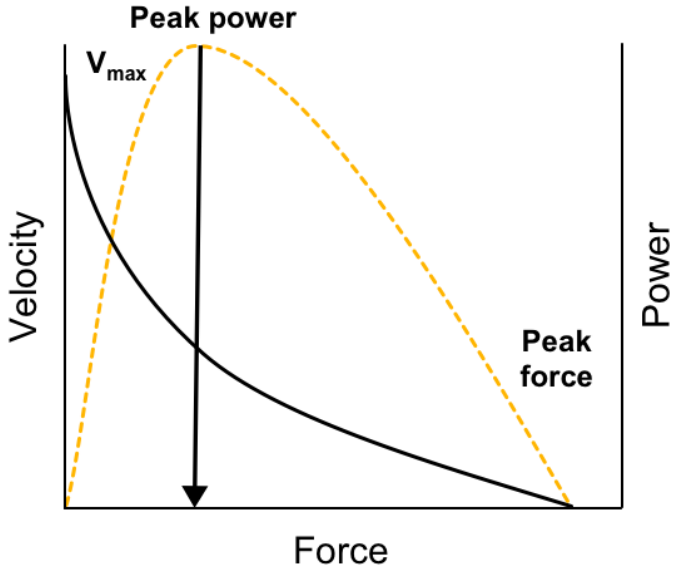
Powszechnie uważa się, że siła generowana przez kurczący się izolowany mięsień zależy od: długości sarkomeru, wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, prędkości skracania się sarkomeru względem zerowego obciążenia, rodzaju miozyny (α vs. β) oraz stanu fosforylacji miozyny [4-7].

2.3 Kurczliwość (contractility)

Kurczliwość wyraża zdolność miokardium do generowania siły (efekt inotropowy) i prędkości (efekt klinotropowy) skurczu i jest niezależna od warunków obciążenia i rozciągnięcia (długości) kardiomiocytów [8].

Wzrost kurczliwości zwykle oznacza równomierne zwiększenie siły i prędkości skurczu. Moc skurczu można obliczyć ze wzoru: P = F x V [P – *power*, F – *force*, V – *velocity*]. Należy dodać, że termin „kurczliwość” jest często w publikacjach naukowych zmiennie definiowany i w praktyce klinicznej niezwykle trudny do oceny. Dla określenia „kurczliwości” serca stosuje się nagminnie różnego rodzaju zamienniki np. frakcję wyrzucania lewej komory.





Rycina 1. Przykład zależności siły i prędkości oraz wynikającej z ich iloczynu krzywej kurczliwości. Szczyt mocy występuje przy optymalnym obciążeniu ponieważ wraz ze wzrostem generowanej siły potrzebnej do pokonania oporu spada prędkość. Gdy obciążenie jest zbyt duże, moc zaczyna spadać.

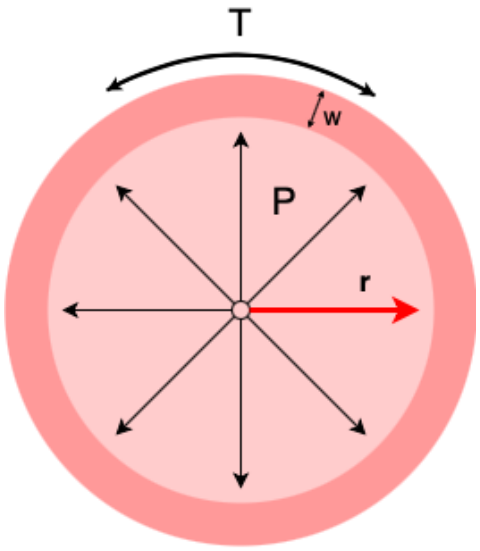
2.4 Warunki obciążenia (loading conditions)

Podczas cyklu pracy serca można rozróżnić dwa różne rodzaje obciążenia: obciążenie wstępne (*preload*) podczas rozkurczu i następcze (*afterload*) podczas skurczu serca. Podstawą definicji zarówno obciążenia wstępnego, jak i następczego jest prawo LaPlace'a (znane również jako prawo napięcia powierzchniowego) w którym czynnikiem ograniczającym podatność naczynia jest napięcie jego ściany [9, 10].

Podatność (*compliance*, C) służy do ilościowej oceny sprężystości naczyń, wyraża przyrost objętości (ΔV) przypadający na jednostkowy przyrost ciśnienia (ΔP): C = ΔV/ΔP. Zgodnie z Prawem Laplace'a, jeżeli na ścianę naczynia działa od wewnątrz siła - w ścianie powstaje napięcie sprężyste (*wall tension*, T), które równoważy rozciągające działanie ciśnienia (*pressure*, P). Napięcie to jest wprost proporcjonalne do ciśnienia statycznego i promienia naczynia (*radius*, r): T = P x r.

Uwzględniając, że oprócz wymiaru liniowego ściana naczyniowa ma także określoną grubość (*wall thickness*, w), wartość napięcia należy odnieść do przekroju poprzecznego ściany, co daje naprężenie (σ): σ ≈ P x r/2 x w. Jednostką jest iloraz wartości siły nacisku i pola powierzchni na którą ta siła działa, i jest mierzona w milimetrach słupa rtęci [mmHg].

Ten wzór, choć znacznie uproszczony, pokazuje, że każde zwiększenie przekroju oraz każde zwiększenie ciśnienia przy dowolnym zadanym promieniu naczynia wymaga zwiększenia napięcia sprężystego ściany dla przeciwdziałania siłom rozciągającym. Wiąże się to ze zmniejszeniem podatności, a w konsekwencji ze zwiększeniem wydatku energetycznego mięśnia sercowego [10].



$$T = \frac{P \times r}{2 \times w}$$

Rycina 2 P – ciśnienie, r – promień, T – napięcie ściany, w- grubość ściany

W tym kontekście termin preload można zdefiniować jako wszystkie czynniki, które przyczyniają się do biernego naprężenia (napięcia) ściany mięśnia sercowego pod koniec rozkurczu, a termin afterload można zdefiniować jako wszystkie czynniki składające się na całość naprężenia ściany mięśnia sercowego podczas skurczowego wyrzutu [9].

2.5 Obciążenie wstępne (preload)

Obciążenie wstępne lewej komory (*left ventricle*, LV) obejmuje wszystkie czynniki przyczyniające się do biernego naprężenia (napięcia) ściany komory pod koniec fazy rozkurczu, tuż przed rozpoczęciem skurczu (*end-diastole*), a więc przy maksymalnej spoczynkowej długości sarkomeru. Wzrost obciążenia wstępnego jest proporcjonalny do wzrostu końcowo-rozkurczowego ciśnienia (*end diastolic pressure*, EDP) i objętości lewej komory (*end diastolic volume*, EDV)[9]. Preload odzwierciedla przede wszystkim żylne ciśnienie napełniania wypełniające lewy przedsionek, który następnie napełnia komorę i jest bezpośrednio związane z powrotem żylnym i ciśnieniem w prawym przedsionku. Gdy obciążenie wstępne zwiększa się, lewa komora rozszerza się podczas rozkurczu i objętość wyrzutowa zwiększa się (do pewnej wartości) zgodnie z prawem Franka-Starlinga [11, 12]. Dlatego przy niewydolności skurczowej, serce pracuje na wyższych wartościach ciśnienia końcowo-rozkurczowego.

2.6 Metody szacunkowej oceny obciążenia wstępnego

Najczęściej stosowanym pomiarem obciążenia wstępnego w praktyce klinicznej jest objętość końcowo-rozkurczowa LV lub ciśnienie końcowo-rozkurczowe panujące w LV. Należy dodać, że nie należy porównywać objętości końcowo-rozkurczowych między różnymi grupami chorych lecz wartość tę należy normalizować względem ciśnienia wypełniania [13].

2.7 Obciążenie następcze (afterload)

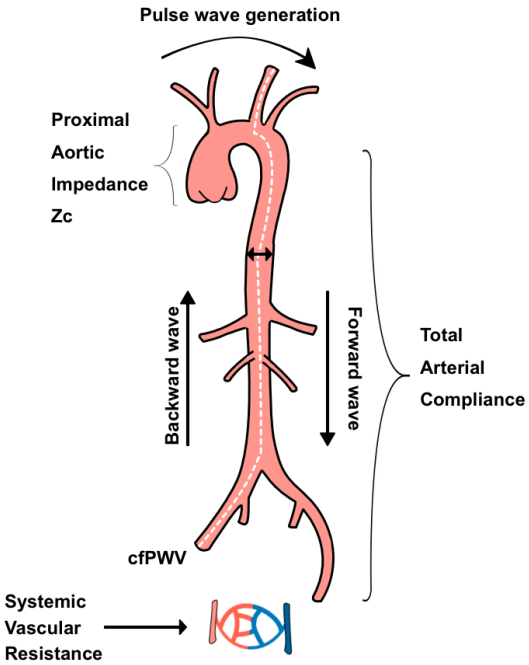
Obciążenie następcze lewej komory (*left ventricular afterload*) można zdefiniować jako wszystkie czynniki przyczyniające się do biernego naprężenia ściany komory (*myocardial stress wall*) w chwili otwarcia zastawek półksiężycowatych aorty i przeciwstawiające się wyrzutowi krwi podczas fazy skurczowej cyklu serca [9, 14]. Wielkość obciążenia następczego jest więc wypadkową komorowego ciśnienia

skurczowego w chwili otwarcia zastawki aortalnej oraz objętości komory i jej grubości w tym momencie. Oznacza to, że obciążenie następcze ma składową wewnątrzsercową (objętość komory i grubość jej ściany) oraz obwodową — nazywaną aortalną impedancją wejściową (*aortic input impedance*) determinowaną przez właściwości drzewa tętniczego [15, 16].

Aortalna impedancja wejściowa, zwana także impedancją naczyniową (*vascular load*) reprezentuje obwodową składową obciążenia następczego. Jest chwilowym ciśnieniem w aorcie podzielonym przez chwilowy przepływ aortalny w tym momencie, tak więc indeks obciążenia następczego różni się na każdym etapie cyklu skurczu. Jest miarą oporu krążenia systemowego w stosunku do objętości wyrzutowej generowanej przez pracę serca. Jej wartość wyprowadza się z analizy Fouriera ciśnienia w aorcie i fal przepływu [15, 16].

Można wyróżnić dwie komponenty impedancji naczyniowej: obciążenie stałe (*steady* or *resistive load*) i obciążenie pulsacyjne (*pulsatile load*). Obciążenie „stałe" to całkowity opór obwodowy (*total peripheral resistance,* TPR) zamiennie nazywany systemowym oporem naczyniowym (*systemic vascular resistance,* SVR)[17, 18]. Czynnikami wpływającymi na TPR są: całkowita długość naczyń krwionośnych, średnica naczyń oraz lepkość krwi. Ze względu na małą średnicę, w układzie naczyniowym największy opór stawiają włośniczki i arteriole. Niemniej jednak te ostatnie odgrywają największą rolę w regulacji TPR z uwagi na ich zdolność do znacznej zmiany napięcia ściany i promienia przekroju poprzecznego [18].

Składowa pulsacyjna wynika z różnych właściwości drzewa tętniczego takich jak: impedancja początkowego odcinka aorty (*characteristic impedance of the proximal aorta*, Zc), wymiary i właściwości lepko-sprężyste dużych tętnic centralnych (*total arterial compliance, TAC)*, sztywność naczyń, intensywność oraz czas odbicia i powrotu fali tętna [19, 20]. Obciążenie następcze mięśnia sercowego zależy nie tylko od obciążenia tętniczego, ale także od zmieniającej się w czasie geometrii LV podczas wyrzutu, co z kolei wpływa na zależność między wydajnością pracy mięśnia sercowego a ciśnieniem w LV [21]. Zwiększone obciążenie następcze oznacza, że serce musi wygenerować wyższe ciśnienie wewnątrzkomorowe, by otworzyć zastawkę aortalną.



Rycina 3 Schematyczne przedstawienie składowych obciążenia naczyniowego wpływających na afterload. cfPWV-prędkość fali tętna szyjno-udowego

2.8 Metody szacunkowej oceny obciążenia następczego

Najczęściej stosowanymi parametrami pomagającymi ocenić obciążenie następcze są: ciśnienie końcowo-skurczowe, całkowity opór obwodowy (wyliczany z rzutu minutowego i średniego ciśnienia tętniczego), a także (biorąc pod uwagę oscylacyjny charakter ciśnienia i przepływu) pomiar impedancji początkowego odcinka aorty. Ponadto używa się różnorodnych parametrów hemodynamicznych takich jak ciśnienie tętna (*pulse pressure*, PP) lub stosunek centralnego ciśnienia pulsu do ciśnienia średniego tzw. centralne ciśnienie cząstkowe pulsu (*central fractional arterial pulse pressure*, cFPP) etc. [22].

2.9 Impedancja naczyniowa (input impedance)

W układzie dynamicznym jakim jest układ sercowo-naczyniowy zmienną określającą zależność między przepływem krwi a gradientem ciśnień w łożysku naczyniowym jest impedancja naczyniowa. Jej wartość można wyznaczyć przy jednoczesnym pomiarze obydwu jej składowych - przepływu i ciśnienia tętniczego [18].

Przy pulsacyjnym charakterze przepływu krwi w układzie krążenia i związanym z tym cyklicznym wahaniem szybkości strumienia i przekroju naczynia, stosunek chwilowego ciśnienia tętniczego do chwilowego przepływu krwi jest zmienny zaś fala tętna rozprzestrzenia się znacznie szybciej od fali przepływu krwi [18]. Bardzo ważnym czynnikiem determinującym opór przepływu krwi *in vivo* są właściwości sprężyste dużych naczyń tętniczych, a zwłaszcza aorty. Do ilościowej oceny sprężystości naczyń używa się pojęcia ich podatności.

Cykliczne odkształcanie ścian aorty pociąga za sobą jednoczesną zmianę chwilowego oporu naczyniowego, a ściślej - impedancji naczyniowej (ponieważ przekrój naczynia cyklicznie się zmienia, a $R \sim 1/r^4$), zapobiegając zbyt dużym wahaniom ciśnienia, które mogłyby doprowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych i narządów.

Mimo że wyrzut krwi z serca ma charakter pulsacyjny, to znaczna podatność ścian dużych pni tętniczych sprawia, że przepływ krwi z aorty do naczyń obwodowych ma charakter ciągły. W związku z tym podatność tętnic, czyli zdolność do odkształcania się i zwiększania swojej objętości w odpowiedzi na panujące w ich wnętrzu ciśnienie, jest ważnym parametrem determinującym prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia [23].

Odwrotnością podatności jest **elastancja** (*elastance*, E) określająca sztywność (*stiffness*) lub oporność (*resistance*) na rozciąganie elastycznego naczynia i będąca miarą zdolności powrotu naczynia do jego pierwotnych wymiarów (objętości) po zaprzestaniu działania siły rozciągającej (ciśnienia). Jest definiowana jako zmiana ciśnienia (ΔP) przypadająca na jednostkową zmianę objętości i wyrażona wzorem $E = \Delta P / \Delta V$.

Wzrost sztywności (elastancji) układu tętniczego powoduje zwiększenie obciążenia naczyniowego (*vascular load*), a co za tym idzie obciążenia następczego LV (*afterload*)[17]. Efektywna elastancja tętnicza (*effective arterial elastance*, Ea) jest miarą całkowitej impedancji naczyniowej, obejmuje zarówno pulsacyjne jak i rezystancyjne składniki obciążenia [24].

2.10 Metody szacunkowej oceny elastancji naczyniowej

Elastancję naczyniową można zmierzyć inwazyjnie poprzez analizę krzywej ciśnień i objętości w cyklu pracy serca (*pressure-volume loop*, PV loop) za pomocą pomiaru ciśnienia i objętości w LV w czasie rzeczywistym lub oszacować nieinwazyjnie jako stosunek ciśnienia końcowo-skurczowego w LV (*end systolic pressure*, Esp) do objętości wyrzutowej (*stroke volume*, SV) Ea = Esp/SV, gdzie Esp oszacowane jest na podstawie pomiaru ciśnienia skurczowego na tętnicy ramiennej x 0,9 [25, 26].

2.11 Impedancja początkowego odcinka aorty (*impedancja proksymalna aorty, characteristic impedance of the proximal aorta, Zc*)

Całkowita podatność układu naczyniowego jest w dużej mierze determinowana przez podatność proksymalnego odcinka aorty, a elastancja osiągana podczas skurczu przez lewą komorę jest z nią ściśle sprzężona w celu optymalizacji sprawności mechanicznej i utrzymania frakcji wyrzutowej na prawidłowym poziomie. Utrzymanie niskich elastancji komorowych i tętniczych u zdrowego człowieka pozwala na uzyskanie dynamicznego zakresu przenoszenia objętości podczas wyrzutu przy minimalnej zmianie ciśnienia.

Impedancja aortalna będąca miarą dynamicznego oporu przepływu jest ciśnieniem panującym w proksymalnym odcinku aorty we wczesnej fazie skurczu przed powrotem fal odbitych, podzielonym przez przepływ krwi w danym momencie, tak więc indeks obciążenia następczego różni się na każdym etapie cyklu skurczu.

Reprezentuje obciążenie pulsacyjne w proksymalnym odcinku aorty i w dużym stopniu zależy od jej wymiaru i sztywności i jest równoznaczna z lokalnym oporem przepływu. Zc determinuje wczesne i szczytowe skurczowe obciążenie mięśnia sercowego [20, 27, 28].

2.12 Metody szacunkowej oceny impedancji początkowego odcinka aorty

Aby ocenić impedancję początkowego odcinka aorty należy dokonać jednoczasowego oznaczenia ciśnienia i przepływu w początkowym odcinku naczynia. Metody inwazyjne znajdują zastosowanie tylko w przypadku inwazyjnych, diagnostycznych cewnikowań serca i aorty. Metody nieinwazyjne określają tonometrycznie ciśnienie w tętnicy szyjnej a przepływ określany jest w drodze odpływu lewej komory przy pomocy echokardiografii, oba parametry są scalane przy pomocy algorytmów matematycznych [28].

2.13 Prędkość fali tętna (sztywność naczyniowa) i analiza fali tętna (*pulse wave analysis,* PWA)

Układ tętniczy pełni dwie zasadnicze funkcje: przewodzącą, której celem jest rozprowadzenie krwi z serca do tkanek, oraz amortyzującą – polegającą na zamianie pulsacyjnego, przepływu krwi w aorcie wstępującej na ciągły przepływ w naczyniach mikrokrążenia [29].

W fazie skurczu serca wtłaczana do aorty krew rozciąga jej ściany, gromadząc się w wytworzonej w ten sposób „powietrzni", aby w fazie rozkurczu odpłynąć ku obwodowi. Gdyby nie zdolność aorty do zmiany objętości, przepływ krwi odbywałby się w sposób przerywany, a w czasie rozkurczu tkanki nie miałyby zapewnionej odpowiedniej perfuzji. Chociaż model powietrzni w interesujący sposób obrazuje funkcje aorty, to nie oddaje on całkowitego znaczenia tego naczynia w fizjologii krążenia. Uzupełniającym modelem układu tętniczego jest model dystrybucyjny, opisujący rozchodzenie się fali tętna wzdłuż układu naczyń [18, 29].

Krew wyrzucana z LV jest źródłem fali ciśnienia, określanej też jako fala tętna i przewodzonej wzdłuż tętnic z prędkością (*pulse wave velocity*, PWV) znacznie szybszą niż prędkość przepływu krwi w naczyniu. Prędkość rozchodzenia się fali tętna jest uwarunkowana właściwościami ściany naczynia oraz gęstością wypełniającej je cieczy i charakteryzuje się specyficznym kształtem zależności: odkształcenie–ciśnienie/czas. Kształt ten można rejestrować na tętnicach leżących powierzchownie za pomocą sfigmokardiografii [30].

Fala tętna biegnąca od serca wzdłuż aorty i jej odgałęzień, tzw. fala postępowa (*forward pressure wave,* Pf) po odbiciu się od rozgałęzień mniejszych tętnic i tętniczek oporowych wraca w kierunku serca jako tzw. fala wsteczna (*backward pressure wave,* Pb)[31].

W skrócie, najważniejszą cechą modelu dystrybucyjnego jest prędkość przemieszczania się fali tętna wzdłuż elastycznego przewodu łączącego serce z naczyniami oporowymi. U młodych, zdrowych osób elastyczna aorta łatwo zwiększa swoją objętość pod wpływem krwi wyrzucanej z serca, co zapobiega nadmiernemu zwiększeniu się ciśnienia skurczowego [17, 29, 31].

Sytuacja jest odmienna w stanach patologii oraz u osób starszych. Wzrost sztywności ściany tętnic, skutkuje wzrostem prędkości rozchodzenia się fali tętna. Wywołuje to szybszy powrót fali odbitej, która dociera do aorty wstępującej w okresie skurczu, powodując istotne wzmocnienie centralnego ciśnienia skurczowego [30, 32].

2.14 Metody szacunkowej oceny prędkości i charakterystyki fali tętna

Dla oceny prędkości przepływu fali tętna (sztywności naczyń) stosuje się pomiar: prędkości odcinkowej, prędkości lokalnej a także tzw. ogólnego wskaźnika sztywności naczyń tętniczych. Metoda oceny morfologii fali tętna (*pulse wave analysis,* PWA) opiera się o zautomatyzowane dostępne komercyjne urządzenia pozwalające na tonometryczną akwizycję sygnału, a następnie analizę fali tętna z dysekcją obrazu na falę wychodzącą i powracającą oraz cały szereg dodatkowych parametrów np. ciśnienie wzmocnienia.

2.15 Analiza pętli ciśnienie-objętość (*pressure-volume loop analysis*, PVL)

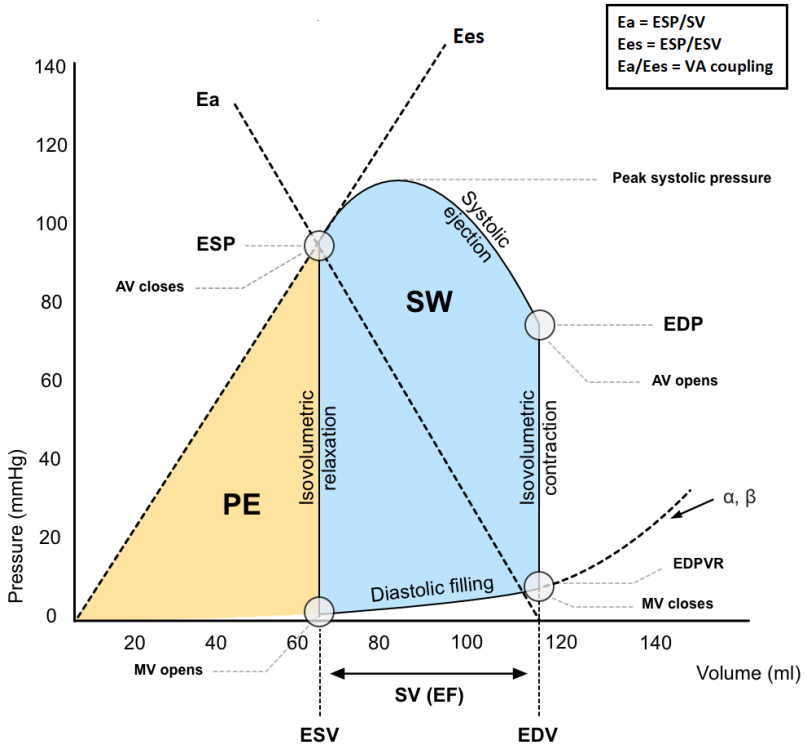
Wzajemne oddziaływanie na siebie serca i układu tętniczego wpływa na funkcję i efektywność pracy LV. Zjawisko to jest nazywane sprzężeniem komorowo-tętniczym (*ventricular-arterial coupling*, VAC) i jest wykładnikiem całkowitej wydajności układu sercowo-naczyniowego. Oceny VAC można dokonać przy pomocy analizy pętli ciśnienia i objętości (*pressure volume loop*, PVL) obrazującej chwilowe zmiany ciśnienia i objętości LV w cyklu pracy serca, gdzie VAC jest wyrażone stosunkiem efektywnej elastancji tętniczej (*arterial elastance*, Ea) do elastancji końcowo-skurczowej LV (*end-systolic elastance*, Ees) [26]. Ees i Ea oznaczają zmianę ciśnienia przypadającą na zmianę objętości [mmHg/ml]. Wskaźnik Ea jest miarą całkowitej impedancji naczyniowej. Ees stanowi wskaźnik kurczliwości i sztywności skurczowej LV, wpływa na nią stan inotropowy LV, przebudowa geometryczna i morfologiczna mięśnia sercowego (np. włóknienie).

Aby zilustrować zależność ciśnienie-objętość dla pojedynczego cyklu serca należy go podzielić na cztery fazy: rozkurcz – wypełnianie komory (*diastolic filling*), skurcz izowolumetryczny (*isovolumetric contraction*), skurcz – wyrzut (*systolic ejection*) i relaksacja izowolumetryczna (*isovolumetric relaxation*) (rycina 4). Następnie u badanej osoby należy przeprowadzić pomiar szeregu pętli ciśnienie-objętość w trakcie zmian obciążenia wstępnego i następczego przy zachowanej stałej kurczliwości. W ten sposób otrzyma się ciąg krzywych, których górny, lewy narożnik będzie wyznaczał prostą przedstawiającą relację końcowo-skurczową między ciśnieniem i objętością (*end-systolic pressure volume relations*, ESPVR) (rycina 5). Pochylenie krzywej w przybliżeniu odpowiada końcowo-skurczowej elastancji LV (Ees). Efektywna elastancja tętnicza (Ea) jest ujemnym pochyleniem krzywej łączącej punkt najwyższego ciśnienia końcowo-skurczowego z punktem objętości końcowo-rozkurczowej. Wzrost kurczliwości zazwyczaj przesuwa relację w lewo, zwiększając Ees. Wartość stosunku Ea/Ees ~1 wskazuje na optymalną pracę wyrzutu (*stroke work*) i wydatek energetyczny. U pacjentów z niewydolnością serca wartość Ees zmniejsza się, a wartość Ea ulega zwiększeniu co prowadzi do zmiany stosunku Ea/Ees który wzrasta > 1,0. W badaniach klinicznych wykazano wartość rokowniczą

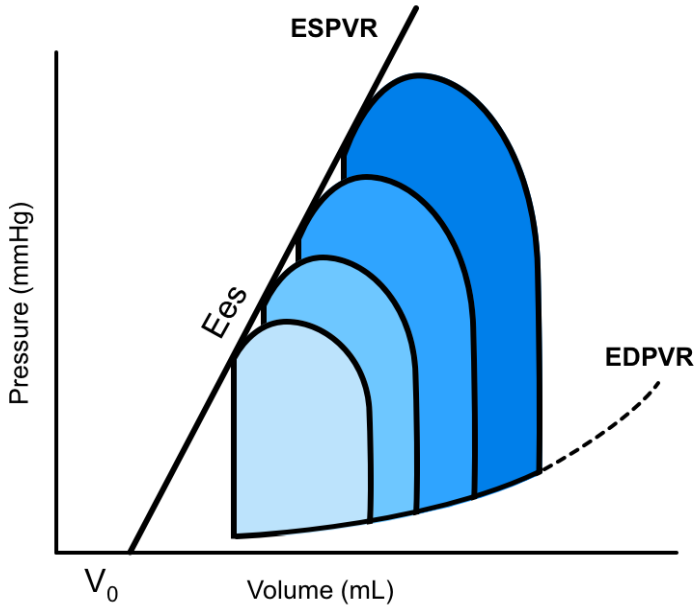
wskaźników PVL u pacjentów z niewydolnością serca oraz u pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym [20, 33].

2.16 Metody szacunkowej oceny sprzężenia komorowo-tętniczego za pomocą pętli ciśnienie-objętość

Współczynnik Ea/Ees można obliczyć na podstawie PVL za pomocą pomiaru ciśnienia i objętości w LV w czasie rzeczywistym lub oszacować za pomocą odpowiednich algorytmów cyfrowych na podstawie wyników badań nieinwazyjnych: echokardiografii przezklatkowej i pomiaru ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej [25].



Rycina 4 Przykładowy wykres zależności ciśnienia od objętości (*pressure-volume loop*, PVL) w lewej komorze (*left ventricle*, LV) dla pojedynczego cyklu serca. Stroke Work (SW) odnosi się do pracy wykonywanej przez LV w celu wyrzucenia objętości krwi (*stroke volume*, SV) do układu naczyniowego, reprezentowanej przez obszar wewnątrz pętli ciśnienie–objętość. Energia potencjalna (*potential Energy*, PE) reprezentuje potencjalną energię mechaniczną mięśnia sercowego zmagazynowaną w ścianie LV, która nie jest wyzwalana z powodu zamknięcia zastawki aortalnej. α,β, krzywa zależności ciśnienia i objętości w rozkurczu i stała sztywności rozkurczowej, AV – zastawka aortalna, Ea - elastancja tętnicza, EDP – ciśnienie końcowo-rozkurczowe, EDPVR - końcowo-rozkurczowa zależność między ciśnieniem i objętością, EDV – objętość końcowo-rozkurczowa, EF – frakcja wyrzucania, Ees - elastancja końcowo-skurczowa, ESP – ciśnienie końcowo-skurczowe, ESV – objętość końcowo-skurczowa, MV – zastawka mitralna



Rycina 5 Elastancja końcowo-skurczowa lewej komory (*end-systolic elastance*, Ees) oszacowana kolejno dla kilku cykli pracy serca w warunkach zmiennego obciążenia. Łącząc wszystkie punkty końcowo-skurczowe pętli ciśnienie-objętość uzyskuje się prostą przedstawiającą relację końcowo-skurczową między ciśnieniem i objętością (*end-systolic pressure–volume relation*, ESPVR). EDPVR – relacja końcowo-rozkurczowa między ciśnieniem i objętością (*end-diastolic pressure–volume relation)*

2.17 Ocena pracy lewej komory - analiza pętli ciśnienie-odkształcenie (*pressure-strain loop analysis,* PSL)

Dostępna od niedawna nieinwazyjna metoda analiz pętli ciśnienia i odkształcania (*pressure-strain loop,* PSL) wprowadzona przez Russela i wsp.[34] pozwala oszacować pracę wykonywaną przez lewą komorę. Metoda ta bierze pod uwagę ciśnienie jako element obciążenia następczego a śledzenie i korelacja regionalnych odkształceń pozwala na oszacowanie odcinkowej pracy LV. Metoda ta została zweryfikowana i wykazują bardzo dużą korelację z oznaczeniami inwazyjnymi, a ponadto istnieje silna korelacja pomiędzy markerami pracy lewej komory ocenianymi w PSL a parametrami metabolizmu serca szacowanymi przy pomocy PET. Szczegółowa analiza krzywych *pressure-strain* pozwoliła wyodrębnić szereg wskaźników służących do ilościowej oceny obserwowanych zjawisk. Całkowita konstruktywna (użyteczna) praca (*Global Constructive Work,* GCW) to wskaźnik pracy lewej komory polegającej na skracaniu wszystkich jej segmentów podczas skurczu i ich wydłużanie w czasie relaksacji izowolumetrycznej (*isovolumetric relaxation,* IVR). Całkowita stracona (nieużyteczna)

praca (*Global Wasted Work*, GWW), „negatywna" praca wykonana przez wszystkie segmenty LV, które wydłużały się w skurczu i skracały się w czasie IVR. Całkowita wydajność pracy (*Global Work Efficiency*, GWE) jest miarą stosunku GCW do pracy całkowitej czyli sumy GCW oraz GWW (GWE = GCW/GWI). Wskaźnik pracy całkowitej (*Global Work Index*, GWI), który odpowiada pracy skurczowej, to obszar wewnątrz pętli ciśnienie-odkształcenie.

2.18 Szacunkowa metoda nieinwazyjnej oceny pracy lewej komory

Dla oceny pracy lewej komory przy pomocy analizy PSL stosuje się standardowe obrazy echokardiograficzne dwu, trzy i czterojamowe, bramkowane zapisem elektrokardiograficznym. Niezbędny jest również pomiar ciśnienia tętniczego w trakcie obrazowania. Obrazy po cyfrowej akwizycji przesyłane są do komercyjnego oprogramowania, przy pomocy którego dokonuje się analizy uzyskanych pętli.

2.19 Choroba niedokrwienna serca (*ischemic heart disease*, IHD)

Choroby układu sercowo-naczyniowego w ocenie Światowej Organizacji Zdrowia stanowią dominujący powód zgonów z przyczyn niezakaźnych na świecie. Spośród nich najczęstszą jest choroba niedokrwienna serca (*ischemic heart disease*, IHD,) [35]. Szacuje się, że na całym świecie IHD dotyka około 126 milionów osób (1655 na 100 000), co stanowi około 1,72% światowej populacji, w 2017r. IHD było przyczyną dziewięciu milionów zgonów. Globalna częstość występowania IHD rośnie. Przewiduje się, że obecny wskaźnik chorobowości wynoszący 1655 na 100 000 mieszkańców ma przekroczyć 1845 do roku 2030 [36, 37].

IHD jest szerokim pojęciem obejmującym wszystkie stany ograniczonego dopływu krwi do mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Związana z tym ograniczona podaż tlenu często skutkuje niedokrwieniem, co z kolei powoduje szybki spadek produkcji ATP i może wywoływać dysfunkcję skurczową oraz rozkurczową LV [1], a klinicznie manifestować się w postaci dławicy piersiowej. Chorobą wieńcową

(*coronary artery disease,* CAD), według nowej klasyfikacji zaproponowanej przez ESC w 2019r. [38], określa się patologiczny proces polegający na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, który może, choć nie musi, prowadzić do ich zwężenia i zamknięcia. CAD może przebiegać z długimi okresami stabilności, ale w każdej chwili może się zaostrzyć z powodu ostrego zdarzenia zakrzepowego spowodowanego pęknięciem lub nadżerką blaszki miażdżycowej. Dynamiczny charakter CAD wiąże się z różnorodnością manifestacji klinicznych, które można praktycznie podzielić na ostre zespoły wieńcowe (*acute coronary syndrome,* ACS) i przewlekłe (stabilne) zespoły wieńcowe (*chronic coronary syndrome* CCS). Według wytycznych ESC wyróżnia się sześć najczęściej spotykanych sytuacji klinicznych wśród przewlekłych zespołów wieńcowych: 1) chorzy z podejrzeniem CAD oraz stabilnymi objawami dławicowymi (i/lub ich ekwiwalentem pod postacią duszności) 2) chorzy z nowo rozpoznaną niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory i podejrzeniem CAD 3) chorzy (ze stabilnymi objawami dławicowymi lub bezobjawowi), którzy w ciągu ostatniego roku przebyli ACS lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej 4) chorzy (z objawami lub bezobjawowi), u których rozpoznano CAD lub przeprowadzono rewaskularyzację >1 rok wcześniej 5) chorzy z objawami dławicowymi i podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej lub mikronaczyniowej 6) chorzy bezobjawowi, u których CAD rozpoznano w badaniach przesiewowych [38]. W związku z tym że najczęstszą (>98% przypadków) przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest choroba wieńcowa [39], w praktyce klinicznej często terminy IHD i CAD stosuje się zamiennie.

Frakcja wyrzutowa lewej komory (*left ventricular ejection fraction,* LVEF) jest powszechnie postrzegana jako przydatny klinicznie marker fenotypowy wskazujący na podstawowe mechanizmy patofizjologiczne i wrażliwość na terapię. Obecnie pacjenci z niewydolnością serca są najczęściej klasyfikowani jako pacjenci ze: zmniejszoną frakcją wyrzutową jeśli LVEF<40% (*heart failure with reduced ejection fraction,* HFrEF), pośrednią frakcją wyrzutową z LVEF w przedziale 40–49% (*heart failure with midrange ejection fraction,* HFmrEF) lub zachowaną frakcją wyrzutową z LVEF ≥50% (*heart failure with preserved ejection fraction,* HFpEF)[40, 41].

O ile związek między chorobą niedokrwienną serca w tym ostrymi zespołami wieńcowymi a niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową został dobrze

poznany i opisany to związek między IHD a HFpEF pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniony. We wczesnych stadiach CAD podstawowe parametry czynnościowe LV, takie jak objętość i frakcja wyrzutowa zwykle pozostają w zakresie normy [42, 43]. Zaproponowano również, że HFpEF stanowi heterogenną grupę chorób, które mogą różnie reagować na leczenie [44].

O ile nie doszło do wcześniejszego zawału lub ogłuszenia mięśnia sercowego skutkującymi odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości LV (*regional wallmotion abnormality,* RWMA) w stanie spoczynkowym, to wykrycie niedokrwienia lub dysfunkcji LV wymaga zastosowania echokardiograficznej próby obciążeniowej. Stress ECHO pozostaje powszechnie akceptowaną metodą oceny kurczliwości u chorych z CAD, ale jest ograniczone przez bardzo subiektywną interpretację RWMA przez badającego, a także niemożność osiągnięcia docelowej wartości tętna [45].

Wykazano, że obrazowanie odkształcenia mięśnia sercowego metodą echokardiografii dwuwymiarowej ze śledzeniem markerów akustycznych (*speckle tracking echocardiography*, STE) jest cennym narzędziem, zapewniającym kompleksową ilościową ocenę czynności mięśnia sercowego wykraczającą poza EF i jakościową ocenę RWMA u pacjentów z istotną CAD [46]. Kashif Kalam wykazał w metaanalizie, że istnieją silne dowody na wartość prognostyczną globalnego szczytowego skurczowego odkształcania podłużnego (*global longitudinal peak systolic strain*, GLPSS) w przewidywaniu poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z CAD z zachowaną EF [47]. Jednak jednym z głównych ograniczeń STE jest zależność od warunków obciążenia, które mogą istotnie wpływać na dokładność oceny rzeczywistej kurczliwości mięśnia sercowego [48-50]. Wykazano, że zwiększenie obciążenia następczego zmniejsza odkształcenie, co może prowadzić do błędnej oceny kurczliwości miokardium metodami konwencjonalnymi [42, 49-51]. Ocena pracy mięśnia sercowego bierze pod uwagę zarówno odkształcenie LV, jak i zmiany w obciążeniu następczym przez interpretację odkształcenia w odniesieniu do dynamicznego, nieinwazyjnego ciśnienia skurczowego LV [34, 51]. Wydaje się, że ocena MW może zidentyfikować wczesne nieprawidłowości w czynności LV i może stanowić bardziej wrażliwy wskaźnik początkowego stadium dysfunkcji LV związanej z IHD.

3 Cel pracy

Oszacowanie funkcji lewej komory serca stanowi często podstawowy cel badań wykonywanych dla potrzeb naukowych a także stosowany w codziennej rutynowej pracy klinicznej. Najczęściej w tym celu dokonuje się oznaczenia frakcji wyrzucania lewej komory, lecz pomiar ten ma cały szereg obwarunkowań, które wpływają w sposób niezwykle istotny zarówno na wynik jak i jego interpretację. W ostatnich latach pojawiła się nowa komplementarna metoda oceny funkcji lewej komory – oznaczenie stopnia i tempa odkształcania LV (*myocardial strain analysis*). Ponieważ żadna z tych metod nie pozwalała w sposób wystarczający ocenić wszystkich aspektów funkcji serca, niedawno wprowadzono do użytku klinicznego nieinwazyjną ocenę pracy lewej komory opierającą się na analizie pętli ciśnienia-odkształcania lewej komory. Parametry uzyskane w wyniku takiej analizy mają być mniej zależne od wpływu aktualnego obciążenia lewej komory.

Ponieważ obciążenie następcze determinuje w znacznym stopniu funkcję lewej komory, zwłaszcza w populacjach osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, postanowiono przeanalizować w grupie pacjentów z potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca współzależności pomiędzy wskaźnikami pracy LV a parametrami charakteryzującymi obciążenie następcze.

4 Materiał i metody

4.1 Populacja badana

Do badania zostało włączonych 89 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu w latach 2019-2020 z powodu choroby niedokrwiennej serca z objawami stabilnej dławicy piersiowej. Choroba miała wieloletni przebieg i w większości pacjenci podlegali optymalnej, wielolekowej terapii. Z badania zostali wyłączeni pacjenci z: migotaniem/trzepotaniem przedsionków, mnogą ekstrasystolią komorową lub nadkomorową, z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory wg wytycznych ESC z 2016r. [52], kardiomiopatiami, wszczepialnymi urządzeniami do elektroterapii serca, istotnymi hemodynamicznie wadami zastawkowymi, przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii. Przed włączeniem do badania wszyscy uczestnicy podpisali świadomą, pisemną zgodę (załącznik nr 1) po wcześniejszej informacji o założeniach i przebiegu badania. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego (załącznik nr 2), a protokół badania był zgodny z wytycznymi etycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy z 1975 roku.

4.2 Metody

4.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Przeprowadzono standardowe badanie podmiotowe i przedmiotowe. W trakcie badania przedmiotowego wykonywano pomiar parametrów antropometrycznych: wzrostu, masy ciała, powierzchni ciała (*body surface area*, BSA) i wyliczano wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI). Pomiaru ciśnienia tętniczego (*blood pressure*, BP) skurczowego i rozkurczowego dokonywano w pozycji siedzącej po 15-minutowym odpoczynku metodą oscylacyjną (M-785; Omron, Kyoto, Japonia) na obu ramionach. Do późniejszej analizy wykorzystano najwyższy pomiar uzyskany na jednym z ramion.

Średnie ciśnienie tętnicze obliczono ze wzoru: BPśr = BProzk + 1/3(BPsk – BProzk). Obwodowe ciśnienie tętna obliczono jako różnicę między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym.

4.2.2 Badania laboratoryjne

U wszystkich pacjentów pobrano krew na badania biochemiczne w tym lipidogramu. Analizy laboratoryjne zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu.

4.2.3 Echokardiografia

Przezklatkowe badanie echokardiograficzne przeprowadzono przy pomocy aparatu Vivid E95 (GE Healthcare, Horten, Norway) wyposażonego w głowicę sektorową 3.0 MHz. Prezentację jednowymiarową (M-mode) i dwuwymiarową (2D) uzyskano u uczestników leżących w pozycji lewo-bocznej dokonując akwizycji obrazów w projekcji przymostkowej w osi długiej i krótkiej oraz koniuszkowej cztero-, trój- i dwujamowej bramkowanych sygnałem EKG. Dla każdej projekcji zapisywano obrazy w trakcie trwania przynajmniej trzech pełnych cyklów pracy serca podczas spokojnego oddychania. Otrzymane obrazy cyfrowe przesyłano do komputerowej stacji roboczej celem dokonania dalszych analiz. Standardową ocenę struktury i funkcji LV oraz zastawek serca przeprowadzono zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego [53] i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego [54]. Prędkość przepływu w drodze odpływu LV rejestrowano w projekcji pięciojamowej koniuszkowej za pomocą Dopplera fali pulsacyjnej z bramką umieszczoną 5 mm proksymalnie do zastawki aortalnej. Parametry funkcji rozkurczowej LV oceniano na podstawie wykresu prędkości przepływu krwi w analizie sygnału dopplerowskiego umieszczając bramkę Dopplera pulsacyjnego na szczycie płatków zastawki mitralnej. Uzyskano w ten sposób wartości maksymalnych prędkości fali wczesnego (fala E) oraz późnego (fala A) napływu mitralnego. Na podstawie wykresu prędkości Dopplera tkankowego z bramką Dopplera umieszczoną na poziomie części przegrodowej oraz bocznej pierścienia zastawki mitralnej uzyskano wartości

maksymalnych wczesnorozkurczowych prędkości ruchu pierścienia mitralnego (fala E'_{sept} i E'_{lat}), które posłużyły do obliczenia średniej prędkości fali E'. Otrzymane pomiary posłużyły następnie do obliczenia wartości E/E'. Objętość wyrzutowa (*stroke volume*, SV) i frakcja wyrzutowa (*ejection fraction*, EF) LV zostały oszacowane z zastosowaniem zmodyfikowanej metody sumacji dysków Simpsona na podstawie średnich wartości mierzonych w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej. Objętość wyrzutową indeksowano do powierzchni ciała uzyskując wskaźnik objętości wyrzutowej (*stroke volume index*, SVI) wg wzoru SVI = SV/BSA. Masę LV (*left ventricular mass*, LVM) obliczano korzystając ze wzoru zalecanego przez Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne w modyfikacji Devereuxa [55]: LVM (g) = 0,8 [1,04 (LVDD +IVSD +PWD)3 – LVDD3)]+0,6g [LVDd – rozkurczowy wymiar lewej komory (left ventricular diastolic diameter); IVSd – rozkurczowy wymiar przegrody międzykomorowej (interventricular septal diameter), PWd – rozkurczowy wymiar tylnej ściany lewej komory (posterior wall diameter)]. Następnie LVM indeksowano do powierzchni ciała uzyskując wskaźnik masy lewej komory (*left ventricular mass index*, LVMI), zgodnie ze wzorem: LVMI = LVM/BSA.

4.2.4 Funkcja skurczowa i odkształcenie lewej komory

Do oceny globalnego szczytowego skurczowego odkształcenia podłużnego mięśnia lewej komory, wykorzystano dwuwymiarową metodę echokardiograficznego śledzenia markerów akustycznych przy użyciu dedykowanego oprogramowania z funkcją automatycznej detekcji miokardium (Automated Function Imaging, EchoPAC, GE Healthcare, Horten, Norway). Akwizycji obrazów w prezentacji 2D bramkowanych sygnałem EKG dokonano w projekcji koniuszkowej cztero-, trój- i dwujamowej.

Na granicy wsierdzia wyznaczano dwa punkty na poziomie pierścienia mitralnego oraz jeden w wierzchołku serca. Oprogramowanie automatycznie określało regiony zainteresowania (*region of interest*, ROI) – po trzy na każdą z sześciu ścian serca, które w razie potrzeby były korygowane ręcznie. Wykorzystując model 17-segmentowy, oceniano maksymalne wartości odkształceń w określonym obszarze zainteresowania, w przedziale czasowym między otwarciem a zamknięciem

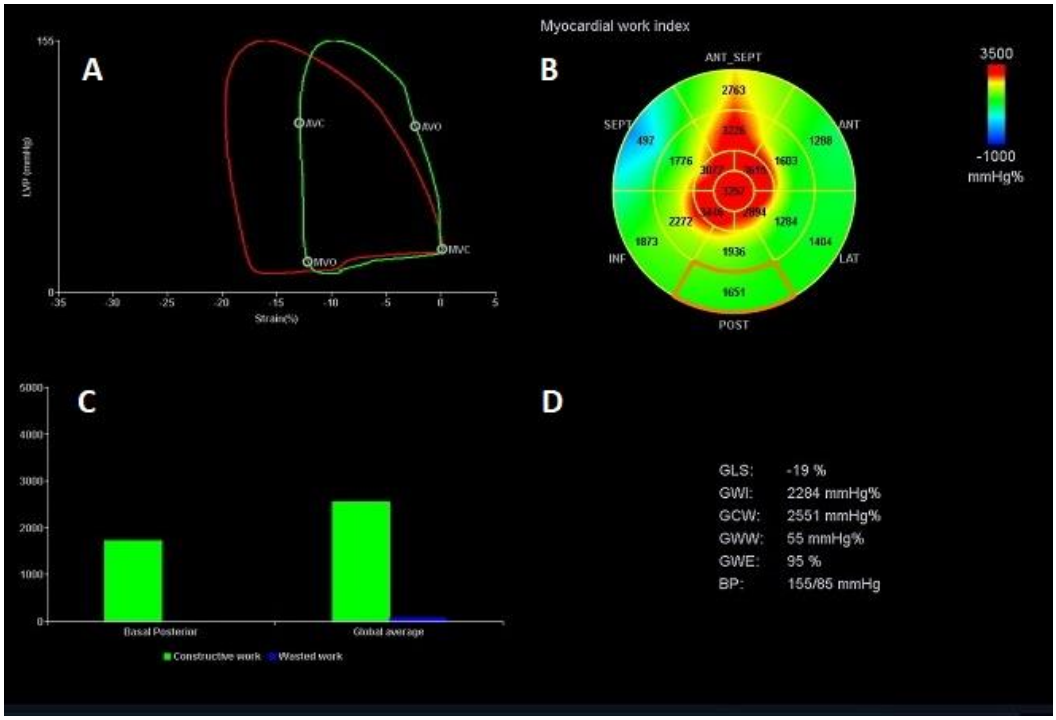
zastawki aortalnej. Wartość GLPSS stanowiącą średnią dla wszystkich siedemnastu segmentów lewej komory uzyskiwano ze średnich wartości odkształcenia w trzech projekcjach koniuszkowych.

Rycina 6 Przykład wyznaczenia regionów zainteresowania (*region of interest*, ROI) i analizy odkształcenia wybranych segmentów w projekcji dwujamowej. AVC – zamknięcie zastawki aortalnej

4.2.5 Pętla ciśnienie-odkształcenie i ocena pracy lewej komory

Do oceny wskaźników pracy lewej komory wykorzystano metodę opisaną przez Russel'a i wsp. [34] opierającą się na analizie pętli ciśnienie- odkształcenie, polegającej na równoczesnym pomiarze odkształcenia LV przy użyciu STE oraz wyznaczeniu szacunkowego ciśnienia dynamicznego w LV. W tym celu przyjmuje się, że szczytowe ciśnienie skurczowe LV jest równe szczytowemu ciśnieniu tętniczemu rejestrowanemu przy użyciu ciśnieniomierza oscylometrycznego z mankietem naramiennym na początku badania echokardiograficznego. Oprogramowanie automatycznie wykreśla pętle ciśnienia-odkształcenia LV i synchronizuje je w czasie z cyklem pracy serca w odniesieniu do pracy zastawki aortalnej i mitralnej na podstawie obrazu 2D w projekcji trójjamowej.

Analiza pętli ciśnienie-odkształcenie pozwala uzyskać następujące markery MW: wskaźnik całkowitej MW (*global work index,* GWI) – obliczany jako powierzchnia pętli ciśnienie-odkształcenie liczony od zamknięcia zastawki mitralnej do jej otwarcia, który odpowiada pracy skurczowej; GWI można interpretować jako substytut pracy, chociaż nie ma on bezpośredniego związku z fizycznie wykonywaną pracą. Całkowita konstruktywna (użyteczna) MW (*global constructive work,* GCW) definiowana jako praca, która przyczynia się do wyrzutu krwi przez LV, liczona jako suma skracania się wszystkich segmentów podczas skurczu i ich wydłużania się podczas izowolumetrycznej relaksacji; całkowita stracona (nieużyteczna) praca (*global wasted work,* GWW) - definiowana jako praca LV, która nie uczestniczy w wyrzucaniu krwi przez LV; liczona jako suma wydłużania się segmentów w skurczu i ich skracania się podczas izowolumetrycznej relaksacji; całkowita wydajność pracy (*global work efficiency,* GWE) – jest miarą stosunku GCW do pracy całkowitej czyli sumy GCW i GWW (GWE = GCW/GWI).



Rycina 7 Pomiar wskaźników pracy mięśnia sercowego. Wykres A) przedstawia pętle ciśnienie-odkształcenie. Czerwona pętla prezentuje czynność globalną (z użyciem średniego odkształcenia globalnego wszystkich segmentów). Zielona pętla prezentuje czynność wybranego segmentu. Czasy zdarzeń zastawkowych są wskazane na zielonej pętli. PSL zaczyna się od zamknięcia zastawki mitralnej (MVC, *mitral valve closure*) i początkowego szybkiego wzrostu ciśnienia w lewej komorze (*left ventricle,* LV) przy minimalnej zmianie odkształcenia podczas skurczu izowolumetrycznego. Po otwarciu zastawki aortalnej (AVO, *aortic valve opening*) skurcz komory i wyrzut krwi prowadzi do zmian GLS (do wartości ujemnych) z deformacją mięśnia sercowego osiągającą najwyższy punkt, gdy ciśnienie w LV zaczyna spadać. Następnie zastawka aortalna zamyka się (AVC, *arotic valve closure*) i rozpoczyna

się faza rozkurczu izowolumetrycznego w której gwałtownie spada ciśnienie w LV przy niewielkiej zmianie odkształcenia. Gdy we wczesnym rozkurczu ciśnienie w LV spada poniżej ciśnienia w lewym przedsionku i otwiera się zastawka mitralna (MVC, *mitral valve opening*) dochodzi do szybkiej relaksacji LV. Diagram tarczowy B) typu „oko byka" (*bulls eye*) przedstawia segmentowe wartości wydajności mięśnia sercowego. Wykresy słupkowe C) przedstawiają całkowitą konstruktywną pracę (GCW) i całkowitą zmarnowaną pracę (GWW) wybranego segmentu oraz całej komory (średnia globalna). D) wyniki analizy pracy mięśnia sercowego.

4.2.6 Centralna hemodynamika

Uczestników badano w pozycji leżącej na plecach po 15 minutach odpoczynku. Pomiar ciśnienia tętniczego metodą osłuchową Korotkowa oraz oscylometryczną wykonano jednocześnie za pomocą półautomatycznego urządzenia sterowanego komputerowo z mankietem naramiennym (NIHem, Cardiovascular Engineering, Inc, Norwood, Massachusetts, USA) w trzech powtórzeniach. Wykonano tonometrię aplanacyjną tętnicy ramiennej, udowej i szyjnej za pomocą standardowego przetwornika, a krzywe uśredniono i bramkowano do fali R powierzchniowego EKG (NIHem, Cardiovascular Engineering, Inc.). Wszystkie nagrania zostały wykonane z prawej strony ciała. Dystans przebyty przez falę tętna został oszacowany na podstawie pomiaru wykonanego na powierzchni ciała od wcięcia nadmostkowego jako punktu odniesienia, do każdego miejsca rejestracji fali tętna. Odległość od wcięcia nadmostkowego a tętnicą udową mierzono dużą suwmiarką, aby uniknąć przeszacowania odległości u uczestników z otyłością centralną. Wszystkie dane zostały zdigitalizowane i zapisane w stacji roboczej (Cardiovascular Engineering, Inc) w celu przeprowadzenia analizy.

4.2.7 Analiza danych tonometrycznych

Otrzymane wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zostały ponownie odczytane a następnie uśrednione i wykorzystane do kalibracji maksymalnego i minimalnego wychylenia uśrednionej krzywej ciśnienia na tętnicy ramiennej. Do kalibracji zapisów ciśnienia z tętnicy szyjnej i udowej zastosowano ciśnienie rozkurczowe i średnie ciśnienie z tętnicy ramiennej. Do oceny centralnego ciśnienia tętniczego wykorzystano metodę opartą na analizie fali tętna (*Pulse Wave Analysis,*

PWA)[56]. Wykorzystując ogólną funkcję transferową (*general transfer function*) zrekonstruowano kształt aortalnej fali tętna na podstawie skalibrowanej krzywej ciśnienia zmierzonej na poziomie tętnicy szyjnej, co umożliwiło otrzymanie następujących parametrów: centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego na poziomie aorty (BPcent skurcz centr); centralnego rozkurczowego ciśnienia tętniczego na poziomie aorty (BPcent rozk centr); centralnego ciśnienia tętna (*central pulse pressure,* CPP) obliczonego jako różnicę między ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym; ciśnienia wzmocnienia (*augmentation pressure,* AP) określonego jako różnica wysokości między drugim-maksymalnym a pierwszym szczytem skurczowej fali tętna. Centralne ciśnienie cząstkowe pulsu (*central fractional arterial pulse pressure,* cFPP) obliczono jako iloraz ciśnienia tętna i średniego ciśnienia tętniczego (cfPP = cPP/mean arterial pressure) (cFPP= PP/meanABP)[22].

Prędkość fali tętna w odcinku szyjno-udowym (*carotid-femoral pulse wave velocity,* cfPWV) obliczono z krzywych tonometrycznych i pomiarów odległości z powierzchni ciała jako iloraz dystansu który przebyła fala tętna pomiędzy tętnicą szyjną i tętnicą udową, a czasem propagacji fali (*pulse transit time,* PTT). Droga propagacji tętna między tętnicą szyjną a udową obejmuje aortę, czyniąc cfPWV miarą regionalnej (odcinkowej) sztywności aorty.

4.2.8 Wyniki analiz krzywych ciśnienia i przepływu w aorcie (pressure-flow)

Ocenę Zc przeprowadzono metodą zaproponowaną przez Mitchell'a i wsp. [27, 28]. W tym celu wykonano badanie echokardiograficzne przy pomocy aparatu HP Sonos 5500 (Philips, The Netherlands) wyposażonego w głowicę sektorową 3.0 MHz i połączonego ze stacją roboczą (NIHem, Cardiovascular Engineering, Inc.). Dokonano akwizycji obrazu w prezentacji 2D w projekcji przymostkowej w osi długiej u uczestników leżących w pozycji lewobocznej celem pomiaru średnicy drogi odpływu LV mierzonej jako największą średnicę we wczesnym skurczu 5 mm proksymalnie do płatków aorty. Następnie wykonano rejestrację prędkości przepływu w LVOT w projekcji pięciojamowej koniuszkowej za pomocą Dopplera fali pulsacyjnej oraz uzyskano zapis krzywych tętnicy szyjnej i skalibrowano ciśnienie w tętnicy szyjnej

do rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego zmierzonego na tętnicy ramiennej (NIHem, Cardiovascular Engineering, Inc.). W celu obliczenia przepływu objętościowego aorty pomnożono całkę szybkości i czasu przepływu w drodze odpływu LV przez pole powierzchni przekroju drogi odpływu. Zc obliczono dzieląc zmianę ciśnienia w tętnicy szyjnej (ΔP) we wczesnym skurczu przez odpowiadający jej wzrost 95% objętościowego przepływu aorty (Q_{95}) ($Zc=\Delta P/Q_{95}$). Fale ciśnienia rozłożono na falę biegnącą do przodu (*forward pressure wave,* Pf) i do tyłu (*backward pressure wave,* Pb), a ich stosunek (Pb/Pf) przyjęto jako współczynnik odbicia (*reflection magnitude,* R)[27, 28].

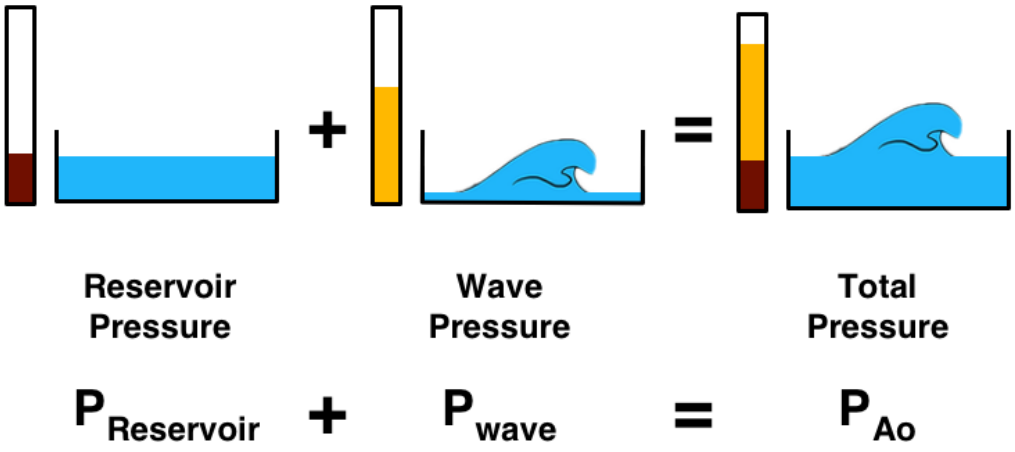
4.2.9 Sprzężenie komorowo-tętnicze (*ventricular-arterial coupling*, VAC)

Sprzężenie komorowo-tętnicze wyrażone stosunkiem efektywnej elastancji tętniczej (*arterial elastance,* Ea) do elastancji końcowo-skurczowej LV (*end-systolic elastance,* Ees) jako współczynnik Ea/Ees pozwala na ocenę interakcji między sercem a krążeniem systemowym. W celu oceny relacji między ciśnieniem i objętością końcowo-skurczową LV (*end-systolic pressure-volume relationship,* ESPVR) obliczono elastancję końcowo-skurczową LV (*end-systolic elastance,* Ees) nieinwazyjną metodą dla pojedynczego uderzenia serca (single-beat) opisaną przez Chen i wsp. [25] Ees przedstawia nachylenie krzywej zależności przedstawiającej związek pomiędzy ciśnieniem końcowo-skurczowym a objętością LV. Do algorytmu wykorzystano ciśnienie końcowo-skurczowe LV, objętość wyrzutową LV oraz znormalizowaną elastancję komorową na końcu rozkurczu. Wykorzystano następujące przedziały czasowe skurczu LV: całkowity czas wyrzutu, czas skurczu izowolumetrycznego i całkowity czas skurczu. Ciśnienie końcowo-skurczowe LV obliczano mnożąc 0.9 x ciśnienie skurczowe oznaczone na tętnicy ramiennej metodą oscylometryczną (M-785; Omron, Kyoto, Japonia). Objętość wyrzutową LV uzyskano przy pomocy ECHO-Doppler (Vivid E95 GE Healthcare, Horten, Norway) w badaniu przezklatkowym. Efektywną elastancję tętniczą (*arterial elastance,* Ea) obliczono jako stosunek ciśnienia końcowo-skurczowego do objętości wyrzutowej. Znormalizowaną elastancję komorową na końcu rozkurczu przedstawiającą zależność między ciśnieniem końcowo-rozkurczowym (*end-diastolic pressure,* EDP) i objętością końcowo-

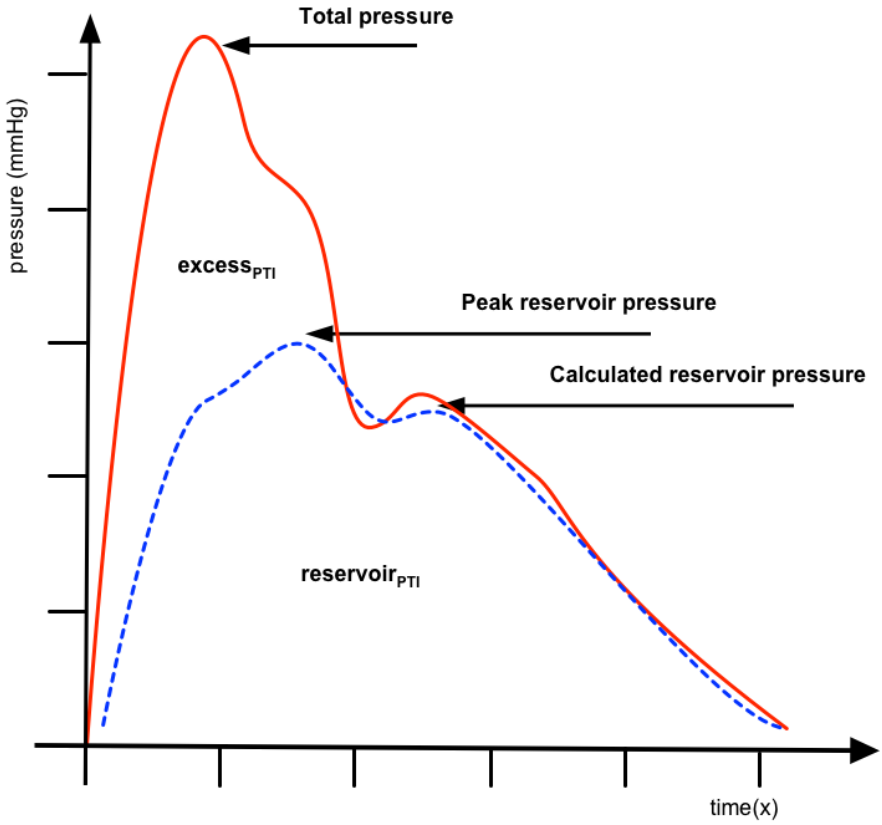
rozkurczową (*end-diastolic volume,* EDV) oszacowano za pomocą nieinwazyjnej metody dla pojedynczego uderzenia serca (single-beat) zaproponowanej przez Klotza i wsp [57]. EDP uzyskano z pomiarów metodą Dopplera podstawionych do wzoru EDP=11,96+0,596 x E/E'. Następnie na podstawie równania EDP= αEDVβ wyznaczono stałą sztywności rozkurczowej (β) oraz przebieg krzywej zależności ciśnienia i objętości w rozkurczu (α). W celu uzyskania niezależnego od ciśnienia indeksu wielkości LV oszacowano EDV dla EDP wynoszącego 30 mmHg (left ventricle end-diastolic volume at a common end-diastolic pressure of 30 mmHg, V30).

4.2.10 Reservoir-excess model (model zbiornikowo-nadmiarowy)

Model „reservoir-excess" rozkłada krzywą ciśnienia tętniczego na jej składowe związane z objętością zbiornika (ciśnienie rezerwuarowe, *reservoir*) oraz falą przepływu (ciśnienie nadmiarowe, *excess*)[58]. Ciśnienie w zbiorniku jest analogiczne do chwilowej objętości krwi przechowywanej w naczyniu, zależy od jego podatności i jest proporcjonalne do różnicy między zmierzonym dopływem a wyliczonym odpływem krwi. Co więcej, stałe szybkości skurczu i rozkurczu odnoszą się odpowiednio do szybkości napełniania i opróżniania zbiornika [59, 60]. Ciśnienie nadmiarowe jest tym, co pozostaje po odjęciu ciśnienia w zbiorniku od ciśnienia całkowitego. Analiza intensywności fali ciśnienia nadmiarowego pozwala na ocenę propagacji i odbicia aortalnej fali tętna. Krzywe ciśnienia rejestrowano za pomocą tonometrii aplanacyjnej (Sphygmocor, AtC0r, Australia) na tętnicy promieniowej i na ich podstawie zrekonstruowano kształt aortalnej fali tętna. Wyniki zapisane jako zbiory tekstowe przesłano do oprogramowania stworzonego w systemie Python i poddano analizie. Obszar pod krzywymi ciśnienia rezerwuarowego ($reservoir_{PTI}$) i nadmiarowego ($excess_{PTI}$) jest prezentowany jako mmHg·ms.



Rycina 8 Ilustracja przedstawiająca koncepcję modelu zbiornikowo-nadmiarowego. Całkowite ciśnienie (*total pressure*) zmierzone jest sumą ciśnienia w zbiorniku (*reservoir pressure*) i ciśnienia nadmiarowego (*excess pressure*) wynikającego z fali przepływu (*wave pressure*). Analogiczne zjawisko występuje w śluzie kanałowej. Jej poziom może wzrosnąć lub opaść, ale na każdym poziomie nałożonej aktywności fali towarzyszyć będzie dodatkowe ciśnienie zbiornika niezbędne do podtrzymania fali.



Rycina 9 Przykład dekompozycji krzywej ciśnienia całkowitego (*total pressure*) na ciśnienie nadmiarowe ($excess_{PTI}$) i ciśnienie zbiornika ($reservoir_{PTI}$). PTI – pressure time integral, pole pod krzywą.

4.2.11 Ocena statystyczna

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przy użyciu SPSS (wersja 23.0, IBM Corp, Armonk, Nowy Jork, USA) i AMP (SAS Institute, Cary, NC). W analizie statystycznej do oceny rozkładu ciągłych danych zastosowano Test Shapiro-Wilka. Dane ciągłe przedstawiono jako średnia i +/- odchylenia standardowego, zmienne kategoryczne jako procenty. Różnicę między średnimi analizowano testem T-studenta. Różnice między częstością występowania zmiennych nieciągłych analizowano za pomocą dokładnego testu Fishera. Korelację między zmiennymi przeprowadzono za pomocą analizy dwuczynnikowej Pearsona.

Poddano analizie trzy modele regresji wieloczynnikowej parametrów wpływających na wskaźniki pracy lewej komory, otrzymane z analizy pętli ciśnienia-odkształcania (GWE, GCW i GWI). W modelu pierwszym analizowano związek między wskaźniki pracy LV a parametrami klinicznymi takimi jak: wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania, stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu do maksymalnej wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego, prędkość fali tętna. W modelu drugim analizowano związek pomiędzy GWI a markerami obciążenia następczego (Zc, PWV, VAC oraz $Excess_{PTI}$). W modelu trzecim dokonano analizy wpływu czynników klinicznych (wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania lewej komory, E/E" i sztywność naczyń) oraz markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, VAC oraz $Excess_{PTI}$) na zmienną zależną charakteryzującą pracę lewej komory (GWI). Modele wieloczynnikowe między wskaźnikami pracy a parametrami hemodynamicznymi zobrazowano na krzywych dźwigni (*Laverage plots*).

5 Wyniki

5.1 Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Kliniczna charakterystyka chorych biorących udział w badaniu przedstawiona została w Tabeli 1.

Średnia wieku wynosiła 63 ± 9 lat, a grupa badana składała się z 61 mężczyzn i 28 kobiet. Najczęściej współistniejącym schorzeniem było nadciśnienie tętnicze (84%) oraz cukrzyca/IFG/IGT (39%). Ponadto 25% pacjentów przebyło w przeszłości zawał, a u 33% stwierdzano w wywiadzie przebytą rewaskularyzację przy pomocy angioplastyki. Około 1/3 badanych chorych nadal paliła. Pacjenci leczeni byli zgodnie z obowiązującymi standardami, 92% badanych otrzymywało ASA, 97% było leczonych przy użyciu statyn, 90% otrzymywało beta-bloker, a 84% otrzymywało ACEI lub ARB. Podobnie do wielu innych doniesień, w populacji mężczyzn obserwowano więcej przebytych zawałów i rewaskularyzacji tętnic wieńcowych.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

Charakterystyka	Ilość chorych (%)	Mężczyźni	Kobiety	P
Płeć (M/K)	61/28	61 (69)	28 (31)	
Dusznica bolesna stabilna	89 (100)	61 (100)	28 (100)	
Przebyty zawał	22 (25)	20 (33)	2 (7)	0.009
Przebyte PCI	30 (34)	27 (44)	3 (11)	0.002
CABG	2 (2)	1(2)	1 (4)	0.53
Nadciśnienie	75 (87)	54 (89)	21 (75)	0.12
Cukrzyca	24 (27)	16 (26)	8 (29)	0.80
Aktualnie pali	29 (33)	22 (36)	7 (25)	0.34

Aktualna farmakoterapia				
ASA	82 (92)	57 (93)	25 (89)	0.67
Statyna	86 (97)	58 (95)	28 (100)	0.55
ACEI	45 (51)	33 (54)	12 (42)	0.37
ARB	29 (33)	19 (31)	10 (36)	0.81
β-bloker	80 (90)	54 (89)	26 (93)	0.71
Diuretyk	39 (44)	29 (48)	10 (36)	0.36
CCB	24 (27)	21 (34)	3 (11)	0.02
Metformina	24 (27)	16 (26)	8 (29)	0.25
Insulina	7 (8)	3 (5)	4 (11)	0.2

ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – blokery receptora angiotensyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe, CCB - blokery kanału wapniowego, PCI - przezskórna interwencja wieńcowa

5.2 Centralna (aortalna) i obwodowa (tętnica ramienna) hemodynamika osób badanych

Charakterystyka kliniczna i hemodynamiczna ocenianych pacjentów została przedstawiona w Tabeli 2. Średnia wartość BMI wynosiła 27.9 kg/m^2 co wskazuje na obecność niewielkiej nadwagi, podczas gdy ciśnienie skurczowe wynosiło średnio ok. 126 mmHg, a rozkurczowe 74 mmHg pomimo, że dominującym schorzeniem współistniejącym w badanej populacji było nadciśnienie tętnicze. Również częstość pracy serca utrzymywała się średnio w granicach normy wynosząc 68 uderzeń na minutę. Ponadto, najprawdopodobniej ze względu na powszechne stosowanie statyn średnie stężenie cholesterolu wynosiło ok. 172 mg/dl. W badanej populacji zwraca uwagę (podobnie jak w wielu innych doniesieniach) wyższe ciśnienie tętna (zarówno obwodowe jak i centralne) oraz ciśnienie wzmocnienia u kobiet.

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna i hemodynamiczna badanej populacji

Cecha	Wartość	Mężczyźni	Kobiety	P
Charakterystyka kliniczna				
Wiek (lat)	63.3 ± 9.3	63.3± 9.7	63.3 ± 8.7	0.96
BMI (kg/m^2)	27.9 ± 3.9	28.1 ± 3.7	27.8 ± 4.5	0.71
Cholesterol (mg/dl)	172 ± 49	166.2 ± 49.3	183.6 ± 47.3	0.12
LDL (mg/dl)	95.4 ± 53.1	93.7 ± 55.6	99.4 ± 47.7	0.64
HDL (mg/dl)	52.4 ± 13.9	47.3 ± 9.9	63.5 ± 15.0	0.001
Triglicerydy (mg/dl)	141.2 ± 101.3	149.4 ± 114.6	123.3 ± 61.6	0.26
Hemodynamika obwodowa				
HR (uderzeń/min)	65.8 ± 9.7	65.7 ± 9.5	65.9 ± 10.3	0.92
BP obw skurcz (mmHg)	126.5 ± 17.6	123.4 ± 15.5	133.3 ± 20.5	0.01
BP obw rozk (mmHg)	74.2 ± 9.3	73.5 ± 9.2	75.8 ± 9.6	0.29
BP śred (mmHg)	91.9 ± 11.3	89.9 ± 10.4	96.3 ± 12.3	0.01
PP obw (mmHg)	52.3 ± 13.9	49.9 ± 11.8	57.6 ± 16.8	0.02
Hemodynamika centralna				
BP cent skurcz centr (mmHg)	117.0 ± 17.8	113.5 ± 15.9	124.6 ± 19.6	0.001
BP cent rozk centr (mmHg)	75.1 ± 9.4	74.3 ± 9.2	76.5 ± 9.8	0.31
PP cent (mmHg)	42.0 ± 13.9	39.2 ± 12.1	48.1 ± 15.7	0.004
AP (mmHg)	12.2 ± 7.8	9.9 ± 6.1	17.1 ± 8.7	0.001
cFPP	0.45 ± 0.13	0.42 ± 0.2	0.47 ± 0.2	0.16

AP - ciśnienie wzmocnienia, BMI - wskaźnik masy ciała, BPcent rozk centr – centralne rozkurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie aorty, BPcent skurcz centr – centralne skurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie aorty, BPobw rozk – obwodowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BPobw skurcz – obwodowe skurczowe ciśnienie tętnicze, BP śred – średnie ciśnienie tętnicze, cFPP - centralne ciśnienie cząstkowe pulsu, HDL – lipoproteina wysokiej gęstości, HR - częstość pracy serca, LDL – lipoproteina niskiej gęstości, PPcentr centralne ciśnienie tętna, PPobw – obwodowe ciśnienie tętna

5.3 Ciśnienia pochodne obliczane z krzywej ciśnienia centralnego

W Tabeli 3 przedstawiono wyniki obliczeń ciśnień pochodnych uzyskanych z krzywych ciśnienia centralnego (na poziomie aorty). Przedstawione zostały wyniki ciśnienia rezerwuarowego (reservoir pressure$_{PTI}$) i ciśnienia nadmiarowego (excess pressure$_{PTI}$). Zarówno Excess$_{PTI}$ jak i Reservoir$_{PTI}$ było istotnie wyższe u kobiet.

5.4 Nieinwazyjna ocena krzywych ciśnienia i przepływu

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki analiz ciśnienia i przepływu, takich jak impedancja aortalna, sztywność odcinkowa aorty, fala tętna wychodząca i przychodząca. Zwraca uwagę brak znacznego przyśpieszenia prędkości fali tętna. Średnia dla populacji wynosiła 8.7 m/s. Zwraca uwagę wyraźnie wyższa impedancja aortalna w populacji kobiet.

5.5 Podstawowe parametry echokardiograficzne

W Tabeli 5 przedstawiono średnie wartości podstawowych parametrów uzyskanych z dwuwymiarowego przezklatkowego badania echokardiograficznego. Zwraca uwagę, że średnia masa lewej komory była znacznie zwiększona i wynosiła 117.5 g/m^2. Ponadto w zakresie wielu analizowanych parametrów zaobserwowano istotne różnice międzypłciowe.

Tabela 3. Ciśnienie rezerwuarowe i nadmiarowe u osób badanych.

Parametr	**Wartość**			
	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety	P
Reservoir$_{PTI}$ (mmHg·ms)	11654.9 ± 4699.3	10887.5 ± 3929.3	13326.9 ± 5789.9	0.02
Excess$_{PTI}$ (mmHg·ms)	5030.1 ± 1644.0	4599.4 ± 1340.9	5968.3 ± 1865.7	0.001

Reservoir$_{PTI}$- Ciśnienie rezerwuarowe Excess$_{PTI}$ - Ciśnienie nadmiarowe

Tabela 4. Wyniki analiz krzywych ciśnienia i przepływu w aorcie (pressure-flow)

Parametr	**Wartość**			
	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety	P
Zc (dyne·sek/cm^5)	202.9 ± 87.9	178.6 ± 61.9	242.9 ± 90.6	0.001
Pf	52.1 ± 14.5	49.9 ± 13.1	56.9 ± 16.5	0.04
Pb	18.4 ± 4.8	17.8 ± 4.4	19.6 ± 5.4	0.1
Pf/Pb	0.36 ± 0.1	0.36 ± 0.1	0.36 ± 0.1	0.7
PWV (m/s)	8.7 ± 3.3	8.9 ± 3.1	8.2 ± 3.6	0.33

Pb - fala odbita, Pf - fala postępowa, Pf/Pb - współczynnik odbicia, PWV – prędkość fali tętna, Zc - impedancja początkowego odcinka aorty

Tabela 5. Podstawowe parametry dwuwymiarowego przezklatkowego badania echokardiograficznego.

Parametr	**Wartość**			
	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety	P
LVEDd (mm)	46.5 ± 7.9	48.9 ± 8.0	41.5 ± 5.0	0.001
LVESd (mm)	31.4 ± 10.0	33.9 ± 10.7	25.8 ± 5.0	0.001
Biplane EDV (ml)	91.8 ± 42.5	106.0 ± 42.9	60.7 ±17.8	0.001
Biplane ESV (ml)	37.9 ± 28.9	45.4 ± 31.6	21.8 ± 11.4	0.001
SV	50.4 ± 16.1	55.4 ± 15.2	38.9 ± 11.3	0.001
SVI	26.3 ± 9.7	28.5 ± 9.5	22.1 ± 5.8	0.002
V30 (ml)	99.9 ± 44.6	115.5 ± 44.7	66.3 ± 18.2	0.001
MV E/A	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.5	1.0 ± 0.4	0.88
LV mass index (g/m^2)	117.5 ± 41.8	125.4 ± 39.5	100.3 ± 41.9	0.008
E/E’	9.1 ± 3.9	9.1 ± 3.9	9.0 ± 3.9	0.95

A – maksymalna prędkość przedsionkowej fali napływu mitralnego, E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego, E’ - maksymalna wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego, EDV – objętość późno-rozkurczowa, ESV – objętość późno-skurczowa, LVEDd - wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory, LVESd - wymiar końcowo-skurczowy lewej komory, LV mass index – wskaźnik masy lewej komory, SV - objętość wyrzutowa lewej komory, SVI - wskaźnik objętości wyrzutowej, V30 – objętość końcowo-rozkurczowa przy ciśnieniu wypełniania 30mmHg

5.6 Sprzężenie komorowo-tętnicze (*ventriculo-arterial coupling*, VAC)

W Tabeli 6 przedstawiono wyniki analiz pętli ciśnienie-objętość (pressure-volume loops). Średnie sprzężenie komorowo-tętnicze wynosiło 0.7 co świadczy o zasadniczo niezaburzonym sprzęganiu w badanej populacji. Oba składowe parametry były istotnie wyższe u ocenianych kobiet.

5.7 Funkcja skurczowa i odkształcenie lewej komory

W Tabeli 7 przedstawiono parametry charakteryzujące funkcję skurczową lewej komory. Średnia wartość EF wynosiła 60.7% co wskazuje, że badana populacja charakteryzowała się nieuszkodzoną globalną funkcją skurczową. Ponadto w zakresie obu badanych parametrów zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy obu płciami.

5.8 Praca lewej komory. Analiza pętli ciśnienia i odkształcenia (pressure-strain analysis)

W Tabeli 8 przedstawiono nieinwazyjną ocenę pracy lewej komory z użyciem analizy pętli ciśnienia i odkształcenia lewej komory. Zwraca uwagę wysoka efektywność pracy wynosząca ok. 90.7% oraz wystąpienie różnic międzypłciowych w zakresie GWI oraz GCW.

5.9 Korelacje pomiędzy wskaźnikami hemodynamicznymi

Jak zademonstrowano w Tabeli 9 istnieją znaczne korelacje pomiędzy ocenianymi parametrami hemodynamicznymi dochodzące w przypadku $Excess_{PTI}$ a centralnym ciśnieniem do 0.89.

Tabela 6. Wyniki analizy pętli ciśnienie-objętość.

Parametr	Wartość			
	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety	P
Ea (mmHg·ml)	2.4 ± 0.8	2.1 ± 0.6	3.1 ± 0.9	0.001
Ees (mmHg·ml)	4.1 ± 1.9	3.4 ± 1.5	5.8 ± 1.8	0.001
VAC (Ea/Ees)	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.04

Ea - efektywna elastancja tętnicza, Ees - elastancja lewej komory, VAC - sprzężenie komorowo-tętnicze

Tabela 7. Ocena funkcji skurczowej w dwuwymiarowym przezklatkowym badaniu echokardiograficznym.

Parametr	Wartość			
	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety	P
EF (%)	60.7 ± 10.5	57.7 ± 13.7	64.6 ± 8.3	0.03
GLPSS (%)	-16.6 ± 4.0	-15.9 ± 4.0	-18.1 ± 3.7	0.02

EF - frakcja wyrzucania, GLPSS – globalne szczytowe skurczowe odkształcanie podłużne

Tabela 8. Praca lewej komory, analiza pętli ciśnienia i odkształcenia.

Parametr	Wartość			
	Cała populacja	Mężczyźni	Kobiety	P
GWI (mmHg%)	1758.8 ± 484.7	1664.6 ± 475.1	1964.2 ± 447.7	0.006
GCW (mmHg%)	1987.1 ± 562.5	1866.7 ± 534.5	2249.5 ± 540.6	0.002
GWW (mmHg%)	154.6 ± 94.9	143.5 ± 75.1	178.7 ± 126.3	0.1
GWE (%)	90.7 ± 5.6	90.3 ± 6.2	91.6 ± 3.9	0.3

GCW - całkowita konstruktywna praca, GWE – całkowita wydajność pracy, GWI – wskaźnik pracy całkowitej, GWW – całkowita stracona praca

Tabela 9. Korelacje pomiędzy wskaźnikami hemodynamicznymi.

Parametr	**AP**	**cPP**	**VAC**	**Excess$_{PTI}$**	**cFPP**
Zc	r=0.38 p=0.001	r=0.37 p=0.001	r=-0.091 p=0.39	r=0.46 p=0.001	r=0.18 p=0.09
AP		r=0.88 p=0.001	r=-0.14 p=0.19	r=0.86 p=0.001	r=0.63 p=0.001
cPP			r=-0.19 p=0.08	r=0.89 p=0.001	r=0.77 p=0.001
VAC				r=-0.26 p=0.01	r=-0.11 p=0.32
Excess$_{PTI}$					r=0.61 p=0.001

AP – ciśnienie wzmocnienia, cFPP - centralne ciśnienie cząstkowe pulsu, cPP – centralne ciśnienie pulsu, Excess$_{pti}$ - ciśnienie nadmiarowe (pole pod krzywą), VAC - sprzężenie komorowo-tętnicze, Zc - impedancja początkowego odcinka aorty

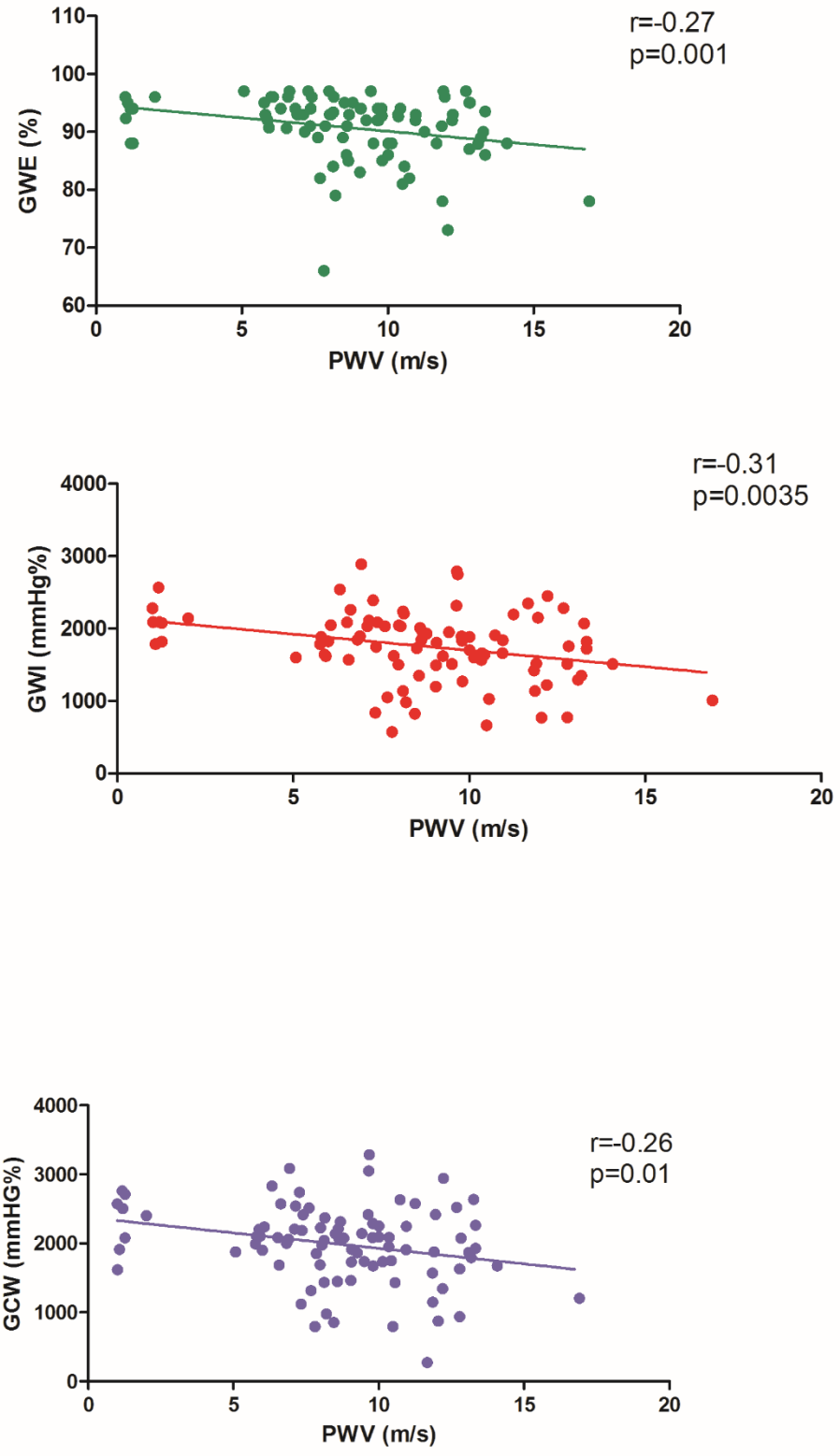
5.10 Korelacje pomiędzy nowymi markerami pracy lewej komory a wskaźnikami hemodynamicznymi

W Tabeli 10 przedstawiono korelacje pomiędzy wskaźnikami pracy lewej komory GCW, GWI, GWE a wybranymi wskaźnikami hemodynamicznymi. Częstość pracy serca wykazywała uniwersalną korelację z wszystkimi analizowanymi wskaźnikami pracy lewej komory. Podobny charakter wykazywała prędkość fali tętna (PWV), VAC oraz Ees. Zależności pomiędzy sztywnością naczyń a wskaźnikami pracy LV przedstawiono na Rycinie 10.

Tabela 10. Korelacje pomiędzy wskaźnikami pracy lewej komory GCW, GWI, GWE a wybranymi wskaźnikami hemodynamicznymi.

Parametr	**GCW**	**GWI**	**GWE**
HR	r=-0.32 p=0.002	r=-0.34 p=0.001	r=-0.23 p=0.03
PWV	r=-0.26 p=0.004	r=-0.31 p=0.01	r=-0.27 p=0.01
VAC	r=-0.52 p=0.001	r=-0.59 p=0.001	r=-0.5 p=0.01
Ea	r=0.26 p=0.01	r=0.13 p=0.21	r=0.02 p=0.85
Ees	r=0.48 p=0.001	r=0.46 p=0.001	r=0.28 p=0.008
AP	r=0.41 p=0.001	r=0.41 p=0.001	r=0.1 p=0.4
$Excess_{PTI}$	r=0.45 p=0.001	r=0.49 p=0.001	r=0.13 p=0.22

AP – ciśnienie wzmocnienia, Ea - efektywna elastancja tętnicza, Ees – elastancja lewej komory, $Excess_{pti}$ - ciśnienie nadmiarowe (pole pod krzywą), GCW - całkowita konstruktywna praca, GWE – całkowita wydajność pracy, GWI – wskaźnik pracy całkowitej, GWW – całkowita stracona praca, HR - częstość pracy serca, PWV – prędkość fali tętna, VAC – sprzężenie komorowo-tętnicze



Rycina 10. Korelacje pomiędzy PWV (*pulse wave velocity*) a GWE, GWI, GCW.

5.11 Korelacje pomiędzy wskaźnikami pracy lewej komory GCW, GWI, GWE a wybranymi wskaźnikami echokardiograficznymi

W Tabeli 11 przedstawiono wyniki korelacji pomiędzy wskaźnikami kurczliwości LV takimi jak frakcja wyrzutowa (EF), wskaźnik odkształcania (GLPSS) oraz wskaźnikiem E/E' a markerami pracy LV. Wszystkie wymienione wskaźniki echokardiograficzne korelowały z markerami pracy lewej komory.

Tabela 11. Korelacje pomiędzy wskaźnikami pracy lewej komory GCW, GWI, GWE a wybranymi wskaźnikami echokardiograficznymi.

Parametr	**GCW**	**GWI**	**GWE**
EF	r=0.43 p=0.001	r=0.47 p=0.001	r=0.44 p=0.001
E/E'	r=-0.27 p=0.01	r=-0.27 p=0.01	r=-0.49 p=0.001
GLPSS	r=-0.71 p=0.001	r=-0.83 p=0.001	r=-0.74 p=0.001

E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego, E' - maksymalna wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego, EF - frakcja wyrzucania, GCW - całkowita konstruktywna praca, GLPSS – globalne szczytowe skurczowe odkształcanie podłużne, GWE – całkowita wydajność pracy, GWI – wskaźnik pracy całkowitej, GWW – całkowita stracona praca

5.12 Analiza wieloczynnikowa parametrów wpływających na markery pracy lewej komory otrzymane z analizy pętli ciśnienia-odkształcania (GWE, GCW i GWI)

5.12.1 Model 1: analiza wieloczynnikowa wpływu parametrów klinicznych (wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania lewej komory, E/E" i sztywność naczyń) na GWE, GCW i GWI

Do oceny wpływu poszczególnych, ważnych parametrów klinicznych na wskaźniki GWE, GCW i GWI skonstruowano model, który poddano analizie

wieloczynnikowej regresji. Jako zmiennej zależnej użyto GWE, GCW lub GWI jako zmienne niezależne zostały wprowadzone do modelu: wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcje wyrzucania lewej komory, wskaźnik E/E' oraz wskaźnik sztywności tętnic (PWV). Przeprowadzona analiza statystyczna (Tabela 12) wykazała, że przedstawiony model wyjaśnia w odniesieniu do GWE ok. 49% zmienności, w odniesieniu do GCW 42% zmienności , a w przypadku GWI 51% zmienności. Istotny statystycznie wpływ na GWE wywiera częstość pracy serca, EF oraz PWV. W przypadku GCW istotny wpływ wywiera płeć, częstość pracy serca, EF, wskaźnik E/E' oraz sztywność naczyń. Natomiast w odniesieniu do GWI istotny statystycznie wpływ zaobserwowano w doniesieniu do wieku, płci, częstości pracy serca, EF, wskaźnika E/E' a także sztywności naczyń.

5.12.2 Model 2: analiza wieloczynnikowa wpływu markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, ExcessPTI, VAC) na zmienną zależną charakteryzującą pracę lewej komory (GWI)

Do oceny wpływu poszczególnych parametrów charakteryzujących obciążenie następcze na wskaźnik GWI skonstruowano model, który poddano analizie wieloczynnikowej regresji. Jako zmiennej zależnej użyto GWI jako zmienne niezależne zostały wprowadzone do modelu: impedancja aortalna, sztywność naczyń, sprzęganie sercowo-naczyniowe oraz ciśnienie nadmiarowe. Przeprowadzona analiza statystyczna (Tabela 13) wykazała, że przedstawiony model wyjaśnia w odniesieniu do GWI ok. 57% zmienności. Istotny statystycznie wpływ na GWI wykazywał każdy z niezależnych czynników poddany analizie. Na Rycinie 11 przedstawiono krzywe dźwigni (Laverage plots) modelu.

Tabela 12. Wyniki regresji wieloczynnikowej analizującej związek pomiędzy GWE, GCW i GWI a parametrami klinicznymi takimi jak: wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania, stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu do maksymalnej wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego, prędkość fali tętna.

	GWE		**GCW**		**GWI**	
	Slope (SE)	**P**	**Slope (SE)**	**P**	**Slope (SE)**	**P**
Wiek (lata)	0.06 (0.23)	0.23	9.2 (5.37)	0.09	9.1(4.2)	0.03
Płeć (0/1 kobiety/mężczyźni)	-0.23 (0.99)	0.82	-277.4 (106)	0.01	-193(83.5)	0.02
HR (uderzeń/min)	-0.15 (0.04)	0.001	-15.1(4.54)	0.001	-16(3.4)	0.001
EF (%)	0.13 (0.04)	0.001	12.31 (4.13)	0.004	12.4(3.3)	0.001
E/E'	-0.66 (0.12)	0.001	-34.0(13.16)	0.01	-29.9(10.4)	0.005
PWV (m/s)	-0.30 (0.14)	0.04	-29.3(15.22)	0.058	-30.4(12.0)	0.013
R^2 dla modelu	0.49		0.42		0.51	

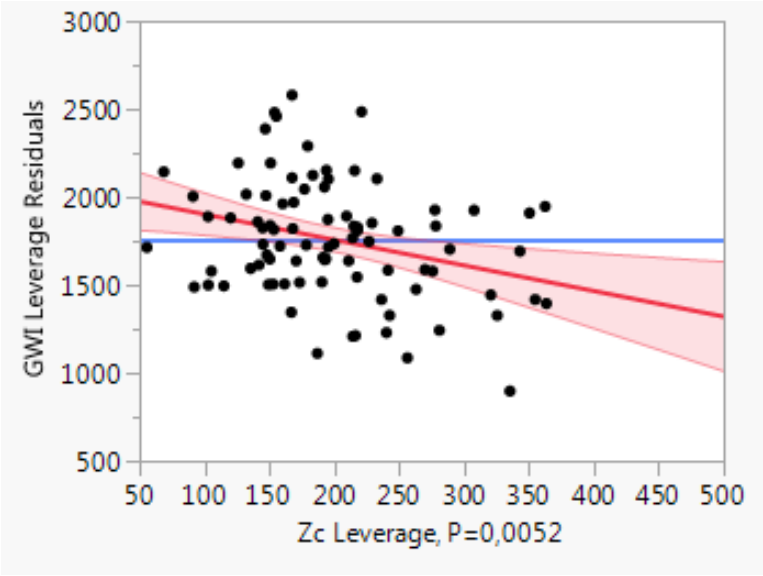
E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego, E' - maksymalna wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego, EF – frakcja wyrzucania, GCW - całkowita konstruktywna praca, GWE – całkowita wydajność pracy, GWI – wskaźnik pracy całkowitej, GWW – całkowita stracona praca, HR - częstość pracy serca, PWV – prędkość fali tętna

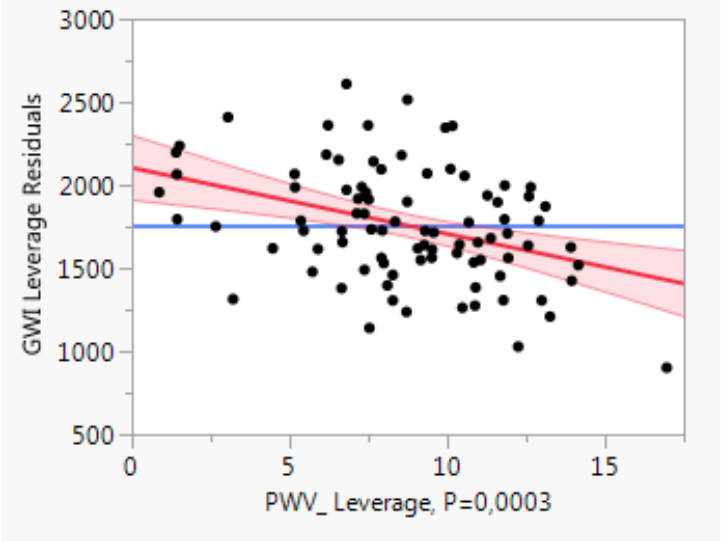
Tabela 13. Wyniki regresji wieloczynnikowej analizującej związek pomiędzy GWI w markerami obciążenia następczego (Zc, PWV, VAC oraz $Excess_{PTI}$).

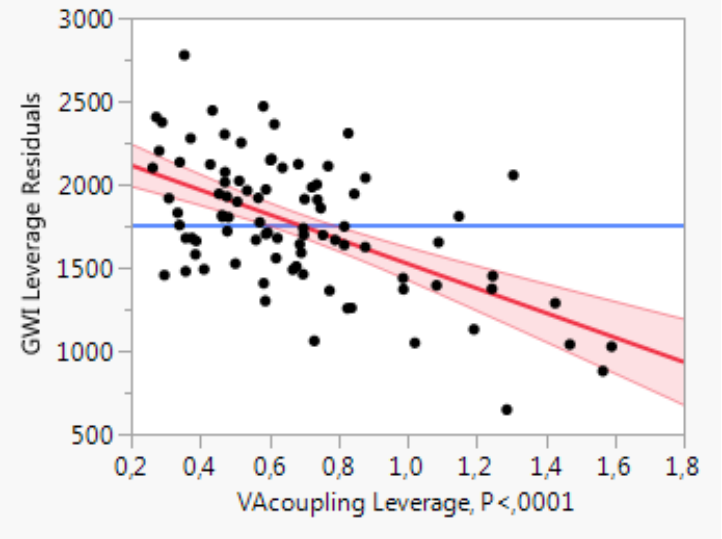
	GWI	
	Slope (SE)	**P**
Zc	-1.45 (0.51)	0.005
PWV	-39.8 (10.6)	0.001
VAC	-738.9 (112.1)	0.001
$Excess_{PTI}$	0.13 (0.02)	0.001

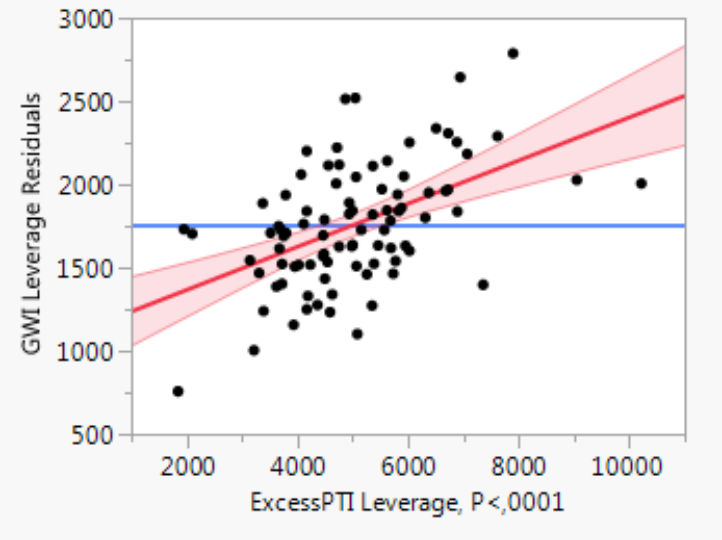
R^2 =0.57

$Excess_{pti}$ - ciśnienie nadmiarowe (pole pod krzywą), GWI – wskaźnik pracy całkowitej, PWV – prędkość fali tętna, VAC - sprzężenie komorowo-tętnicze, Zc - impedancja początkowego odcinka aorty


GWI Leverage Residuals
3000
2500
2000
1500
1000
500
50 100 150 200 250 300 350 400 450 500
Zc Leverage, P=0,0052


GWI Leverage Residuals
3000
2500
2000
1500
1000
500
0 5 10 15
PWV_ Leverage, P=0,0003


GWI Leverage Residuals
3000
2500
2000
1500
1000
500
0,2 0,4 0,6 0,8 1,0 1,2 1,4 1,6 1,8
VAcoupling Leverage, P<,0001



Rycina 11. Krzywe dźwigni (Laverage plots) modelu wieloczynnikowego GWI a Zc, PWV, VAC, $Excess_{PTI}$

5.12.3 Model 3: analiza wieloczynnikowa wpływu parametrów klinicznych (wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania lewej komory, E/E' i sztywność naczyń) oraz markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, $Excess_{PTI}$, VAC) na zmienną zależną charakteryzującą pracę lewej komory (GWI)

Do oceny wpływu poszczególnych parametrów charakteryzujących czynniki kliniczne oraz obciążenie następcze na wskaźnik GWI skonstruowano model, który poddano analizie wieloczynnikowej regresji. Jako zmiennej zależnej użyto GWI jako zmienne niezależne zostały wprowadzone do modelu: wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcje wyrzucania lewej komory, wskaźnik E/E' oraz wskaźnik sztywności tętnic (PWV). Ponadto impedancja aortalna, sztywność naczyń, sprzęganie sercowo-naczyniowe oraz ciśnienie nadmiarowe. Przeprowadzona analiza statystyczna (Tabela 14) wykazała, że przedstawiony model wyjaśnia w odniesieniu do GWI ok. 61% zmienności. Istotny statystycznie wpływ na GWI wykazywały markery obciążenia następczego.

Tabela 14. Wyniki regresji wieloczynnikowej modelu uwzględniającego wpływ czynników klinicznych *(wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania lewej komory, E/E' i sztywność naczyń) oraz* markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, VAC oraz $Excess_{PTI}$) na GWI.

	GWI	
	Slope (SE)	**P**
Zc	-1.37 (0.54)	0.01
PWV	-38.2 (10.8)	0.001
VAC	-711.4 (207.2)	0.001
$Excess_{PTI}$	0.11 (0.03)	0.001
Wiek	2.59 (4.23)	0.54
Płeć	64.0 (42.7)	0.14
E/E'	-19.7 (10.4)	0.06
EF	-384.0 (477.9)	0.42
HR	-6.2 (4.2)	0.15

R^2=0.61

E – maksymalna prędkość fali wczesnego napływu mitralnego, E' - maksymalna wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego, EF – frakcja wyrzucania, $Excess_{pti}$ - ciśnienie nadmiarowe (pole pod krzywą), GWI – wskaźnik pracy całkowitej, HR - częstość pracy serca, PWV – prędkość fali tętna, VAC - sprzężenie komorowo-tętnicze, Zc - impedancja początkowego odcinka aorty

6 Dyskusja

Badania zostały przeprowadzone w populacji chorych z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca. Pacjenci obciążeni byli licznymi czynnikami ryzyka w postaci nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nikotynizmu oraz przebytych rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. Zwraca uwagę fakt, że w znacznym odsetku przypadków stosowana farmakoterapia była w pełni zgodna z zalecanymi aktualnie standardami. Ponadto zaobserwowano, że oceniana frakcja wyrzucania lewej komory mieściła się w granicach normy. Zasadniczym stwierdzeniem wynikającym z analizy zebranych danych jest, że nowe markery pracy lewej komory u badanych chorych wykazują znaczną korelację ze wskaźnikami opisującymi obciążenie następcze LV.

Związki pomiędzy sercem a układem tętniczym są niezwykle złożone lecz zazwyczaj, dla potrzeb klinicznych, opis tych relacji jest uproszczony. Często spotykane w literaturze określenie „arterial load - AL" dotyczy sumy różnorodnych oporów, które muszą być przezwyciężone przez lewą komorę w czasie wyrzutu. AL jest zjawiskiem złożonym i wynika z interakcji pomiędzy oporem obwodowym i obciążeniem pulsacyjnym będącym następstwem wzajemnego oddziaływania fal ciśnienia wychodzących i powracających oraz sztywności proksymalnego odcinka aorty piersiowej. Aktualnie używa się szeregu markerów opisujących AL. Impedancja aortalna w odcinku proksymalnym (Zc) jest uważana za wskaźnik charakteryzujący przepływ pulsacyjny. Zc stanowi stosunek chwilowego ciśnienia tętniczego do chwilowego przepływu. Centralne (aortalne) ciśnienie pulsu stanowi zgrubny wskaźnik sztywności naczyń, a takie parametry jak czas powrotu fali odbitej, ciśnienie wzmocnienia czy ciśnienie nadmiarowe (excess pressure) są używane do opisu zjawiska fal tętna wychodzących i powracających. Szereg publikacji wskazuje na związek pomiędzy obciążeniem tętniczym a funkcją lewej komory [17, 34, 42, 51, 61, 62]. Te zależności opisywane są przy pomocy pętli ciśnienia i objętości, które pozwalają na dopasowanie czy inaczej mówiąc sprzęganie tętniczej elastancji końcowo-skurczowej (Ea) z komorową sztywnością skurczową (Ees). W codziennej praktyce klinicznej funkcję lewej komory oszacowuje się przy pomocy oznaczania frakcji wyrzucania lub określając wskaźnik podłużnego odkształcania. Jak zaobserwowano zwiększenie obciążenia tętniczego koreluje z obniżeniem GLPSS co sugeruje

pogorszenie funkcji lewej komory. Cebrowska i wsp. wykazali, że dynamiczna zmiana warunków obciążenia przez wzrost obciążenia następczego podczas ćwiczenia izometrycznego polegającego na silnym ściskaniu dłoni (*isometric handgrip exercise*, IHG) u osób z prawidłową funkcją skurczową LV prowadzi do istotnego zmniejszenia wydolności mięśnia sercowego oszacowanej na podstawie EF i GLPSS co może sugerować przemijające upośledzenie funkcji skurczowej LV [50]. Taki wniosek może być jednak mylący gdyż upośledzenie odkształcenia może być wynikiem wzrostu obciążenia następczego a nie upośledzonej kurczliwości LV. Nowa nieinwazyjna metoda oceny pracy lewej komory przy pomocy pętli ciśnienia-odkształcania pozwala z kolei dodatkowo scharakteryzować funkcję serca i przyjrzeć się lepiej zależnościom pomiędzy obciążeniem następczym a działaniem LV. Obszar pod krzywą pętli ciśnienia-odkształcania koreluje ze zużyciem tlenu i mechaniczną sprawnością lewej komory, tak więc oszacowanie pracy pozwala lepiej zrozumieć relację pomiędzy obciążeniem tętniczym a wydatkiem energetycznym miokardium. W ostatnich badaniach Chan i wsp. użyli tego podejścia do oszacowania pracy LV u chorych z nadciśnieniem i pacjentów cierpiących z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej [51]. Jak zaobserwowano zarówno frakcja wyrzucania LV jak i odkształcanie były w porównaniu do parametrów uzyskanych w grupie kontrolnej niezmienione. Jednakże, GWI w grupie z nadciśnieniem było istotnie wyższe co może świadczyć, że istnieją mechanizmy kompensacyjne, które pozwalają zwiększyć pracę lewej komory w odpowiedzi na zwiększone obciążenie tętnicze. Całkowita wydajność pracy mięśnia sercowego (GWE) była w grupie chorych na nadciśnienie utrzymana w granicach normy dzięki proporcjonalnemu wzrostowi GCW i GCWW. Zarówno GWI jak i GWE były znacznie zmniejszone u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową. Nowe dane z badania EACVI Norre wykazały istnienie korelacji pomiędzy wskaźnikami nieinwazyjnej oceny pracy serca a tradycyjnymi markerami oceny echokardiograficznej funkcji skurczowej i odkształcania a także skurczowej wartości ciśnienia tętniczego [63]. Podobny charakter zależności obserwowałem w mojej pracy. W grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową i nieupośledzoną frakcją wyrzucania GWI korelował istotnie i dodatnio z ciśnieniem tętniczym skurczowym i frakcją wyrzucania, a istotnie i ujemnie ze wskaźnikiem podłużnego odkształcania. Podobny charakter zależności dotyczył pozostałych markerów pracy LV. Wskazuje to, że istotne interakcje wskaźników pracy i hemodynamiki pozostają zachowane w różnorodnych

populacjach. Można domniemywać, że dzieje się tak pod warunkiem, że łączy je przynajmniej podobieństwo pod względem niektórych ze zmiennych hemodynamicznych np. prawidłowa frakcja wyrzucania lewej komory. Analizując uzyskane wyniki badań należy stwierdzić, że badani chorzy stanowili typową reprezentację osób z potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca. Większość badanych miała liczne schorzenia współistniejące, będące jednocześnie czynnikami ryzyka ChNS, takie jak nadciśnienie, cukrzyca i nikotynizm. Jednocześnie połowa populacji przebyła zawał lub rewaskularyzację w okresie stabilnej choroby. Należy zauważyć, że średnie stężenie cholesterolu w badanej populacji było wyraźnie obniżone na skutek stosowanej farmakoterapii. Wreszcie zwraca uwagę bardzo duży odsetek osób leczonych zgodnie z aktualnymi standardami farmakoterapii, co skutkuje m.in. prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (średnie wartości dla populacji badanej) oraz prawidłową wartością frakcji wyrzucania lewej komory.

Pod wieloma innymi względami należy również określić badaną populację jako nieodbiegającą od typowej pod względem np. obserwowanych różnic hemodynamicznych między kobietami a mężczyznami. Jak wiadomo, powikłania sercowo-naczyniowe przebiegają nieco odmiennie w populacji mężczyzn i kobiet. Choroba niedokrwienna serca występuje wcześniej u mężczyzn lecz stanowi główną przyczynę zgonów wśród kobiet. Kobiety w okresie post-menopauzalnym są częściej narażone na wystąpienie dysfunkcji lewej komory i zgon niż mężczyźni w tym samym wieku [35, 36, 64, 65].

Podwyższone ciśnienie na tętnicy ramiennej stanowi czynnik ryzyka zarówno dla mężczyzn jak i kobiet. Również ciśnienia centralne (aortalne) i wskaźniki pulsacyjności przepływu odgrywają istotną rolę w zwiększonym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych. Coraz więcej doniesień naukowych wskazuje na potrzebę identyfikacji „fenotypów ciśnienia" przy pomocy charakterystyki polegającej na określeniu ciśnień obwodowych i centralnych oraz sposobu transmisji ciśnienia do tętnic obwodowych. Szereg wskaźników jak amplifikacja ciśnienia pulsu, pulsacyjne ciśnienie cząstkowe, ciśnienie wzmocnienia, czas powrotu fali odbitej czy wreszcie ciśnienie nadmiarowe i zbiornika są szczegółowo analizowane.

Omawiając różnice we wskaźnikach hemodynamicznych pomiędzy mężczyznami i kobietami dla potrzeb „fenotypowania" populacji badanej należy

zauważyć, że nie wszystkie różnice międzypłciowe są identyczne w każdej z badanych kohort tzn. różnice w grupie osób zdrowych nie muszą całkowicie przypominać tych spotykanych w grupie z nadciśnieniem tętniczym. Niektóre jednak z nich mają zastanawiająco stały charakter. Zazwyczaj uważa się, że mężczyźni mają wyższe ciśnienie skurczowe. Nie zaobserwowałem tego w moich badaniach, choć należy podkreślić, że średnie wartości ciśnienia skurczowego obwodowego były w obu populacjach w granicach normy, przy czym średnie ciśnienie tętnicze było istotnie wyższe u kobiet. W wielu doniesieniach podkreśla się, że o ile w młodszych grupach wiekowych ciśnienie pulsu (zgrubny marker sztywności naczyń) jest mniejsze u kobiet w porównaniu z mężczyznami to od szóstej dekady życia pulsacyjna komponenta ciśnienia tętniczego jest bardziej wyrażona u kobiet [64, 66].

Podobne zjawisko zaobserwowano w niniejszej rozprawie. Co więcej wiele doniesień wskazuje, że podwyższone wskaźniki pulsacyjności przepływu oraz wyższe parametry hemodynamiczne ciśnienia centralnego charakteryzują populację kobiet w okresie post-menopauzalnym co ma związek ze zmniejszeniem korzystnego działania hormonów jajnikowych na profil lipidowy i przyspieszenie procesu sztywnienia naczyń [64, 65, 67]. Tego rodzaju obserwację poczyniono również w obecnej pracy. Badana grupa kobiet miała istotnie wyższe skurczowe ciśnienie centralne oraz większe ciśnienie wzmocnienia. Jak wspomniano powyżej powszechnie przyjętym, najlepszym wskaźnikiem określającym stopień pulsacyjności przepływu jest stosunek chwilowego przepływu do chwilowego ciśnienia w początkowym odcinku aorty – Zc. W ocenianej populacji Zc był wyraźnie i istotnie wyższy u kobiet. Również ocena ciśnień zbiornika (reservoir pressure) i ciśnienia nadmiarowego (excess pressure) wskazuje na istnienie różnic w badanych populacjach. Dotychczas relatywnie niewiele badań dotyczyło różnic między-płciowych w tym zakresie. Heffernan i wsp. wykazali, że u młodych kobiet ciśnienie zbiornika jest niższe w porównaniu do mężczyzn, różnice te występują przy zmianie pozycji ramienia powyżej i poniżej serca [68]. Guzik i wsp. wykazali niedawno, że w populacji 435 zdrowych osób, zarówno ciśnienie zbiornika jak i ciśnienie nadmiarowe jest istotnie wyższe u kobiet, zwłaszcza po okresie menopauzy [63]. Podobne różnice w tym markerze charakteryzuje badaną przeze mnie populację. Należy dodać, że średnia wieku kobiet wynosiła 63 lata i można przyjąć, że większość z nich była w okresie pomenopauzalnym, choć należy też zauważyć, że nie zbierano szczegółowego wywiadu odnośnie miesiączkowania czy zaburzeń

cyklu. W badaniu prowadzonym przez Coutinho i wsp. 461 osób bez niewydolności serca, średnia wieku 67 lat, zaobserwowano, że elastancja tętnicza (Ea) byłą istotnie wyższa u kobiet, podobnie jak końcowo-skurczowa elastancja komorowa (Ees). Natomiast sprzęganie komorowo-tętnicze nie różniło się między płciami [69]. W badanej populacji własnej zarówno Ea jak i Ees były istotnie wyższe u kobiet, co więcej sprzęganie komorowo-tętnicze miało istotnie mniejszą wartość niż u mężczyzn. Podobnie jak w przypadku opisanym przez Coutinho frakcja wyrzucania lewej komory była istotnie wyższa u kobiet. Również wskaźnik globalnego, podłużnego odkształcania podobnie do doniesień dotyczących osób zdrowych był lepszy (bardziej ujemne wartości) u kobiet.

W odniesieniu do wskaźników pracy lewej komory badania przeprowadzone w różnych populacjach zdrowych osobników pozwoliły na uzyskanie następujących wyników. Galli i wsp. oceniając populację o średniej wieku 37 lat zaobserwowali, że wskaźniki GWI i GCW są istotnie wyższe u kobiet podczas gdy GWW i GWE nie różnią się między obu populacjami [70]. Podobne wyniki uzyskano w badanej przeze mnie grupie. Z kolei w badaniu EACVI NORRE obejmującym zdrowe osoby w średnim wieku 45 lat, wskaźnik GWW był istotnie wyższy u mężczyzn a GWE istotnie wyższy u kobiet. W zakresie pozostałych wskaźników nie stwierdzano różnic między obiema płciami [63]. Wydaje się, że różnice w zakresie wymienionych markerów pracy lewej komory będą się różnić pomiędzy kobietami a mężczyznami i że zakres ten będzie zmienny w zależności od ocenianej populacji, wieku, współistnienia chorób, a także co zostanie przedstawione w dalszej części dyskusji w zależności od warunków obciążenia LV.

Wiele publikacji, wskazuje na interrelacje jakie zachodzą między wskaźnikami hemodynamicznymi. Część z nich wynika z zależności fizjologicznych, z kolei część z nich wynika również z zależności matematycznych. Mówiąc inaczej, niektóre pochodne są powiązane w znacznym stopniu z elementami innego, pierwotnego pomiaru. Przykładem może być ciśnienie nadmiarowe, które w sporym stopniu obejmuje też ciśnienie wzmocnienia. Wyjaśnia to dlaczego AP i $Excess_{PTI}$ w analizowanej przeze mnie pracy wykazują korelację na poziomie ok. 90%. Dlatego w badaniach własnych przedstawiono stopień korelacji pomiędzy poszczególnymi markerami hemodynamicznymi obrazującymi m.in. obciążenie następcze. Jest to istotna

informacja dla potrzeb konstruowania modeli regresji wieloczynnikowych, w których nie powinno się z reguły umieszczać łącznie czynników wykazujących znaczną interkorelację (multicollinerity).

Jak zaobserwowano impedancja aortalna w odcinku proksymalnym koreluje silnie i dodatnio z ciśnieniem wzmocnienia, ciśnieniem pulsu i ciśnieniem nadmiarowym. Jest to współzależność ważna i wytłumaczalna zwiększonym obciążeniem tętniczym u chorych z chorobą niedokrwienną serca, często współistniejąca z nadciśnieniem i cukrzycą, a także ze starszym wiekiem badanej populacji. Dotychczas opublikowano niewiele badań dotyczących korelacji między poszczególnymi wskaźnikami pracy LV, a parametrami hemodynamicznymi i echokardiograficznymi. We wspomnianym powyżej badaniu EACVI NORRE dotyczący 226 zdrowych osób wskaźnik GWI korelował istotnie i dodatnio z ciśnieniem skurczowym, frakcją wyrzucania lewej komory, wskaźnikiem sprzęgania komoro-tętniczego, a istotnie i ujemnie ze wskaźnikiem podłużnego odkształcania. Wyniki te są podobne do tych, które zostały zaobserwowane w aktualnej pracy. Co więcej w swojej rozprawie zaobserwowałem, że GWI koreluje również dodatnio i istotnie z ciśnieniem wzmocnienia i ciśnieniem nadmiarowym. Ważną obserwacją jest to, że marker ten a także GCW i GWE korelują istotnie i ujemnie z częstością pracy serca. Pamiętając, że korelacja nie rozstrzyga o związku przyczynowym należy hipotetycznie przyjąć, że znaczna częstość pracy serca jest zjawiskiem niekorzystnym z punktu wykonywanej przez LV pracy, zwłaszcza gdy nakłada się ona na współistniejącą strukturalną chorobę serca.

Sztywność naczyń (*arteriosclerosis*) jest procesem w znacznym stopniu fizjologicznym, obserwowanym w miarę starzenia się populacji [71]. Jest to zjawisko dotyczące dużych tętnic m.in. aorty i w odróżnieniu od miażdżycy nie ma charakteru ogniskowego lecz dotyczy całej tętnicy. Warto zauważyć, że procesowi sztywnienia naczyń nie zawsze towarzyszą adekwatne zmiany miażdżycowe ponieważ przyczyną zwiększonej sztywności są m.in. zachodzące wraz z wiekiem zmiany strukturalne tętnic (zmniejszenie ilości włókien elastyny na rzecz włókien kolagenowych oraz zwapnienia)[72, 73]. Badania sztywnienia naczyń są utrudnione przez to, że procesowi starzenia towarzyszą inne zjawiska, takie jak zwiększona częstość występowania choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego, a wynik

pomiaru sztywności naczyń zależy nie tylko od ich zmian strukturalnych, ale również od ciśnienia rozprężającego tętnicę. W badaniach naukowych zastosowanie znajdują różne wskaźniki sztywności, takie jak sztywność lokalna, odcinkowa czy ogólna a to ze względu na fakt, że zwiększenie sztywności nie musi być rozłożone równomiernie. Poszczególne wskaźniki sztywności mogą mieć różny wpływ na przyszłe powikłania sercowo-naczyniowe. Wielu badaczy wykazało, że sztywność odcinkowa oceniana za pomocą prędkości rozchodzenia się fali tętna między tętnicą szyjną i udową (cfPWV) ma wartość prognostyczną w występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności z przyczyn ogólnych [23, 32, 74, 75]. Yusik Myung i wsp. zaobserwowali u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową masą LV korelację między wzrostem prędkości fali tętna mierzonej na tętnicy szyjnej (sztywność lokalna) a dysfunkcją rozkurczową LV niezależnie od wieku i wskaźnika objętości LP [76]. Spostrzeżenia te są zgodne z obserwacjami Jaroch i wsp. [77] Wcześniejsze badania nad pacjentami z nadciśnieniem prowadzone przez Roman i wsp. wskazywały na związek między sztywnością tętnic szyjnych a zmianami strukturalnymi i przebudową koncentryczną LV [78] Mitchell i wsp. zaobserwowali związek zwiększonej cfPWV oraz Zc z rozwojem niewydolności serca [27, 28].

Konsekwencją arteriosklerozy jest zwiększone obciążenie serca pracą na skutek zmniejszonej podatności naczyń. Zwiększona sztywność aorty nie pozwala na akumulację energii w jej ścianie, zmienia więc warunki hemodynamiczne, zwiększa ciśnienie pulsu i wzmocnienia i przyśpiesza powrót fali tętna z obwodu co zwiększa obciążenie lewej komory pracą.

W badaniach własnych wykazano istnienie istotnej i ujemnej korelacji pomiędzy odcinkowym (aortalno-udowym) wskaźnikiem sztywności tętnic a GCW, GWI oraz GWE. Zakładając wyżej wspomniany brak związku przyczynowego w badaniach korelacyjnych należy zauważyć, iż potwierdzenie, że zwiększona sztywność naczyń może wpływać niekorzystnie na pracę lewej komory jest w praktyce trudne do udowodnienia doświadczalnego. Wniosek taki wynika z dotychczasowych doświadczeń dotyczących modyfikacji sztywności tętnic w sensie ścisłym. Znaczy to, że w wyniku ingerencji badaczy doszło do zmiany struktury ściany naczyniowej a nie zmiany wyniku pomiaru sztywności. Jako przykład można podać chorych

u których w wyniku efektywnej terapii doszło do zmniejszenia PWV czyli prędkości rozchodzenia się fal tętna, ponieważ jest to pomiar zależny w sporym stopniu od wartości aktualnego ciśnienia tętniczego w momencie wykonywania pomiaru. Tak więc zmiana szybkości rozchodzenia się fali tętna (zmniejszenie PWV) nie świadczy o strukturalnych zmianach ściany naczynia. Tym niemniej, sztywność naczyń jest jednym z najważniejszych czynników obciążenia tętniczego.

Zależność pracy lewej komory od sztywności naczyń była dotychczas w niewielkim stopniu analizowana. Morbach i wsp. w badaniu kohortowym STAAB badali populację składającą się z 4965 uczestników w wieku 30-79. Celem badania było ustalenie wartości referencyjnych nowych wskaźników pracy LV: GCW, GWW, GWI i GWE, w szerokim przedziale wiekowym oraz ocena ich związku ze standardowymi parametrami echokardiograficznymi. Badacze zaobserwowali, że wskaźniki pracy mięśnia sercowego są stabilne do 45 roku życia, a następnie dochodzi do zmniejszenia GCW, GWE i GWI szczególnie u kobiet. Niezależnie od procesu starzenia się, mogą być za to odpowiedzialne zmiany hormonalne związane z menopauzą z następczymi zmianami sztywności naczyń i ciśnienia tętniczego [79].

W aktualnej rozprawie przeprowadzono analizę wieloczynnikową, w której PWV był zmienną niezależną obok wieku, płci, frakcji wyrzucania lewej komory oraz ciśnienia wypełniania LV. Jak wykazano, sztywność wpływała istotnie i negatywnie na GWE oraz GWI. Ponadto w obu przypadkach zmienność była w znacznym stopniu objaśniana przez analizowane czynniki. Ten sam model regresji wieloczynnikowej może być analizowany przy pozostawieniu jako zmiennej niezależnej stałej wartości sztywności naczyń. W tym przypadku należy zauważyć, że relacje pomiędzy GWE, GCW i GWI a frakcją wyrzucania lewej komory lub E/e' lub częstością rytmu serca pozostawały istotne i niezależne od PWV. Wartości markerów pracy serca zmniejszały się wraz ze zwiększeniem częstości pracy serca, zwiększeniem wartości E/e, czy spadkiem frakcji wyrzucania.

Jak już wspomniano badana populacja charakteryzowała się znacznym konglomeratem czynników ryzyka wpływających m.in. na sztywność naczyń. Należy domniemywać, że „poprawa sztywności" mogłaby poprawić pracę lewej komory oraz zmniejszyć wymagania tlenowe. Taki efekt byłby pożądany w populacji chorych z chorobą niedokrwienną serca. Aktualnie nie jest wiadomym czy tego rodzaju

interwencje poprawiłyby wskaźniki pracy serca. Obciążenie tętnicze odgrywa bardzo ważną rolę w modyfikowaniu funkcji lewej komory. Dlatego w kolejnym analizowanym modelu obok sztywności naczyń jako niezależnych składowych modelu użyto impedancji aortalnej (Zc), wskaźnika sprzęgania tętniczo-komorowego oraz ciśnienia nadmiarowego ($Excess_{PTI}$). Jak zaobserwowano każdy z tych czynników wpływał istotnie i niezależnie na GWI. Zmniejszenie impedancji, sztywności naczyniowej i sprzęgania (w kierunku zbliżonym do jedności) zwiększało GWI. Podobny efekt zwiększenia GWI zostałby odnotowany w przypadku wzrostu wartości ciśnienia nadmiarowego. Z kolei ocena trzeciego modelu, w którym obok zmiennych rozważanych w regresji wieloczynnikowej z użyciem PWV (wiek, płeć, E/e', EF, HR) oraz wskaźników obciążenia tętniczego (Zc, PWV, VAC, $Excess_{PTI}$) wykazała, że tylko te ostatnie wpływają istotnie na GWI. Przeprowadzona analiza jasno wykazuje, że różnorodne markery obciążenia następczego, czy szerzej mówiąc obciążenia tętniczego wpływają na wskaźniki pracy lewej komory uzyskane w wyniku analizy pętli ciśnienia-odkształcania. Jak wspomniano, ze względu na brak jednego wykładnika opisującego obciążenie tętnicze, zjawisko to jest charakteryzowane przez szereg, często wzajemnie powiązanych markerów. Z jednej strony stwarza to możliwości wielostronnego spojrzenia na opisywane zależności, z drugiej strony warunkuje trudności interpretacyjne uzyskanych wyników. Trzeba też podkreślić, że ze względu na złożoność omawianych zjawisk, istnieją obiektywne trudności w analizie opisywanych w literaturze związków pomiędzy obciążeniem tętniczym a pracą LV. Obserwuje się to zwłaszcza w przypadkach gdy autorzy doniesień podają tylko wybiórcze, pojedyncze wskaźniki np. Zc czy PWV lub wartości oporu obwodowego jako „arterial load" a uzyskane wyniki interpretuje się jednoznacznie. Należy jednak zauważyć, że złożoność problemu nie może uniemożliwić jakichkolwiek interpretacji. Wydaje się, że na miejscu jest też uwaga, że „wszystkie modele są złe, choć niektóre są przydatne". Wydaje się, że w niniejszej rozprawie przeprowadzono szerokie i wielostronne fenotypowanie hemodynamiczne badanej populacji. Wykazano istnienie prostych dwuczynnikowych korelacji pomiędzy parametrami AL, obciążenia następczego oraz markerami pracy lewej komory. Ponadto w modelach wieloczynnikowych zweryfikowano, że obciążenie następcze stanowi istotny niezależny czynnik wpływający na wskaźniki pracy lewej komory. Wydaje się, że jest to istotna informacja, która pokazuje, że opisywaniu markerów pracy lewej

komory musi towarzyszyć choćby skrótowa notatka na temat warunków hemodynamicznych panujących w momencie wykonania oznaczenia. W odmiennym przypadku jest niezwykle trudno porównywać wyniki publikowanych doniesień.

Reasumując, należy stwierdzić, że w grupie badanych chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca markery pracy lewej komory uzyskane przy pomocy technik nieinwazyjnych pozostają w bliskiej relacji z różnymi wskaźnikami charakteryzującymi obciążenie tętnicze w tym obciążenie następcze.

7 Podsumowanie wyników

1. Przeprowadzona analiza wykazała, że badana grupa pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca była leczona według obowiązujących standardów co przekładało się między innymi na prawidłowe średnie wartości ciśnienia tętniczego i niskie stężenie cholesterolu we krwi.

2. W zakresie parametrów centralnej hemodynamiki zwracają uwagę różnice międzypłciowe. Istotnie większe wartości ciśnienia tętna, ciśnienia wzmocnienia oraz ciśnienia rezerwuarowego i nadmiarowego zaobserwowano w populacji kobiet. Podobne spostrzeżenia dotyczą impedancji aortalnej.

3. Funkcja lewej komory w zakresie sprzęgania z układem tętniczym nie była zaburzona, przy czym obie składowe Ea i Ees były znamiennie wyższe u kobiet. Podobne obserwacje dotyczyły frakcji wyrzucania LV jak i globalnego wskaźnika odkształcania LV, których wartości mieściły się w granicach normy, z zastrzeżeniem, że wartości w grupie kobiet były istotnie wyższe niż te odnotowane u mężczyzn.

4. Wartości nowych, nieinwazyjnych wskaźników pracy LV pozostawały w granicach normy. Zaobserwowano, że GWI jak i GCW były istotnie większe u kobiet w porównaniu do wartości odnotowanych u mężczyzn.

5. Przeprowadzona analiza wykazała występowanie wielu dwuczynnikowych korelacji pomiędzy parametrami hemodynamicznymi oraz wskaźnikami funkcji i pracy LV.

6. W przeprowadzonych analizach wieloczynnikowych dotyczących wpływu takich parametrów klinicznych jak: wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania, stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu do maksymalnej wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego i sztywność naczyń na markery pracy LV, zaobserwowano, że istotny wpływ na oceniane zmienne zależne miała: częstość pracy serca, frakcja wyrzucania LV i sztywność naczyń.

7. Szersza wieloczynnikowa analiza dotycząca wpływu markerów obciążenia następczego (Zc, PWV, VAC, $Excess_{PTI}$) na wskaźniki pracy LV wykazała, że każdy z rozpatrywanych czynników wpływa na GWI.

8. W analizie wieloczynnikowej łączącej niezależne czynniki kliniczne z markerami obciążenia następczego wykazano, że to te ostatnie mają istotny wpływ na wskaźniki pracy LV.

8 Wnioski

1. Przeprowadzona szeroka analiza w oparciu o szczegółowe fenotypowanie hemodynamiczne badanej populacji wykazała, że obciążenie następcze stanowi istotny czynnik wpływający na markery pracy LV.

2. Markery pracy LV powinny być opisywane w kontekście warunków hemodynamicznych panujących w momencie wykonywania oznaczenia.

3. Pojedyncze markery obciążenia następczego nie powinny być traktowane jako parametry odzwierciedlające kompleksowo obciążenie tętnicze, gdyż każdy z nich opisuje tylko fragment obrazu hemodynamicznego.

9 Streszczenie

Wstęp

Oszacowanie funkcji lewej komory (*left ventricle*, LV) stanowi często podstawowy cel badań wykonywanych dla potrzeb naukowych, a także stosowany w codziennej rutynowej pracy klinicznej. Najczęściej w tym celu dokonuje się oznaczenia frakcji wyrzucania lewej komory, lecz pomiar ten ma cały szereg obwarunkowań, które wpływają w sposób niezwykle istotny zarówno na wynik jak i jego interpretację. W ostatnich latach pojawiła się nowa komplementarna metoda oceny funkcji lewej komory – oznaczenie stopnia i tempa odkształcania LV (*myocardial strain analysis*). Obrazowanie odkształcenia mięśnia sercowego metodą echokardiografii dwuwymiarowej ze śledzeniem markerów akustycznych (*speckle tracking echocardiography*, STE) znalazło zastosowanie w praktyce klinicznej do wykrywania subklinicznej dysfunkcji LV z zachowaną frakcją wyrzucania. Głównym ograniczeniem tej metody jest zależność od warunków obciążenia (*left ventricular load*), które mogą istotnie wpływać na dokładność oceny rzeczywistej kurczliwości mięśnia sercowego. Ponieważ żadna z tych metod nie pozwalała w sposób wystarczający ocenić wszystkich aspektów funkcji serca, niedawno wprowadzono do użytku klinicznego nieinwazyjną ocenę pracy lewej komory opierającą się na analizie pętli ciśnienia-odkształcania lewej komory. Parametry uzyskane w wyniku takiej analizy mają być mniej zależne od wpływu aktualnego obciążenia lewej komory. Jednym z czynników wpływających na wielkość obciążenia lewej komory jest tzw. obciążenie następcze (afterload). Jego rola w determinowaniu wyników pomiaru frakcji wyrzucania, odkształcania czy pracy lewej komory jest nie do końca precyzyjnie określona.

Cel pracy

Ponieważ obciążenie następcze determinuje w znacznym stopniu funkcję lewej komory, zwłaszcza w populacjach osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, postanowiono przeanalizować w grupie pacjentów z potwierdzoną

chorobą niedokrwienną serca, współzależności pomiędzy wskaźnikami pracy LV a parametrami charakteryzującymi obciążenie następcze.

Materiał i Metody

W badaniu wzięło udział 89 pacjentów (61 mężczyzn i 28 kobiet, mediana wieku 63 lata) z rozpoznaną uprzednio chorobą niedokrwienną serca z objawami stabilnej dusznicy bolesnej. Przy pomocy standardowego badania echokardiograficznego oraz metody echokardiograficznego śledzenia markerów akustycznych, analizy pętli ciśnienia-objętości (*pressure-volume loop*) oraz ciśnienia-odkształcenia (*pressure-strain loop*) i tonometrii aplanacyjnej oznaczono markery pracy LV oraz wskaźniki centralnej hemodynamiki.

Wyniki

Przeprowadzona analiza wykazała, że badana grupa pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca była leczona według obowiązujących standardów co przekładało się między innymi na prawidłowe średnie wartości ciśnienia tętniczego i niskie stężenie cholesterolu we krwi. W zakresie parametrów centralnej hemodynamiki zwracają uwagę różnice międzypłciowe. Istotnie większe wartości ciśnienia tętna, ciśnienia wzmocnienia oraz ciśnienia rezerwuarowego i nadmiarowego zaobserwowano w populacji kobiet. Podobne spostrzeżenia dotyczą impedancji aortalnej. Funkcja lewej komory w zakresie sprzęgania z układem tętniczym nie była zaburzona, przy czym obie składowe: efektywna elastancja tętnicza (*effective arterial elastance*, Ea) i elastancja końcowo-skurczowa (*end-systolic elastance*, Ees) były znamiennie wyższe u kobiet. Podobne obserwacje dotyczyły frakcji wyrzucania LV jak i globalnego wskaźnika odkształcania LV, których wartości mieściły się w granicach normy, z zastrzeżeniem, że wartości w grupie kobiet były istotnie wyższe niż te odnotowane u mężczyzn. Wartości nowych, nieinwazyjnych wskaźników pracy LV pozostawały w granicach normy. Zaobserwowano, że wskaźnik pracy całkowitej (*global work index*, GWI) jak i całkowita konstruktywna (użyteczna) praca (*global*

constructive work, GCW) były istotnie większe u kobiet w porównaniu do wartości odnotowanych u mężczyzn. Przeprowadzona analiza wykazała występowanie wielu dwuczynnikowych korelacji pomiędzy parametrami hemodynamicznymi oraz wskaźnikami funkcji i pracy LV. W przeprowadzonych analizach wieloczynnikowych dotyczących wpływu takich parametrów klinicznych jak: wiek, płeć, częstość pracy serca, frakcja wyrzucania, stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu do maksymalnej wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego i sztywność naczyń na markery pracy LV, zaobserwowano, że istotny wpływ na oceniane zmienne zależne miała: częstość pracy serca, frakcja wyrzucania LV i sztywność naczyń. Szersza wieloczynnikowa analiza dotycząca wpływu markerów obciążenia następczego: impedancji początkowego odcinka aorty (*characteristic impedance of the proximal aorta*, Zc), prędkości fali tętna (*pulse wave velocity*, PWV), sprzężenia komorowo-tętniczego (*ventricular-arterial coupling*, VAC) oraz całki czasu i ciśnienia nadmiarowego (*excess pressure time integral*, $Excess_{PTI}$) na wskaźniki pracy LV wykazała, że każdy z rozpatrywanych czynników wpływa na GWI. W analizie wieloczynnikowej łączącej niezależne czynniki kliniczne z markerami obciążenia następczego wykazano, że to te ostatnie mają istotny wpływ na wskaźniki pracy LV.

Wnioski

1. Przeprowadzona szeroka analiza w oparciu o szczegółowe fenotypowanie hemodynamiczne badanej populacji wykazała, że obciążenie następcze stanowi istotny czynnik wpływający na markery pracy LV.
2. Markery pracy LV powinny być opisywane w kontekście warunków hemodynamicznych panujących w momencie wykonywania oznaczenia.
3. Pojedyncze markery obciążenia następczego nie powinny być traktowane jako parametry odzwierciedlające kompleksowo obciążenie tętnicze, gdyż każdy z nich opisuje tylko fragment obrazu hemodynamicznego.

10 Abstract

Introduction

Evaluation of left ventricular (LV) function is often the main goal of assessment performed for scientific purposes and also used in routine clinical practice. Primarily, the left ventricular ejection fraction is determined for this purpose, but there are a number of factors that have significant impact on both the result of the measurement and its interpretation. In recent years, a new complementary method of assessing the function of the left ventricle has appeared - myocardial strain analysis. Strain analysis by speckle-tracking echocardiography (STE) has been used in clinical practice due to its ability to detect subclinical dysfunction in a variety of cardiac pathologies, including a condition of preserved left ventricle ejection fraction (LVEF)**.** A major limitation of this method is the dependence on left ventricular load conditions, which can lead to misinterpretation of the actual myocardial contractility. Because none of these methods adequately evaluate all aspects of cardiac function, a non-invasive assessment of left ventricular function based on left ventricular pressure-strain loop analysis has recently been introduced into clinical use. Parameters obtained from this analysis seem to be less dependent on the influence of the current left ventricular load. One of the factors influencing left ventricle load is afterload. Its role in determining the results of the measurement of the ejection fraction, strain or the work of the left ventricle is not fully defined.

AIM

Since afterload largely determines the function of the left ventricle, especially in the populations of people with cardiovascular diseases, it was decided to analyze the correlation between LV work indices and parameters characterizing afterload in a group of patients with confirmed ischemic heart disease.

Material and Methods

Eighty-nine adult subjects (61 men and 28 women, median age 63 years) with previously diagnosed ischemic heart disease with symptoms of stable angina were recruited to the study. Indices of myocardial work and indicators of central hemodynamics were determined with the use of standard echocardiographic examination, speckle tracking echocardiography, applanation tonometry, pressure-volume loop and pressure-strain loop analysis.

Results

The conducted analysis showed that the studied group of patients diagnosed with ischemic heart disease was treated according to the current treatment guidelines, which resulted, among other things, in the correct mean blood pressure values and low cholesterol levels. Notable gender differences in the parameters of central hemodynamics are noteworthy. Significantly higher values of pulse pressure, augmentation pressure, reservoir pressure and excess pressure were observed in the female population. Similar observations apply to aortic impedance. Left ventricular function in terms of coupling with the arterial system was not disturbed, but must be noted that both Ea and Ees components were significantly higher in women. Similar observations were made of the LVEF and the global longitudinal strain, the values of which were within the normal range, with the proviso that the values in the group of women were significantly higher than those recorded in men. The values of new, non-invasive LV work indices remained within normal limits. It was observed that both GWI and GCW were significantly greater in women compared to the values recorded for men. The conducted analysis showed the presence of many two-variables correlations between the hemodynamic parameters and the indices of the function and work of the LV. In the multivariate analysis of the influence of such clinical parameters as age, gender, heart rate, ejection fraction, ratio of the peak velocity of early mitral flow (E wave) to early diastolic mitral annular tissue velocity (E') and vascular stiffness on the LV work indices, it was observed that heart rate, LVEF and vascular stiffness had a significant influence on the estimated dependent variables. A wider multivariate analysis of the impact of afterload markers:

characteristic impedance of the proximal aorta (Zc), pulse wave velocity (PWV), ventricular-arterial coupling (VAC), excess pressure time integral ($Excess_{PTI}$) on the LV work indices showed that each of the considered factors influences GWI. In a multivariate analysis combining independent clinical factors with markers of afterload, it was shown that the latter have a significant impact on the LV work indices.

Conclusions

1. The extensive analysis based on detailed hemodynamic phenotyping of the studied population showed that afterload is an essential factor influencing the LV work indices.
2. LV work markers should be described in the context of the hemodynamic conditions at the time of the measurement.
3. Single markers of afterload should not be treated as parameters comprehensively reflecting arterial load, as each of them describes only a part of the hemodynamic picture.

11 Piśmiennictwo

1. Knaapen, P., et al., *Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach.* Circulation, 2007. **115**(7): p. 918-27.

2. Bing, R.J., et al., *The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption, and efficiency of the left ventricle in man.* American Heart Journal, 1949. **38**(1): p. 1-24.

3. Ventura-Clapier, R., A. Garnier, and V. Veksler, *Energy metabolism in heart failure.* The Journal of Physiology, 2004. **555**(1): p. 1-13.

4. ter Keurs, H., *The interaction of Ca^2 with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **302**: p. H38 –H50.

5. Daniels, M., et al., *Velocity of sarcomere shortening in rat cardiac muscle: relationship to force, sarcomere length, calcium and time.* The Journal of Physiology, 1984. **355**(1): p. 367-381.

6. Michael, H. Shuman, and E, *Inherent Force-Dependent Properties of β -Cardiac Myosin Contribute to the Force-Velocity Relationship of Cardiac Muscle.* Biophysical Journal, 2014. **107**(12): p. L41-L44.

7. Eisner, D.A., et al., *Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart.* Circulation Research, 2017. **121**(2): p. 181-195.

8. Muir, W.W. and R.L. Hamlin, *Myocardial Contractility: Historical and Contemporary Considerations.* Frontiers in Physiology, 2020. **11**.

9. JM, N., *Toward Consistent definitions for preload and afterload.* Advances in Physiology Education 2001. **25**: p. 53-61.

10. Valentinuzzi, M. and A. Kohen, *Laplace's Law: What It Is About, Where It Comes from, and How It Is Often Applied in Physiology [Retrospectroscope]*. IEEE Pulse, 2011. **2**(4): p. 74-84.

11. Patterson, S.W. and E.H. Starling, *On the mechanical factors which determine the output of the ventricles.* The Journal of Physiology, 1914. **48**(5): p. 357-379.

12. Glower, D.D., et al., *Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work.* Circulation, 1985. **71**(5): p. 994-1009.

13. Burkhoff D, M.I., Suga H., *Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers.* Am J Physiol Heart Circ Physiol., 2005. **289**(H): p. 501-512.

14. Chirinos, J.A. and P. Segers, *Noninvasive Evaluation of Left Ventricular Afterload.* Hypertension, 2010. **56**(4): p. 555-562.

15. Murgo, J.P., et al., *Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms.* Circulation, 1980. **62**(1): p. 105-116.

16. Milnor, W.R., *Arterial impedance as ventricular afterload.* Circulation Research, 1975. **36**(5): p. 565-570.

17. Ooi, H., W. Chung, and A. Biolo, *Arterial Stiffness and Vascular Load in Heart Failure.* Congestive Heart Failure, 2008. **14**(1): p. 31-36.

18. Wierzba, T.H., T. Zdrojewski, and K. Narkiewicz, *Blood pressure determinants Part II. Application of some physical laws in the hemodynamics of cardiovascular system.* Arterial Hypertension, 2004. **8**(1): p. 61-80.

19. Weber, T. and J.A. Chirinos, *Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure.* European Heart Journal, 2018. **39**(43): p. 3847-3854.

20. Ikonomidis, I., et al., *The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseas.* European Journal of Heart Failure, 2019. **21**(4): p. 402-424.

21. Chirinos, J.A. and P. Segers, *Noninvasive Evaluation of Left Ventricular Afterload; Part2: Arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans.* Hypertension, 2010. **56**(4): p. 563-570.

22. Nakayama, Y., et al., *Ascending fractional pulse pressure closely relating to large artery function.* Journal of Human Hypertension, 2002. **16**(4): p. 243-247.

23. Laurent, S.P., et al., *Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients.* Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-1241.

24. Sunagawa, K., W.L. Maughan, and K. Sagawa, *Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle.* Circulation Research, 1985. **56**(4): p. 586-595.

25. Chen, C.-H., et al., *Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(7): p. 2028-2034.

26. Chirinos, J.A., *Ventricular–arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment.* Artery Research, 2013. **7**(1): p. 2.

27. Mitchell, G.F., et al., *Arterial Stiffness and Cardiovascular Events.* Circulation, 2010. **121**(4): p. 505-511.

28. Mitchell, G.F., et al., *Pulsatile Hemodynamics in Congestive Heart Failure.* Hypertension, 2001. **38**(6): p. 1433-1439.

29. Kopeć, G., et al., *The concept of arterial stiffness in cardiovascular disease prevention.* Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2010. **68**(3): p. 364-368.

30. Kubalski, P. and J. Manitius, *Sztywność tętnic, ciśnienie centralne, współczynnik wzmocnienia - kompendium nie tylko dla hipertensjologa.* Choroby Serca i Naczyń, 2008. **5**(2): p. 61-67.

31. Rajzer Marek, K.-J.K., *Arterial compliance in arterial hypertension : from pathophysiology to clinical relevance.* Nadciśnienie Tętnicze, 2002. **6**(1): p. 61-73.

32. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness.* Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(13): p. 1318-1327.

33. Milewska A, M.A., Krauze T, Piskorski J, Heathers J, Szczepanik A, Banaszak A, Guzik P, Wykretowicz A., *Prognosis after acute coronary syndrome in relation with ventricular-arterial coupling and left ventricular strain.* Int J Cardiol., 2016. **1**(220): p. 343-348.

34. Russell, K., et al., *A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work.* European Heart Journal, 2012. **33**(6): p. 724-733.

35. Roth, G.A., et al., *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* The Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1736-1788.

36. Kaptoge, S., et al., *World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions.* The Lancet Global Health, 2019. **7**(10): p. e1332-e1345.

37. Khan, M.A., et al., *Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study.* Cureus, 2020.

38. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.* European Heart Journal, 2020. **41**(3): p. 407-477.

39. Beręsewicz, A., *Choroba niedokrwienna serca, Etiologia i patogeneza*. Interna Szczeklika, ed. P. Gajewski. 2018, Kraków: Medycyna Praktyczna.

40. Groenewegen, A., et al., *Epidemiology of heart failure.* European Journal of Heart Failure, 2020. **22**(8): p. 1342-1356.

41. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* European Heart Journal, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.

42. Edwards, N.F.A., et al., *Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients*

With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. Journal of the American Society of Echocardiography, 2019. **32**(8): p. 947-957.

43. Choi, J.O., et al., *Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality.* European Journal of Echocardiography, 2009. **10**(5): p. 695-701.

44. Shah, S.J., *Matchmaking for the Optimization of Clinical Trials of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(15): p. 1339-1342.

45. Montgomery, D.E., et al., *Global longitudinal strain aids the detection of non-obstructive coronary artery disease in the resting echocardiogram.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2012. **13**(7): p. 579-587.

46. Nesbitt, G., Mankad, S., Oh, JK. et al., *Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications.* Int J Cardiovasc Imaging, 2009. **25**(1): p. 9-22.

47. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, *Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction.* Heart, 2014. **100**(21): p. 1673-1680.

48. Mor-Avi, V., et al., *Fusion of Three-Dimensional Echocardiographic Regional Myocardial Strain with Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Evaluation of the Hemodynamic Impact of Coronary Stenosis in Patients with Chest Pain.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2018. **31**(6): p. 664-673.

49. Hubert, A., et al., *Estimation of myocardial work from pressure–strain loops analysis: an experimental evaluation.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2018. **19**(12): p. 1372-1379.

50. Cebrowska, K., et al., *The pressure–strain work indices in response to isometric handgrip exercise.* Kardiologia Polska, 2021. **79**(4): p. 455-457.

51. Chan, J., et al., *A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2019. **20**(1): p. 31-39.

52. Lang, R.M., et al., *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2015. **28**(1): p. 1-39.e14.

53. Evangelista, A., et al., *European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies.* European Journal of Echocardiography, 2008. **9**(4): p. 438-448.

54. Thomas, J.D.e.a., *Guidelines and recommendations for digital echocardiography*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2005: p. 287 - 297.

55. Devereux, R.B. and N. Reichek, *Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method.* Circulation, 1977. **55**(4): p. 613-618.

56. Chen, C.-H., et al., *Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure.* Circulation, 1997. **95**(7): p. 1827-1836.

57. Klotz, S., et al., *Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(1): p. H403-12.

58. Tyberg, J.V., et al., *The case for the reservoir-wave approach.* Int J Cardiol, 2014. **172**(2): p. 299-306.

59. Wang, J., Jr., et al., *Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003. **284**(4): p. H1358-H1368.

60. Armstrong, M.K., et al., *Excess pressure as an analogue of blood flow velocity.* J Hypertens, 2021. **39**(3): p. 421-427.

61. Boe, E., H. Skulstad, and O.A. Smiseth, *Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2019. **20**(1): p. 18-20.

62. Zamani, P., et al., *Pulsatile Load Components, Resistive Load and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* Journal of Cardiac Failure, 2016. **22**(12): p. 988-995.

63. Manganaro, R., et al., *Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2020. **21**(5): p. 533-541.

64. Nair, G.V., et al., *Pulse Pressure and Coronary Atherosclerosis Progression in Postmenopausal Women.* Hypertension, 2005. **45**(1): p. 53-57.

65. Merz, A.A. and S. Cheng, *Sex differences in cardiovascular ageing.* Heart, 2016. **102**(11): p. 825-831.

66. Smulyan, H., et al., *Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(5): p. 1374-1380.

67. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Carotid Atherosclerosis in Premenopausal and Postmenopausal Women and Its Association With Risk Factors Measured After Menopause.* Stroke, 1998. **29**(6): p. 1116-1121.

68. Heffernan, K.S., et al., *Sex Differences in Peripheral Augmentation Index and Arterial Reservoir Pressure during Upper Limb Postural Shifts.* Physiology Journal, 2014. **2014**: p. 1-10.

69. Coutinho, T., et al., *Sex Differences in Arterial Stiffness and Ventricular-Arterial Interactions.* Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(1): p. 96-103.

70. Galli, E., et al., *Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study.* Echocardiography, 2019. **36**(10): p. 1814-1824.

71. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises.* Circulation, 2003. **107**(1): p. 139-146.

72. Wykretowicz, A., et al., *Arterial stiffness in relation to subclinical atherosclerosis.* Eur J Clin Invest, 2009. **39**(1): p. 11-6.

73. Lyle, A.N. and U. Raaz, *Killing Me Unsoftly.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2017. **37**(2): p. e1-e11.

74. van Sloten, T.T., et al., *Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(17): p. 1739-47.

75. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults.* Circulation, 2005. **111**(25): p. 3384-3390.

76. Myung, Y., et al., *The Correlation of Carotid Artery Stiffness with Heart Function in Hypertensive Patients.* Journal of Cardiovascular Ultrasound, 2012. **20**(3): p. 134.

77. Jaroch, J., et al., *The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension.* Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2012. **70**(3): p. 223-231.

78. Roman, M.J., et al., *Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure.* Hypertension, 2000. **36**(4): p. 489-494.

79. Morbach, C., et al., *Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study.* PLOS ONE, 2020. **15**(10): p. e0239684.

Załącznik nr 1

Szanowni Państwo,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z siedzibą w Poznaniu, ul. Fredry 10, informuje, że zgodnie z obowiązującym Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) zwane RODO:

1. Administratorem Państwa danych osobowych jest Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z siedzibą w Poznaniu, ul. Fredry 10 - Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, mająca siedzibę przy ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.

2. Państwa dane osobowe przetwarzane są w celu realizacji projektu badawczego:

„Interakcje pomiędzy wskaźnikami pracy a obciążenia następczego lewej komory"

3. Państwa dane osobowe będą przetwarzane przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z siedzibą w Poznaniu, ul. Fredry 10 - Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, mająca siedzibę przy ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań przez okres uzależniony od celu przetwarzania danych osobowych tj. przez okres 5 lat.

4. Państwa dane osobowe będą przekazywane przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z siedzibą w Poznaniu, ul. Fredry 10 - Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, mająca siedzibę przy ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, podmiotom przetwarzającym na mocy umowy powierzenia oraz innym podmiotom upoważnionym na podstawie przepisów prawa w celu realizacji projektu badawczego.

5. Przysługuje Państwu prawo do uzyskania informacji dotyczącej przetwarzania przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z siedzibą w Poznaniu, ul. Fredry 10 - Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, mająca siedzibę przy ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań danych osobowych, żądania ich sprostowania, usunięcia lub ograniczenia przetwarzania swoich danych, prawo do przenoszenia dostarczonych danych, prawo wniesienia sprzeciwu wobec przetwarzania oraz prawo do wycofania zgody na przetwarzanie danych osobowych w dowolnym momencie. Wycofanie zgody nie wpływa na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej wycofaniem.

6. Przysługuje Państwu prawo do wniesienia skargi do Urzędu Ochrony Danych Osobowych, jeżeli uznacie Państwo, że przetwarzanie Państwa danych osobowych narusza przepisy prawa.

7. We wszystkich sprawach dotyczących przetwarzania danych osobowych oraz korzystania z praw związanych z ich przetwarzaniem można się kontaktować z Inspektorem Ochrony Danych Osobowych za pomocą e-mail: abi.ump@ump.edu.pl.

Zgoda na przetwarzanie danych osobowych

…….
Imię i nazwisko

……
Adres zamieszkania

……..
PESEL

……
Adres e-mail

……..
Nr telefonu

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w zakresie danych identyfikacyjnych (imię, nazwisko, PESEL), kontaktowych (adres, telefon, e-mail) oraz danych medycznych uzyskanych z wypełnionych ankiet i wyników wykonanych badań, a także danych pozyskanych w trakcie obserwacji i nadzoru przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z siedzibą w Poznaniu, ul. Fredry10 - Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych, mająca siedzibę przy ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań w celu realizacji projektu badawczego:

„Interakcje pomiędzy wskaźnikami pracy a obciążenia następczego lewej komory”

na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) zwane RODO Art.6 ust. 1 lit. a, Art.9 ust. 2 lit. a.

Podpis osoby wyrażającej zgodę:
……

Miejsce i data……..

Załącznik nr 2

Poznań, 02.02.2021r.

lek. Mateusz Dziarmaga
Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO

Szanowny Pan
Prof. dr hab. Paweł Chęciński
Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu

0 3 LUT. 2021

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Szanowny Panie Profesorze,

W związku z planowaną zmianą tytułu realizowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej pt. „Centralna hemodynamika, funkcja lewej komory a stopień zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych" na „Interakcje pomiędzy wskaźnikami pracy a obciążenia następczego lewej komory" zwracam się z uprzejmą prośbą o potwierdzenie, że prowadzone przeze mnie badanie nie nosi cech eksperymentu medycznego.

Zmiana tytułu pracy wynika ze zmiany sposobu analizy uzyskanych wyników. Ponadto obok przebadanej grupy (zgodnie z harmonogramem) do analizy włączone zostaną przypadki pacjentów zgromadzone w uprzednio istniejącej w Klinice bazie danych.

Praca powstaje w oparciu o retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych. Analizie poddane zostaną dane zebrane uprzednio podczas wywiadu z pacjentem i w trakcie badań nieinwazyjnych – obejmujących badanie przedmiotowe, echokardiografię, ultrasonografię dopplerowską tętnic szyjnych oraz tonometrię aplanacyjną dużych tętnic, a także badań inwazyjnych – angiografii tętnic wieńcowych i pobrania krwi do rutynowych oznaczeń biochemicznych – z zastrzeżeniem, że wszystkie wymienione badania zostały wykonane w celu przywracania i poprawy zdrowia i uzyskano na nie świadomą zgodę pacjenta rozumianą jako zgodę na proponowaną diagnostykę i leczenie. Powyższe badania są rutynowo wykonywanymi procedurami w procesie diagnostyczno-leczniczym chorych w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej. Badanie zostanie zrandomizowane poprzez usunięcie danych personalnych pacjentów z analizy. Prowadzone badania nie mają wpływu na rutynowe postępowanie z pacjentem.

Mateusz Dziarmaga
LEKARZ
3412493

W związku ze swoim retrospektywnym charakterem - poza zmianą tematu rozprawy doktorskiej - rodzaj badań pozostaje bez zmian (pozytywna opinia przewodniczącego Komisji Bioetycznej o braku cech eksperymentu medycznego z dnia 28.02.2019).

W związku z powyższym uprzejmie proszę o potwierdzenie, że prowadzone przeze mnie badanie po zmianie tematu pracy nie jest eksperymentem medycznym.

Z wyrazami szacunku,

Mateusz Dziarmaga
LEKARZ
3412633

.....
(podpis promotora)

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. med. Andrzej Wykrętowicz