

lek med. Radosław Nowak

**Echokardiograficzna ocena parametrów
mechaniki skurczu oraz odkształcenia mięśnia
lewej komory ocenianych za pomocą śledzenia
markerów akustycznych u pacjentów z
rozpoznaną kardiomiopatią Takotsubo w
obserwacji długoterminowej**



Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab n. med Marcin Fijałkowski

I Katedra i Klinika Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2015

Pragnę podziękować wszystkim bez których ta praca nie mogłaby powstać.

Przede wszystkim dziękuję mojemu promotorowi dr hab. med. Marcinowi Fijałkowskiemu za to, że wprowadził mnie w fascynujący świat echokardiografii, nieustannie motywował do pracy, jest mentorem i przewodnikiem w codziennej pracy klinicznej oraz działalności naukowej.

Dziękuję Koleżankom i Kolegom - Lekarzom i Pielęgniarkom I Katedry i Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za stworzenie przyjaznej i zespołowej atmosfery pracy.

Szczególne podziękowania składam Rodzinie:

Mamo i Tato - bez Waszej miłości i trudu nie byłoby mnie tu gdzie jestem teraz.

Tymoteuszu i Dominiko - dziękuję za Waszą cierpliwość, wyrozumiałość oraz wsparcie.

MOTTO

Eppur si muove - a jednak się kręci.

Galileusz, 1633

Spis treści

I. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	7
II. WSTĘP	11
II. 1. KARDIOMIOPATIA TAKOTSUBO	11
1.1. Definicja	11
1.2. Epidemiologia.....	12
1.3. Obraz kliniczny.....	16
1.4. Badania dodatkowe.....	16
1.5. Patofizjologia.....	21
1.6. Leczenie.....	22
1.7. Rozpoznanie	24
1.8. Rokowanie.....	25
II. 2. BUDOWA MIĘŚNIA SERCOWEGO I MECHANIKA PRACY SERCA.....	25
II. 3. ECHOKARDIOGRAFICZNA OCENA FUNKCJI LEWEJ KOMORY SERCA METODAMI KLASYCZNYMI	28
II. 4. ECHOKARDIOGRAFICZNA OCENA FUNKCJI LEWEJ KOMORY SERCA PRZY UŻYCIU ZJAWISKA DOPLERA.....	30
II. 5. ECHOKARDIOGRAFICZNA OCENA FUNKCJI LEWEJ KOMORY SERCA TECHNIKĄ ŚLEDZENIA MARKERÓW AKUSTYCZNYCH (<i>STE-SPECKLE-TRACKING ECHOACRDIOGRAPHY</i>)	32
II. 5. ECHOKARDIOGRAFICZNA OCENA FUNKCJI LEWEJ KOMORY SERCA TECHNIKĄ ŚLEDZENIA MARKERÓW AKUSTYCZNYCH 3 D (<i>3D STE-SPECKLE-TRACKING ECHOACRDIOGRAPHY</i>)	46
III CEL BADANIA I GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE	47
III. 1. CEL BADANIA	47
III. 2. GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE	47
IV MATERIAŁ I METODY	48
IV. 1. BADANA GRUPA	48
IV. 2. DANE KLINICZNE.....	50
IV. 3. BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE.....	52
IV. 3.1. <i>Badanie echokardiograficzne przy użyciu metod tradycyjnych</i>	52
IV. 3.2. <i>Badanie echokardiograficzne przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych</i>	54
4. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ.....	57

V. WYNIKI	58
V. 1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ	58
V. 2. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA PACJENTÓW Z KARDIOMIOPATIĄ TAKOTSUBO W OSTREJ FAZIE ZACHOROWANIA	58
V. 3. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA BADANEJ GRUPY ORAZ GRUPY KONTROLNEJ.....	62
V. 4. ANALIZA KLASYCZNYCH PARAMETRÓW ECHOKARDIOGRAFICZNYCH W KONTROLNYM BADANIU ECHOKARDIOGRAFICZNYM.....	63
V. 5. ANALIZA ECHOKARDIOGRAFICZNYCH PARAMETRÓW ODKSZTAŁCENIA SKRĘTNEGO I PRZECIWSKRĘTNEGO LEWEJ KOMORY	66
<i>V. 5.1. Wykonalność echokardiograficznej analizy parametrów odkształcenia skrętnego techniką STE.....</i>	<i>66</i>
<i>V. 5.2. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia skrętnego lewej komory w fazie skurczu</i>	<i>67</i>
<i>V. 5.3. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia przeciwskrętnego lewej komory w fazie rozkurczu</i>	<i>73</i>
V. 6. ANALIZA ODCINKOWEGO PRZEDSKURCZOWEGO WSKAŹNIKA ODKSZTAŁCENIA SEGMENTÓW KONIUSZKOWYCH LEWEJ KOMORY (PSTRI - PRE STRETCH INDEX)	74
V. 7. ANALIZA PARAMETRÓW GLOBALNEGO ODKSZTAŁCENIA PODŁUŻNEGO LEWEJ KOMORY	77
V. 8. ANALIZA ODCINKOWEGO PODŁUŻNEGO POSKURCZOWEGO ODKSZTAŁCENIA (PSS - POST SYSTOLIC SHORTENING) I WSKAŹNIKA SKRACANIA POSKURCZOWEGO (PSI - POST SYSTOLIC INDEX) DLA SEGMENTÓW KONIUSZKOWYCH LEWEJ KOMORY	79
VI. DYSKUSJA	82
VI. 1. WPROWADZENIE	82
VI. 2. CECHY TTC ŚWIADCZĄCE O USZKODZENIU MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY SERCA	82
VI. 3. OGRANICZENIA KLASYCZNEJ ECHOKARDIOGRAFII W OCENIE FUNKCJI SKURCZOWEJ LEWEJ KOMORY	86
VI. 4. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW Z KARDIOMIOPATIĄ TAKOTSUBO W TRAKCIE HOSPITALIZACJI Z POWODU OSTREGO ZACHOROWANIA.....	89
VI. 5. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA BADANEJ GRUPY W TRAKCIE FOLLOW-UP	92
VI. 6. ANALIZA KLASYCZNYCH PARAMETRÓW ECHOKARDIOGRAFICZNYCH W KONTROLNYM BADANIU ECHOKARDIOGRAFICZNYM W GRUPIE BADANEJ ORAZ W GRUPIE KONTROLNEJ.....	93
VI. 7. ANALIZA ECHOKARDIOGRAFICZNYCH PARAMETRÓW DEFORMACJI SKRĘTNEJ LEWEJ KOMORY	95
<i>VI. 7.1 Wykonalność echokardiograficznej analizy parametrów odkształcenia skrętnego techniką STE.....</i>	<i>95</i>

VI. 7.2. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia skrętnego lewej komory w fazie skurczu	96
VI. 7.3. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia przeciwskrętnego lewej komory w fazie rozkurczu	97
VI. 8. ANALIZA ODCINKOWEGO PRZEDSKURCZOWEGO WSKAŹNIKA ODKSZTAŁCENIA SEGMENTÓW KONIUSZKOWYCH LEWEJ KOMORY (PSTRI - PRE-STRETCH INDEX).....	99
VI. 9. ANALIZA PARAMETRÓW GLOBALNEGO ODKSZTAŁCENIA PODŁUŻNEGO LEWEJ KOMORY.	100
VI. 10. ANALIZA ODCINKOWEGO PODŁUŻNEGO POSKURCZOWEGO ODKSZTAŁCENIA (PSS - POST SYSTOLIC SHORTENING) I WSKAŹNIKA SKRACANIA POSKURCZOWEGO (PSI - POST SYSTOLIC INDEX) DLA SEGMENTÓW KONIUSZKOWYCH LEWEJ KOMORY	101
VII. WNIOSKI.....	102
VIII. STRESZCZENIE:	104
VIII.1. CEL PRACY	104
VIII.2. MATERIAŁ I METODY	104
VIII 3. WYNIKI.....	104
<i>VIII.3.1. Analiza echokardiograficznych parametrów deformacji skrętnej i przeciwskrętnej lewej komory.....</i>	<i>104</i>
<i>VIII.3.2. Analiza przedskurczowego wskaźnika rozciągania (PSTRI).....</i>	<i>105</i>
VIII.4. WNIOSKI:.....	105
IX SUMMARY.....	106
IX. 1. AIM OF THE STUDY.....	106
IX. 2. METHODS.....	106
IX. 3. RESULTS.....	106
<i>IX. 3.1 Analysis of echocardiographic parameters of left ventricle twist and untwist.....</i>	<i>106</i>
<i>IX . 3.2. Analysis of Pre-Stretch Index (PSTRI)</i>	<i>106</i>
IX. 4. CONCLUSIONS.....	106
X. PIŚMIENNICTWO	108

I. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

(używano skrótów zalecanych przez Sekcję Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zawartych w podręczniku Echokardiografia Praktyczna pod redakcją P. Podolca oraz modyfikacji własnych)

2D STE	(ang. <i>2 Dimensional Speckle Tracking Echocardiography</i>) echokardiograficzna technika śledzenia markerów akustycznych
2-ch	projekcja koniuszkowa dwujamowa
3-ch	projekcja koniuszkowa trójjamowa
4-ch	projekcja koniuszkowa czterojamowa
A	prędkość szczytowa późnej fazy napływu mitralnego zależnego od skurczu przedsionka
A'	późnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego
ACEI	inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny
Ad	wartość wczesnorozkurczowego tempa odkształenia koniuszka
A dur	czas trwania wstecznego przepływu w żyle płucnej w trakcie skurczu przedsionka
AF	migotanie przedsionków
AFI	(ang. <i>Automated Function Imaging</i>) automatyczna detekcja miokardium
Asc Ao	wymiar aorty wstępującej
Ar	rotacja koniuszka
ARB	antagoniści receptora dla angiotensyny

As	wartość szczytowa skurczowego tempa odkształcenia koniuszka
At	czas trwania fali wstecznej w ocenie spływu z żył płucnych
AVC	(ang. <i>Aortic Valve Clousure</i>) czas zamknięcia zastawki aortalnej
BNP	(ang. <i>Brain Natriuretic Peptide</i>) peptyd natriuretyczny
Bd	wartość wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia podstawy serca
Br	rotacja podstawy serca
Bs	wartość szczytowa skurczowego tempa odkształcenia podstawy serca
CAD	(ang. <i>Coronary Artery Disease</i>) choroba wieńcowa serca
CMR	(ang. <i>Cardiac Magnetic Resonance</i>) kardiologiczny rezonans magnetyczny
CSA	(ang. <i>Cross-Sectional Area</i>) powierzchnia ujścia
D	prędkość maksymalna fali rozkurczowej w żyłach płucnych
Dec T	(ang. <i>Deceleration Time</i>) czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego
dp/dt	szybkość zmiany ciśnienia skurczowego w lewej komorze
E	prędkość szczytowa fali napływu mitralnego we wczesnej fazie napełniania lewej komory
E'	wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMD	(ang. <i>electromechanical delay</i>) opóźnienie elektryczno-mechaniczne
FPS	(ang. <i>frames per second</i>) liczba klatek obrazu na sekundę
GLPS	(ang. <i>Global Longitudinal Peak Systolic Strain</i>) wartość globalnego szczytowego skurczowego odkształcenia podłużnego
GUMed	Gdański Uniwersytet Medyczny
HA	(łac. <i>Hypertension Arterialis</i>) nadciśnienie tętnicze
HR	(ang. <i>Heart Rate</i>) częstość akcji serca

IABP	(ang. <i>Intra-aortic Balloon Pump</i>) kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
IVSd	(ang. <i>InterVentricular Septal end Diastolic thickness</i>) grubość mięśnia przegrody międzykomorowej w rozkurczu
IVSs	(ang. <i>InterVentricular Septal end Systolic thickness</i>) grubość mięśnia przegrody międzykomorowej w skurczu
LA	(ang. <i>Left Atrium</i>) lewy przedsionek serca
LBBB	(ang. <i>Left Bundle Branch Block</i>) blok lewej odnogi pęczka Hisa
LGE	(ang. <i>Late Gadolinium Enhancement</i>) późne kontrastowanie w kardiologicznym rezonansie magnetycznym po podaniu gadolinu
LV	(ang. <i>Left Ventricle</i>) lewa komora serca
LVAD	(ang. <i>Left Ventricle Assist Device</i>) urządzenie wspomagające czynność lewej komory serca
LVDD	(ang. <i>Left Ventricular end Diastolic Dimension</i>) wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LVEF	(ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>) frakcja wyrzutowa lewej komory
LVOTO	(ang. <i>Left Ventricle Outflow Tract</i>) droga odpływu lewej komory
LVSD	(ang. <i>Left Ventricular end Systolic Dimension</i>) wymiar końcowoskurczowy lewej komory
LVEDV	(ang. <i>Left Ventricular end Diastolic Volume</i>) objętość końcoworozkurczowa lewej komory
LVESV	(ang. <i>Left Ventricular end Systolic Volume</i>) objętość końcowoskurczowa lewej komory
MMMS	markery martwicy mięśnia sercowego
NSTEMI	zawał mięśnia sercowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST
OZW	ostry zespół wieńcowy
PSTRI	(ang. <i>Pre Stretch Index</i>) wskaźnik przedskurczowego rozciągania
PWd	(ang. <i>Posterior Wall diastolic Diameter</i>) grubość mięśnia tylnej ściany lewej komory w rozkurczu

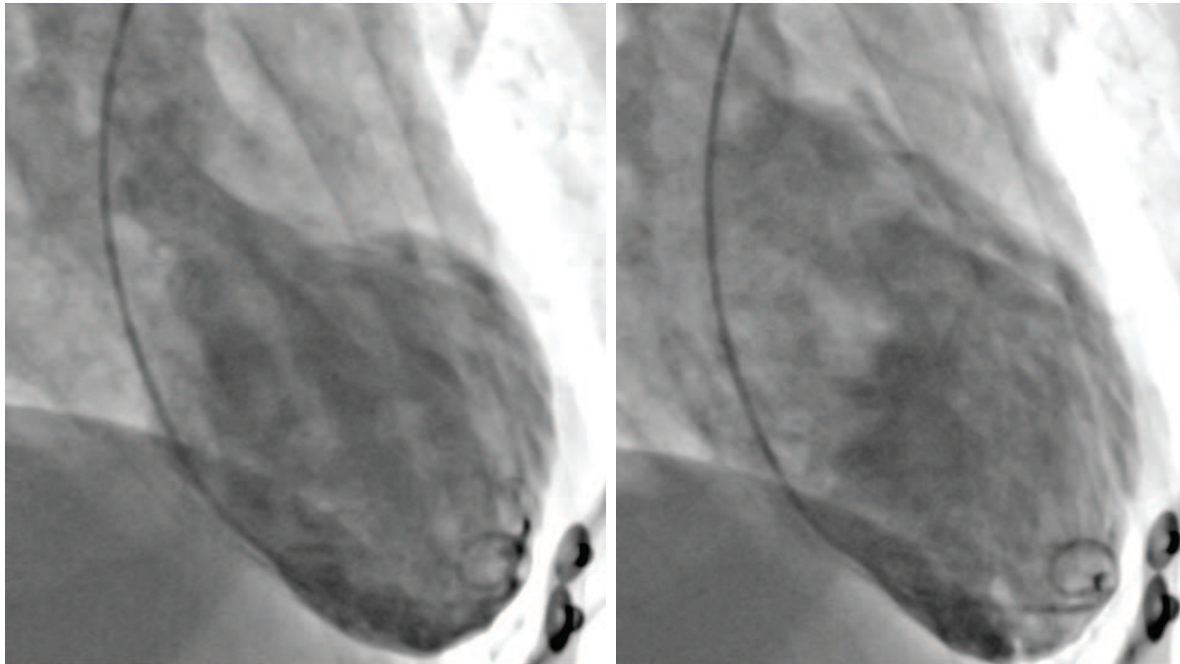
S	prędkość maksymalna fali skurczowej w żyłach płucnych
SAM	(ang. <i>Systolic Anterior Motion</i>) skurczowy ruch przedniego płątka zastawki mitralnej do przodu w kierunku przegrody międzykomorowej
STEMI	zawał mięśnia sercowego z przetrwałym uniesieniem odcinka ST
TdP	(fr. <i>torsade de pointes</i>) wielokształtny częstoskurcz komorowy
TDE	(ang. <i>Tissue Doppler Echocardiography</i>) doplerowska echokardiografia tkankowa
TnI	wartość troponiny I
TR	(ang. <i>Twist Rate</i>) tempo skrętu
TTC	(ang. <i>TakoTsubo Cardiomyopathy</i>) kardiomiopatia Takotsubo
TVI	(ang. <i>Time Velocity Integral</i>) całka prędkości przepływu
UR	(ang. <i>Untwist Rate</i>) tempo odkręcania
VF	(ang. <i>Ventricular Fibrillation</i>) migotanie komór
VT	(ang. <i>Ventricular Tachykardia</i>) częstoskurcz komorowy
WMSI	(ang. <i>wall motion score index</i>) wskaźnik kurczliwości odcinkowej

II. WSTĘP

II. 1. Kardiomiopatia Takotsubo

1.1. Definicja

Kardiomiopatia Takotsubo (TTC) jest ostrą chorobą serca zaliczaną do pierwotnych nabytych kardiomiopatii ¹. Po raz pierwszy została opisana w Japonii, przez Dote i współautorów w 1991 roku ². Nazwę swą, a także jeden ze swych synonimów - zespół balonowania koniuszka (*ang. apical ballooning syndrome*), czerpie z osobliwego kształtu jaki w typowej postaci TTC przybiera lewa komora serca, w późnoskurczowej fazie cyklu pracy (Ryc 1.). Przypomina on pułapkę służącą niegdyś japończykom do połowu ośmiornic (jap. : *tako*- ośmiornica, *tsubo*-naczynie). Nazywana jest także zespołem złamanego serca lub kardiomiopatią wywołaną stresem, za sprawą związku pomiędzy stresem emocjonalnym lub fizycznym a zachorowaniem, obserwowanym u większości chorych ³. Cechą charakterystyczną jest występowanie przejściowych i odwracalnych zaburzeń kurczliwości lewej komory obejmujących segmenty środkowe i/lub koniuszkowe lewej komory serca, których zakres wykracza poza unaczynienie pojedynczej tętnicy wieńcowej ⁴. W obrazie klinicznym w ostrej fazie zachorowania TTC przypomina ostry zespół wieńcowy (OZW) i dlatego stanowi ważny punkt w diagnostyce różnicowej, w szczególności zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI), jednakże w koronarografii nie stwierdza się zwykle istotnych angiograficznie przewężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych ⁵.



Ryc. 1. Wentrykulografia lewej komory serca w projekcji RAO 30 w fazie późnoskurczowej (po stronie lewej) i późnorozkurczowej (po stronie prawej) u pacjentki w ostrej fazie TTC.

1.2. Epidemiologia

Kardiomiopatia Takotsubo jest chorobą rzadką, jednak z chwilą pojawienia się w literaturze anglojęzycznej doniesień o tej chorobie, jej rozpoznawalność zaczęła znacząco wzrastać. Pacjenci z rozpoznaną TTC stanowią 1-3 % wszystkich chorych z podejrzeniem zawału mięśnia sercowego poddawanych koronarografii⁶. Najczęściej dotyka kobiet w wieku okołomenopauzalnym^{6,7}. Chorują na TTC głównie osoby starsze, rozpoznawana jest zwykle w szóstej bądź siódmej dekadzie życia^{6,8}. Szacuje się, że 6-9% kobiet przyjętych do szpitala z podejrzeniem OZW, w rzeczywistości cierpi na kardiomiopatię wywołaną stresem⁶. Mężczyźni stanowią mniej niż 9 % pacjentów z TTC⁷. Ciekawe jest zjawisko częstszego występowania TTC, w odróżnieniu od OZW, latem^{9,10}. Wykazano związek pomiędzy TTC a przewlekłymi schorzeniami psychicznymi takimi jak zaburzenia lękowe i depresja^{11,12}, a także osobowością typu D¹³. Osobowość typu D, zwana także stresową, cechuje się występowaniem tzw. negatywnej emocjonalności czyli

skłonności do przeżywania silnych negatywnych emocji takich jak lęk, gniew, irytacja czy wrogość oraz zahamowaniem społecznym tj. świadomym unikaniem zagrożenia związanego z relacjami społecznymi i skłonnością do powstrzymywania się od wyrażania negatywnych emocji ^{14,15}.

Nazwy synonimiczne TTC
Apical ballooning
Apical ballooning syndrome
Acute left ventricular apical ballooning syndrome
Left ventricular apical ballooning syndrome
Transient left ventricular apical ballooning syndrome
Primary apical ballooning
Transient apical ballooning
Transient apical ballooning syndrome
Transient cardiac apical ballooning syndrome
Transient left apical ballooning syndrome
Transient cardiac ballooning
Left apical ballooning syndrome
Acute apical ballooning syndrome
Cardiac apical ballooning syndrome
Apical ballooning
Apical ballooning without apical ballooning
Apical ballooning cardiomyopathy
Reversible apical ballooning of left ventricle
Left ventricular ballooning syndrome
Mid-ventricular variant of transient apical ballooning
Mid-ventricular ballooning syndrome
Transient left ventricular mid-portion ballooning
Transient mid-ventricular ballooning
Transient mid-ventricular ballooning cardiomyopathy
Transient left ventricular non-apical ballooning
Reverse or inverted left ventricular apical ballooning syndrome
Inverted left ventricular apical ballooning syndrome
Transient basal ballooning
Tako-tsubo
Takotsubo cardiomyopathy
Takotsubo-like cardiomyopathy
Takotsubo syndrome
Takotsubo disease
Takotsubo left ventricular dysfunction
Takotsubo-like left ventricular dysfunction
Takotsubo-like transient biventricular dysfunction
Takotsubo-like transient left ventricular ballooning
Takotsubo-shaped cardiomyopathy
Takotsubo-shaped hypokinesia of left ventricle
Takotsubo-type cardiomyopathy
Takotsubo transient left ventricular apical ballooning
Mid-ventricular takotsubo cardiomyopathy
Mid-ventricular form of takotsubo cardiomyopathy
Inverted takotsubo contractile pattern
Inverted takotsubo cardiomyopathy
Inverted takotsubo pattern
Atypical takotsubo cardiomyopathy
Reverse takotsubo syndrome
Atypical basal type takotsubo cardiomyopathy
Stress cardiomyopathy

Acute stress cardiomyopathy
Human stress cardiomyopathy
Acute & reversible cardiomyopathy provoked by stress
Stress-induced cardiomyopathy
Stress-induced takotsubo cardiomyopathy
Stress-induced apical ballooning syndrome
Stress-related left ventricular dysfunction
Stress-related cardiomyopathy
Stress-related cardiomyopathy syndrome
Stress takotsubo cardiomyopathy
Emotional stress-induced ampulla cardiomyopathy
Mid-ventricular stress cardiomyopathy
Atypical transient stress-induced cardiomyopathy
Stress-induced myocardial stunning
Emotional stress-induced tako-tsubo cardiomyopathy
Stress-associated catecholamine induced cardiomyopathy
Neurogenic stress syndrome
Neurogenic stunned myocardium
Adrenergic cardiomyopathy
Broken heart syndrome
Ampulla cardiomyopathy
Ampulla-shaped cardiomyopathy
Chestnut-shaped” transient regional left ventricular hypokinesia
Ball-shaped spherical dilation of left ventricular apex
The artichoke hear
Transient mid-ventricular akinesia
Transient antero-apical dyskinesia

Tab 1. W tabeli przedstawiono synonimiczne nazwy TTC ¹⁶.

1.3. Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami TTC w badaniu podmiotowym jest nagły spoczynkowy ból w klatce piersiowej o lokalizacji zamostkowej, któremu w większości przypadków towarzyszy duszność spoczynkowa^{8,17}. Niekiedy pierwszymi objawami TTC są kołatania serca, omdlenie, ogólne osłabienie, nudności lub kaszel. Rzadko pierwszym objawem TTC jest nagłe zatrzymanie krążenia⁶. Czasem TTC może mieć także przebieg bezobjawowy, a rozpoznanie stawiane jest przypadkowo na podstawie zmian w EKG lub wzrostu stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (MMMS) w trakcie hospitalizacji z przyczyn pozasercowych¹⁷⁻¹⁹. Cechą szczególną TTC jest związek silnego stresu z wystąpieniem choroby. Około 2/3 pacjentów identyfikuje wystąpienie objawów z silnym przeżyciem emocjonalnym lub wystąpieniem stresora fizycznego. Spektrum stresorów jest bardzo szerokie i zróżnicowane, zarówno w zakresie jakościowym jak i ilościowym²⁰⁻²⁴. Występowanie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy jest nierzadkie u pacjentów z TTC¹⁷.

Stan kliniczny pacjentów z TTC jest zróżnicowany. Niektórzy przy przyjęciu nie mają nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, inni prezentują cechy niewydolności krążenia. Wg danych pochodzących z literatury, obrzęk płuc przy przyjęciu dotyczyć może nawet 45% chorych, zaś wstrząs kardiogeny z koniecznością stosowania kontrapulsacji wewnątrzortalnej występować może nawet do 20% przypadków^{25,26}. Głośny szmer skurczowy nad sercem u pacjenta z TTC może świadczyć o dynamicznym zawężaniu drogi odpływu lewej komory (ang. *left ventricle outflow tract obstruction*, LVOTO) lub istotnej niedomykalności zastawki mitralnej (ang. *mitral regurgitation*, MR).

1.4. Badania dodatkowe

W badaniu elektrokardiograficznym u pacjentów z TTC zmiany występujące w okresie repolaryzacji są charakterystyczne dla ostrego niedokrwienia miokardium²⁷⁻²⁹. Przejściowe uniesienie odcinka ST występuje u 30-50% chorych, najczęściej w odprowadzeniach przedsercowych. U pozostałych pacjentów obserwuje się obniżenia odcinka ST, zmiany ST-T niespecyficzne, głęboko ujemne

załamki T lub blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. *Left Bundle Branch Block*, LBBB). Ewolucja zmian elektrokardiograficznych obserwowana w kolejnych dobach obejmuje inwersję załamka T oraz wydłużenie skorygowanego odstępu QT²⁷⁻²⁹.

Większość pacjentów z TTC w badaniach laboratoryjnych ma znamienne podwyższone stężenie biomarkerów martwicy mięśnia serca. Dowodzi to występowania nekrozy kardiomiocyta w przebiegu choroby. Poziom troponiny sercowej (TnI) oraz frakcji MB kinazy kreatynowej (CKMB) jest zwykle niewysoki w stosunku do zaburzeń kurczliwości, niższy niż u pacjentów z pełnościennym zawałem serca STEMI i porównywalny do pacjentów z zawałem serca NSTEMI^{30,31}. Szczyt stężenia troponiny przypada na 24 godziny od wystąpienia pierwszych objawów^{6,8}. Niekiedy stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego (MMMS) nie przekracza punktu odcięcia dla rozpoznania zawału. Dostępne są sprzeczne dane dotyczące korelacji stężenia MMMS i rokowania pacjentów z TTC. W jednym badaniu wyższy poziom troponiny sercowej wiązał się z istotnie większym ryzykiem rozwoju ostrej niewydolności serca²⁶. W dwóch innych badaniach nie wykazano związku pomiędzy stężeniem troponiny, a ryzykiem wystąpienia powikłań w ostrej fazie zachorowania lub zgonem^{18,32}. Stężenie peptydów natriuretycznych (BNP, NT-proBNP) zwykle jest także podwyższone u pacjentów z TTC, a ich wysoka wartość może stanowić zły czynnik rokowniczy^{32,33}. W pracy Madhavana i wsp. stężenie BNP było wyższe w grupie TTC niż w grupie STEMI. Wykazał on ponadto, że wysoki stosunek szczytowych wartości peptydu natriuretycznego i troponin sercowych może stanowić cenną wskazówkę w diagnostyce różnicowej TTC i zawału serca³¹. Oznaczenie poziomu endogennych katecholamin lub kortyzolu nie niesie za sobą udowodnionej skuteczności w diagnostyce pacjentów z TTC i nie pozwala rozróżnić w wiarygodny sposób TTC i zawału serca³¹. Do chwili obecnej nie ma biomarkera pozwalającego rozpoznać TTC ze 100% czułością i swoistością. Ostatnio Jaguszewski i wsp. w oparciu o próbki krwi pacjentów z czterech europejskich ośrodków kardiologicznych (w tym I Kliniki i Katedry Kardiologii GUMed) opisał cztery cząstki microRNA jako swoisty i czuły marker TTC, wymagający jednak dalszych badań i walidacji³⁴.

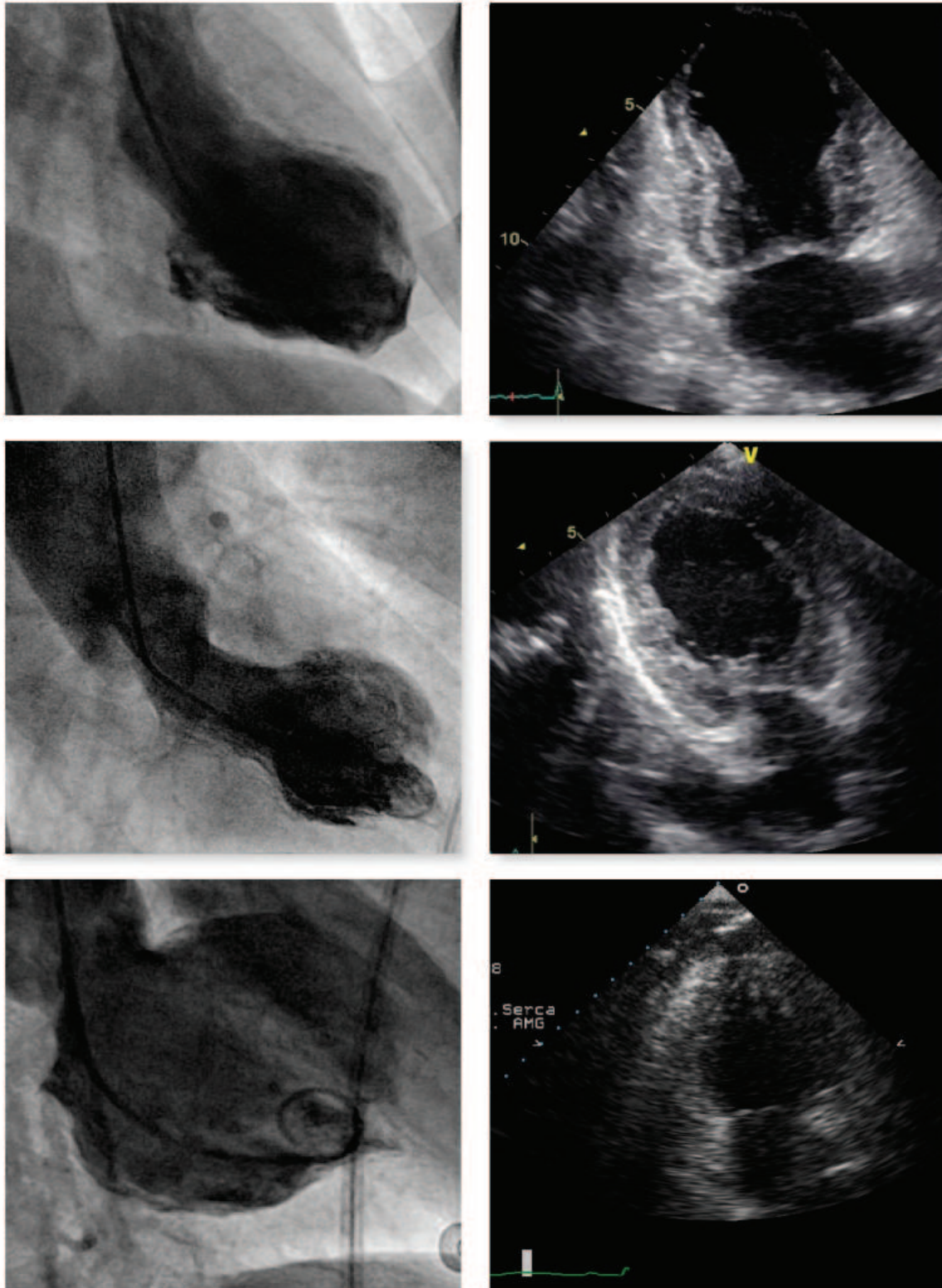
Przezskłatkowe badanie echokardiograficzne (TTE) odgrywa kardynalną rolę w diagnostyce pacjenta z bólem w klatce piersiowej. W kardiomiopatii wywołanej

stresem TTE służy do oceny morfologii jam serca, oceny dysfunkcji skurczowej komór serca, która może mieć charakter hipokinezy, akinezy lub dykinezy (ang. *ballooning*), oceny dysfunkcji rozkurczowej, diagnozy ewentualnych powikłań oraz monitorowania zdrowienia³⁵. W klasycznej postaci TTC zakres odcinkowych zaburzeń kurczliwości obejmuje segmenty koniuszkowe i środkowe ścian mięśnia lewej komory serca, z często obserwowaną hiperkinezą segmentów podstawnych³⁶. Dalsze obserwacje kardiomiopatii pokazały, iż klasyczny obraz regionalnych zaburzeń kurczliwości, nie jest jedynym morfologicznym wariantem choroby. Nierzadko w ostrej fazie TTC obserwuje się zaburzenia kurczliwości jedynie segmentów środkowych z zachowaną dobrą, lub bardzo dobrą funkcją segmentów koniuszkowych i koniuszka mięśnia lewej komory³⁷. Taki wariant nosi nazwę *midventricular ballooning TTC* i może stanowić nawet 40% wszystkich przypadków kardiomiopatii wywołanej stresem³⁸. Innym typem jest tak zwana odwrócona postać TTC (ang. *inverted TTC*), w której akinetyczne są segmenty podstawne i środkowe lewej komory, zaś segmenty koniuszkowe wykazują hiperkinezę³⁹. Najrzadszą postacią TTC, wymagającą jednocześnie największej ostrożności w stawianiu jej rozpoznania, jest wariant w którym zaburzenia kurczliwości są ograniczone do obszaru unaczynienia jednej tętnicy wieńcowej (ang. *focal TTC*)⁴⁰. Został opisany przypadek pacjentki I Kliniki Kardiologii GUMed, u której TTC ma charakter nawrotowy, a obserwowane do tej pory 3 epizody choroby za każdym razem cechował inny wzorzec odcinkowych zaburzeń kurczliwości⁴¹. Procesem chorobowym w TTC może być także objęta prawa komora serca. W pracy Elesbera i kolegów dysfunkcja prawej komory dotyczyła 8 z 25 pacjentów i towarzyszył jej cięższy przebieg kliniczny ostrej fazy choroby⁴². Zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej i prawej komory serca mają charakter przejściowy i uważa się, że w zdecydowanej większości przypadków są w pełni odwracalne.

Do powikłań TTC, których rozpoznanie i monitorowanie opiera się na TTE zaliczamy zawężanie drogi wypływu lewej komory, skurczowy ruch przedniego płątka zastawki mitralnej do przodu, niedomykalność mitralną, obecność skrzepliny w lewej komorze serca oraz pęknięcie wolnej ściany lewej komory lub przegrody międzykomorowej³⁵.

Wykonanie koronarografii u pacjentów z podejrzeniem TTC jest obowiązkowe w celu wykluczenia istotnych angiograficznie przewężeń w nasierdziowych tętnicach

wieńcowych. Należy nadmienić, że obecność istotnych angiograficznie zmian i konieczność ewentualnej rewaskularyzacji wieńcowej nie wyklucza rozpoznania TTC⁴³. W trakcie cewnikowania serca lewego, u pacjenta z podejrzeniem TTC po koronarografii można wykonać wentrykulografię, na podstawie której możliwe jest określenie zakresu odcinkowych zaburzeń kurczliwości, ocena globalnej funkcji skurczowej lewej komory oraz wykluczenie istotnej niedomykalności zastawki mitralnej. Chociaż opisano typowe zmiany dla TTC w badaniu patomorfologicznym, biopsja endomiokardialna nie jest wykonywana rutynowo⁴⁴.



Ryc. 2 Rycina przedstawiająca trzy warianty anatomiczne kardiomiopatii Takotsubo. Po stronie lewej wentrykulogramy, po prawej odpowiadający im obraz echokardiograficzny w późnoskurczowej fazie cyklu pracy serca. Panel górny przedstawia klasyczną postać TTC- *apical ballooning*. Panel środkowy przedstawia postać *midventricular ballooning* TTC. Panel dolny przedstawia najrzadszą postać - *inverted* TTC (materiał własny).

1.5. Patofizjologia

Etiopatogeneza TTC jest niejasna. Istnieje wiele hipotez, którymi próbuje tłumaczyć się przyczynę wystąpienia choroby, z których dominująca jest teoria negatywnego wpływu na serce wysokich stężeń endogennej adrenaliny⁴⁵. Wpływ silnego stresu poprzedzający zwykle zachorowanie, zdaje się potwierdzać to przypuszczenie. Stężenie endogennych katecholamin w osoczu pacjentów z TTC jest w pierwszych dobach hospitalizacji 2-3-krotnie wyższe niż u pacjentów z zawałem serca⁴⁶. Patologicznie wysokie stężenia amin katecholowych, zwiększając ilość wolnych rodników, mogą wykazywać bezpośrednie działanie toksyczne na kardiomiocyt⁴⁷. W sercu człowieka występują receptory adrenergiczne (ang. *adrenergic receptors*, AR) β 1, β 2 i β 3 różniące się powinowactwem do agonistów, wewnątrzkomórkowym szlakiem sygnalizacyjnym i gęstością na powierzchni kardiomiocyta^{48,49}. Nadmierna stymulacja receptorów betaadrenergicznych w sercu (β 1AR i β 2AR), poprzez szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania i stymulację białka Gs, prowadzi do kardiotoksycznego stresu oksydacyjnego, przeładowania cytoplazmy komórek serca wapniem i martwicy⁴⁵. Receptory β 2AR w odróżnieniu od β 1AR, które łączą się wyłącznie z białkiem Gs (stymulującym) wykazują dwojaką reakcję na stymulację, poprzez białko Gs lub Gi (inhibitorowe)⁴⁹. Heterogenne działanie receptora β 2AR zależne jest od rodzaju i stężenia agonisty, który do niego przyłącza się. Na modelu mysim nadmierna stymulacja adrenaliną (ale nie noradrenaliną) receptora β 2AR prowadziła do sprzężenia z białkiem Gi, co skutkowało zmniejszeniem stężenia cAMP i wywoływało efekt inotropowo ujemny⁵⁰. Podanie dożylnie szczurom dużych dawek adrenaliny w obserwacji Paur i wsp. skutkowało redukcją frakcji skracania segmentów koniuszkowych i środkowych lewej komory o 30%. Jeśli podawano dodatkowo toksynę krztuśca - będącą inhibitorem białka Gi, efekt ten nie był obserwowany⁵¹. Większa koncentracja receptorów β 2AR na koniuszku serca ssaków, może tłumaczyć zaburzenia kurczliwości obserwowane w typowej postaci TTC⁴⁹.

Pośród innych, mniej prawdopodobnych hipotez etiologii TTC wymienia się: 1) zatrzymany zawał serca (*aborted MI*) czyli zawał serca wywołany pęknięciem blaszki miażdżycowej z następową szybką i całkowitą spontaniczną rekanalizacją (endogenne procesy fibrylizy, wpływ leków przeciwplatekcyjnych i heparyny), 2) rozlany spazm mikrokrazenia lub wielonaczyniowy spazm epikardialnych tętnic

wieńcowych, 3) zawężanie drogi odpływu lewej komory powodujące wewnątrzsercowy gradient ciśnień i upośledzenie podwosierdziowego przepływu wieńcowego w obrębie koniuszka serca, 4) ogniskowe zapalenie mięśnia sercowego^{45,52}.

Częstsze występowanie kardiomiopatii wywołanej stresem u kobiet w okresie pomenopauzalnym tłumaczy się zmniejszeniem stężenia estrogenów we krwi, które mają działanie kardioprotekcyjne i sympatykolityczne i niwelują wpływ niefizjologicznych stężeń katecholamin na serce⁵³.

1.6. Leczenie

Do chwili obecnej nie dysponujemy badaniami klinicznymi, które oceniałyby i porównywały interwencje terapeutyczne podejmowane u pacjentów z TTC. Postępowanie w chorobie opiera się zatem dzisiaj na zrozumieniu jej patofizjologii, leczeniu objawów oraz jej powikłań⁴⁴. Manifestacja kliniczna i jej bezsporne podobieństwo do OZW, nakazują postępować w początkowym okresie zgodnie z zasadami diagnostyki i leczenia zawału serca^{6,44}. Odróżnienie TTC od zawału serca przy użyciu metod nieinwazyjnych przy obecnym stanie wiedzy wydaje się być niemożliwe. Angiografię tętnic wieńcowych należy wykonać niezwłocznie, zwłaszcza jeśli u chorego przy przyjęciu utrzymuje się ból w klatce piersiowej, a w EKG obserwuje się uniesienie odcinka ST lub dynamiczne zmiany odstępu ST-T. Podanie leków fibrynolitycznych u pacjentów z TTC nie przynosi żadnych korzyści i naraża pacjenta na potencjalne powikłania tej terapii, jednakże w przypadku pacjentów z uniesieniem odcinka ST i przy braku możliwości wykonania pilnej koronarografii nie należy odstępować od tej formy leczenia reperfuzyjnego nawet przy podejrzeniu TTC^{6,23}.

Biorąc pod uwagę związek TTC z silnym stresem emocjonalnym bądź fizycznym, identyfikacja i jeśli to możliwe eliminacja czynnika sprawczego oraz wczesna opieka psychologiczna odgrywają ważną rolę w leczeniu. Należy rozważyć stosowanie leków anksjolitycznych i uspokajających, mając jednakże na uwadze możliwość wydłużenia odstępu QT w trakcie ich stosowania⁵⁴. Chociaż etiopatogeneza TTC nie została jednoznacznie potwierdzona, hipotezę o kardiotoksycznym wpływie patologicznie wysokich stężeń endogennych

katecholamin uważa się za dominującą. Na jej podstawie ostrożne stosowanie betaadrenolityków we wczesnej fazie TTC wydaje się być racjonalnym. W literaturze sugeruje się stosowanie betaadrenolityków nieselektywnych (karwedilol, propranolol, nadolol), które wywierają antagonistyczny wpływ zarówno na receptory alfa i beta adrenergiczne co może niwelować wazokonstrykcję obwodową i poprawiać warunki pracy serca (zmniejszenie obciążenia następczego) ⁴⁴. Z powodu nagłej dysfunkcji skurczowej lewej komory, pacjenci z TTC w ostrej fazie nierzadko prezentują objawy niewydolności serca, którą należy leczyć przy użyciu powszechnie stosowanych grup leków – inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) lub antagonistów receptora dla angiotensyny (ARB), betablokerów, antagonistów aldosteronu, leków moczopędnych ^{6,44}. Pacjenci niestabilni hemodynamicznie powinni być leczeni w warunkach intensywnego nadzoru kardiologicznego. Jeśli u pacjenta wystąpi niewydolność oddechowa (w przebiegu obrzęku płuc, nakładającego się zaostrzenia POCHP, zapalenia płuc) należy stosować wentylację mechaniczną. W przypadku obserwowanej hipotonii, czy wstrząsu kardiogennego zastosowanie egzogennych amin katecholowych jest kontrowersyjne ²⁶. W takich sytuacjach należy raczej rozważyć dożylną płynoterapię pod kontrolą ośrodkowego ciśnienia żylnego, stosowanie lewosimendanu czy urządzeń wspomagających funkcję lewej komory (ang. *Intra-aortic Balloon Pump- IABP, Left Ventricle Assist Device-LVAD*) ⁵⁵⁻⁵⁷. Leczenia przeciwplatekcyjne przy pierwszym kontakcie z chorym na TTC opiera się na stosowanym w konkretnym ośrodku schemacie leczenia OZW (kwas acetylosalicylowy, tikagrelor, prasugrel, kłopidogrel). Biorąc pod uwagę ryzyko powstania skrzepliny w akinetycznym obszarze koniuszka lewej komory, zawsze należy rozważyć stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego (heparyna, antagoniści witaminy K) ⁴⁴.

Leczenie przewlekłe pacjentów z TTC także ma charakter empiryczny i nie zostało określone w randomizowanych próbach klinicznych, czy chociażby w oficjalnym stanowisku eksperckim. Stosowanie betaadrenolityków i ACEI etc. wydaje się być racjonalne do czasu powrotu prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory ²³.

Przewlekłe stosowanie leków przeciwplatekcyjnych u pacjentów, u których nie stwierdzono zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, nie wydaje się być celowe.

Wczesny przebieg TTC cechuje tendencja do występowania powikłań. Do najczęstszych zalicza się ⁴⁴:

- lewokomorową niewydolność serca: obrzęk płuc, wstrząs kardiogeny
- skurczowy ruch przedniego płątka zastawki mitralnej do przodu (SAM)
- dynamiczne zawężanie drogi odpływu lewej komory (LVOTO)
- niedomykalność mitralna (MR)
- komorowe zaburzenia rytmu serca - migotanie komór (ang. *ventricular fibrillation*, VF), częstoskurcz komorowy (ang. *ventricular tachycardia*, VT), wielokształtny częstoskurcz komorowy (fr. *torsade de pointes*, TdP)
- nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF).
- zaburzenia automatyzmu i przewodzenia
- obecność skrzepliny w lewej komorze serca, zatorowość obwodowa.
- pęknięcie wolnej ściany lewej komory serca

Martwica kardiomiocytów, istotne upośledzenie funkcji lewej komory, balonowate rozdęcie i rozciąganie mięśnia serca, wydłużenie odstępu QT to główne czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. Podnosi to znaczenie i konieczność monitorowania EKG u pacjentów w pierwszych dobach TTC.

1.7. Rozpoznanie

Kardiomiopatię Takotsubo należy podejrzewać u pacjenta, u którego nagle wystąpił ból w klatce piersiowej, w EKG obserwuje się zmiany sugerujące ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, w echokardiogramie występują zaburzenia kurczliwości, a koronarografia nie ujawnia istotnych przewężeń w nasiedziowych tętnicach wieńcowych. Najczęściej stosowanymi kryteriami rozpoznania są zmodyfikowane kryteria wg Mayo Clinic (Tab. 2.). Co ważne płeć, wiek, wystąpienie czynnika stresowego poprzedzającego chorobę nie zostały w nich uwzględnione, ponieważ TTC dotyczyć może osób obojga płci, w każdym wieku i bez jednoznacznie zdefiniowanego stresora. Warunkiem do postawienia ostatecznego rozpoznania jest

udowodnienie wycofania się zaburzeń kurczliwości i powrót funkcji lewej komory, co wymusza wykonanie kontrolnego echo po wypisie ze szpitala.

Kryteria rozpoznania kardiomiopatii Takotsubo według Mayo Clinic
Prześciowa hipokineza, akineza lub dyskineza środkowych segmentów lewej komory z zajęciem lub bez zajęcia koniuszka; regionalne zaburzenia kurczliwości swoim zasięgiem wykraczające poza obszar unaczynienia jednej tętnicy wieńcowej *
Nieobecność choroby wieńcowej lub angiograficznych dowodów występowania pękniętej blaszki miażdżycowej **
Nowe zmiany w EKG (uniesienie odcinka ST i/lub odwrócenia załamka T) lub podwyższone stężenie troponin sercowych
Wykluczenie pheochromocytoma, zapalenia mięśnia sercowego
* W rzadkich przypadkach u pacjentów mogą być obserwowane odcinkowe zaburzenia kurczliwości ograniczone do unaczynienia pojedynczej tętnicy wieńcowej ** Obecność istotnych angiograficznie przewężeń w tętnicach wieńcowych nie wyklucza rozpoznania kardiomiopatii Takotsubo

Tab. 2. Tabela przedstawiająca kryteria rozpoznania TTC według Mayo Clinic ⁴.

1.8. Rokowanie

Śmiertelność wewnątrzszpitalna u pacjentów z TTC jest różna w różnych badaniach i oceniana na 0% do 8% ⁶. Dotychczas uważa się, że zaburzenia kurczliwości lewej komory ulegają pełnemu wycofaniu w czasie od kilku dni do kilkunastu tygodni ^{24,36,58}. Rokowanie odległe u pacjentów, którzy przeżyli ostrą fazę choroby jest dobre, a przewidywany czas przeżycia nie różni się w tej grupie istotnie, w porównaniu z populacją ludzi zdrowych ²³. TTC może mieć charakter nawrotowy, odsetek pacjentów u których może wystąpić nawrót choroby wynosi 5 - 10% ⁶.

II. 2. Budowa mięśnia sercowego i mechanika pracy serca

Mięśniówkę komór serca cechuje niezwykle skomplikowany układ, który do dzisiejszego dnia nie został do końca wyjaśniony. Przyjęto model trójwarstwowej architektury mięśnia lewej komory, które to warstwy pozostają ze sobą w ścisłej

łącności i stanowią morfologiczne i czynnościowe kontinuum⁵⁹. Patrząc na serce od strony jego ściany przedniej, włókna położone podnasierdziowo tworzą tzw. **zewnętrzną warstwę skośną** o orientacji lewoskrętnej i kącie nachylenia około - 60 stopni. Orientacja włókien ulega zmianie w środkowej warstwie miokardium na okrężną i przebiegającą pod kątem 0 stopni (**okrężna warstwa środkowa**). Włókna biegnąc dalej w stronę wnętrza jamy serca, w obszarze podwsierdziowym tworzą **warstwę wewnętrzną podłużną**, o orientacji prawoskrętnej i kącie nachylenia około 80 stopni^{59,60}. Heterogenna budowa miokardium przekłada się na skomplikowaną mechanikę pracy serca. W trakcie skurczu serca komory zmniejszają się nie tylko w swym wymiarze poprzecznym (radialnym), za co odpowiada okrężna warstwa środkowa włókien wykonując pracę tłoczącą. Włókna warstwy zewnętrznej, a przede wszystkim wewnętrznej, zmniejszają jej wymiar podłużny, tak aby redukcja światła komór wywołana pracą włókien okrężnych nie została utracona przez ich wydłużenie⁵⁹⁻⁶¹. Poza ruchem w kierunkach poprzecznym i podłużnym zauważono, że podstawa i koniuszek serca wykonują także przeciwstawny ruch okrężny. W trakcie skurczu izowolumetrycznego podstawa serca wraz z zamkniętymi zastawkami mitralną i trójdzielną oraz koniuszek serca obracają się w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara obserwując ruch od strony koniuszka. Następnie we właściwej fazie skurczu podstawa serca zaczyna obracać się w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, zaś koniuszek dalej obraca się w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara⁶¹⁻⁶⁴. Energia zgromadzona w kolagenowym matrixie i białkach cytoszkieletu serca zostaje uwolniona w biernej fazie rozkurczu, co powoduje ruch okrężny w odwrotnych kierunkach i warunkuje czynne zasysanie krwi z przedsionków do komór⁶⁴. Ten złożony i trójwymiarowy ruch serca określono mianem ruchu wyżymającego (ang. *wringing*)⁶⁵. Jako pierwszy zauważył i opisał go w 1628 sir William Harvey w swym dziele „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus” (Ryc. 3.)⁶⁶. Pierwsza ilościowa ocena ruchu rotacyjnego serca dokonywana była w sposób inwazyjny - u zwierząt oraz pacjentów, którzy byli poddawani operacjom kardiochirurgicznym. Ostatnie dwie dekady przyniosły rozwój w analizie ruchu rotacyjnego metodami nieinwazyjnymi z rezonansem magnetycznym z funkcją tagowania tkankowego jako złotym standardem⁶³. Jak dowiedziono ruch rotacyjny lewej komory odgrywa dużą rolę w jej funkcji skurczowej oraz rozkurczowej, a techniki służące do jego analizy stanowią narzędzie w diagnostyce dysfunkcji miokardium^{64,67}.



Ryc. 3. Strona tytułowa dzieła sir Williama Harvey'a pt. „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus”.

II. 3. Echokardiograficzna ocena funkcji lewej komory serca metodami klasycznymi

Obecnie echokardiografia stanowi jedną z najważniejszych metod obrazowania w kardiologii. W sposób nieinwazyjny i powtarzalny oferuje dane o morfologii i funkcji poszczególnych struktur serca. Postępująca miniaturyzacja oraz poprawienie jakości obrazowania sprawiły, że dostępność do badania echokardiograficznego jest coraz szersza. Echokardiograf staje się powoli narzędziem codziennego użytku w oddziale ratunkowym, oddziale intensywnej opieki medycznej czy na sali operacyjnej. Jednym z najczęściej stawianych pytań echokardiograficie jest ocena funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca. Parametrem najszerzej stosowanym w codziennej praktyce klinicznej jest frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricle Ejection Fraction*, LVEF). Ma ona udowodnioną wartość diagnostyczną, rokowniczą, na jej podstawie podejmuje się decyzje terapeutyczne^{68,69}. Przyjęta w codziennej praktyce jest wzrokowa ocena funkcji lewej komory, której podstawowym ograniczeniem jest doświadczenie lekarza wykonującego badanie^{69,70}.

Najwcześniejszą metodą ilościowej oceny globalnej funkcji skurczowej lewej komory były pomiary liniowe grubości przegrody m-k i ściany tylnej oraz wymiarów wewnętrznych skurczowego (ang. *Left Ventricular end Systolic Dimension*, LVSD) i rozkurczowego (ang. *Left Ventricular end Diastolic Dimension*, LVDD) jamy lewej komory w projekcjach przymostkowych w osi długiej. Warunkiem prawidłowości pomiarów jest ich prostopadły przebieg w stosunku do ścian i osi długiej lewej komory. Na ich podstawie można wyliczyć najprostszy z parametrów opisujących całkowitą czynność skurczową lewej komory - frakcję skracania (ang. *fractional shortening*, FS), który określa formuła:

$$FS = LVDD - LVSD / LVDD \times 100\%$$

Wzór 1. Wzór opisujący najprostszy parametr funkcji lewej komory - frakcję skracania. FS - frakcja skracania, LVDD - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory LVSD - wymiar końcowoskurczowy lewej komory.

Na podstawie pomiarów liniowych można także, przy użyciu np. formuły Teichholza wyliczyć wartość LVEF. Pomiary liniowe dokonywane są na poziomie segmentów podstawnych lewej komory, dlatego w przypadku obecności odcinkowych zaburzeń kurczliwości w innych obszarach lewej komory, nie są zalecane ⁷¹.

Echokardiografia dwuwymiarowa pozwala określić powierzchnie jamy lewej komory w kilku projekcjach i na ich podstawie wyliczyć parametry objętościowe. Wykonanie ręcznego obrysu granicy wsierdzia w projekcjach koniuszkowych cztero- i dwujamowej pozwala policzyć objętości rozkurczową (ang. *Left Ventricular end Diastolic Volume*, LVEDV) i skurczową (ang. *Left Ventricular end Systolic Volume*, LVESV) lewej komory. Pochodną tych objętości jest frakcja wyrzutowa, którą określa wzór:

$$\text{LVEF} = \text{LVEDV} - \text{LVESV} / \text{LVEDV} \times 100\%$$

Wzór 2. Wzór opisujący frakcję wyrzutową lewej komory. LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEDV - objętość końcoworozkurczowa lewej komory LVESV - objętość końcowoskurczowa lewej komory.

Zalecaną przez *European Society of Cardiology* i *American Heart Association* metodą obliczania objętości i frakcji wyrzutowej lewej komory jest dwupłaszczyznowa metoda sumowania dysków według zmodyfikowanej formuły Simpsona ⁷¹. W tej metodzie jama lewej komory w projekcjach koniuszkowych dwu- i czterojamowej dzielona jest na szereg dysków, których suma objętości w fazie skurczu i rozkurczu stanowi odpowiednio LVESV i LVEDV. W ostatnich latach coraz szerzej do automatycznej oceny powierzchni, objętości i frakcji wyrzutowej stosowana jest technika oferowana przez oprogramowanie echokardiografów zwana automatyczną detekcją wsierdzia (ang. *Automated Function Imaging*, AFI) ⁷². Do codziennej praktyki wchodzi także echokardiografia trójwymiarowa, którą cechuje większa dokładność i ściślejsza korelacja z kardiologicznym rezonansem magnetycznym, w ocenie objętości lewej komory i jej frakcji wyrzutowej ^{73,74}.

Echokardiografia dwuwymiarowa pozwala także na ocenę regionalnej funkcji lewej komory serca. Lewą komorę obrazowaną w projekcjach przymostkowej w osi

dłuższej i krótkiej oraz koniuszkowej 4- i 2-jamowej dzieli się na 16, a uwzględniając ścisły obszar koniuszka serca, na 17 segmentów ⁷¹. Dla każdego z segmentów osobno określa się kurczliwość i przydziela wartość liczbową - normokineza lub hiperkineza – 1 punkt, hipokineza -2 punkty, akineza – 3 punkty, dyskineza - 4 punkty. Suma wartości liczbowych zobrazonych segmentów podzielona przez ich ilość daje iloraz określony mianem wskaźnika kurczliwości odcinkowej (*wall motion score index, WMSI*).

II. 4. Echokardiograficzna ocena funkcji lewej komory serca przy użyciu zjawiska doplera

Echokardiografia doplerowska, która pozwala na obrazowanie przepływu krwi również znalazła kliniczne zastosowanie w ocenie globalnej funkcji skurczowej lewej komory ⁷⁵. Na jej podstawie można obliczyć objętość wyrzutową lewej komory (ang. *stroke volume*, SV) jako iloczyn całki prędkości krwi przepływającej przez ujście tętnicze lewe w czasie skurczu (ang. *Time Velocity Integral*, TVI) i powierzchni tego ujścia (ang. *cross-sectional area*, CSA) jak we wzorze.

$$SV = TVI \times CSA$$

Wzór 3. Wzór opisujący objętość wyrzutową. SV - objętość wyrzutowa, TVI - całka prędkości krwi w ujściu tętniczym lewym, CSA - powierzchnia ujścia

Objętość wyrzutowa nie jest prostą pochodną funkcji skurczowej lewej komory, zależy bowiem od wielu czynników, ale pozwala oszacować w przybliżeniu rzut serca (ang. *cardiac output*, CO) wg wzoru:

$$CO = SV \times HR$$

Wzór 4. Wzór opisujący rzut serca. CO - rzut serca, SV - objętość wyrzutowa, HR - częstość akcji serca.

Innym parametrem określanym metodami echokardiografii dopplerowskiej jest ocena szybkości zmiany ciśnienia w lewej komorze podczas skurczu czyli obliczenie dp/dt . Ten niezależny od warunków obciążenia lewej komory parametr, obliczany jest przy użyciu widma dopplerowskiego fali ciągłej niedomykalności mitralnej, na którym określa się dwa punkty, w których fala zwrotna osiąga prędkość 1 m/s oraz 3 m/s ⁷⁶. Punkty te odpowiadają gradientowi ciśnień pomiędzy lewą komorą i lewym przedsionkiem o wartości 4 mmHg i 36 mmHg. Parametr dp/dt jest ilorazem różnicy wyżej wymienionych gradientów (32 mmHg) i czasu jaki upłynął między tymi punktami co przedstawia wzór:

$$dp/dt = 32 \text{ mmHg} / dt$$

Wzór 5. Wzór opisujący parametr dp/dt w ocenie funkcji skurczowej lewej komory.

Tkankowa echokardiografia dopplerowska (ang. *Tissue Doppler Echocardiography*, TDE) jest kolejną techniką służącą do oceny globalnej i odcinkowej funkcji skurczowej lewej komory. Oznaczenie prędkości ruchu tkanki w TDE opiera się na tych samych zasadach co obliczenie prędkości przepływającej krwi w doplerze fali pulsacyjnej czy doplerze kodowanym kolorem. Zastosowanie odpowiednich algorytmów oraz filtrów prędkości (ang. *low pass filter*) pozwala wyróżnić sygnał pochodzący od gęstych i wolniej poruszających się struktur serca takich jak miokardium czy łącznotkankowe pierścienie zastawek. TDE cechuje duża rozdzielczość przestrzenna i czasowa. Dane uzyskane z TDE można analizować przy użyciu doplera pulsacyjnego – w uzyskanych spektrach oznacza się maksymalną prędkość, nachylenie oraz interwały czasowe. Badanie obrazów uzyskanych z TDE znakowanego kolorem pozwala pozyskać bardziej złożone parametry ruchu serca takie jak odkształcenie (ang. *strain*), przemieszczenie (ang. *displacement*) czy tempo odkształcenia (ang. *strain rate*) ^{68,77}.

Wszystkie metody opisane powyżej nie oceniają złożonej i wielopłaszczyznowej mechaniki skurczu lewej komory i są oparte (za wyjątkiem echokardiografii dopplerowskiej) na analizie przyrostu grubienia mięśnia lewej komory.

II. 5. Echokardiograficzna ocena funkcji lewej komory serca techniką śledzenia markerów akustycznych (*STE-speckle-tracking echoacrdiography*)

Technika śledzenia markerów akustycznych jest relatywnie nową metodą służącą do oceny funkcji mięśnia sercowego⁷⁸. Pozwala w sposób obiektywny, ilościowy i niezależny od kąta analizy na ocenę globalnej i odcinkowej funkcji lewej komory serca^{64,78-80}. Podstawą powstawania obrazu w echokardiografii jest odbicie ultradźwięków od granic ośrodków o różnej gęstości przy założeniu, że długość obrazowanych struktur jest większa od długości fali ultradźwiękowej. Gdy ultradźwięki napotkają na strukturę, której wielkość jest mniejsza od długości fali ultradźwiękowej (włókna mięśniowe, fragmenty tkanki łącznej, kapilary, elementy morfotyczne krwi), fale emitowane przez głowicę ulegają rozproszeniu we wszystkich kierunkach. Część rozproszonych ultradźwięków powraca wstecznie do głowicy (echa rozproszone)⁶⁸. Zjawisko to wykorzystywane jest np. w module doplerowskim do pomiarów przepływów krwi, gdzie ultradźwięki ulegają rozproszeniu od wiele mniejszych składników krwi lub do analizy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (ang. *Cyclic variation of integrated backscatter*, CVIBS). CVIBS jest techniką wykorzystywaną do jakościowej oceny mięśnia sercowego. W module tym analizowane są sygnały rozproszone wyłącznie w miokardium, z pominięciem fal odbitych od granic ośrodków takich jak krew-tkanka czy tkanka-płyn osierdziowy⁸¹.

Interakcje pomiędzy wiązką ultradźwięków, a włóknami mięśniowymi mniejszymi od długości fali ultradźwiękowej, są także powodem niejednorodności obrazu echokardiograficznego w skali szarości. Powstałe punktowe ziarnistości (ang. *speckles* – *ziarna*) stanowią swoiste markery akustyczne. Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle tracking echocardiography*, STE) oparta jest na analizie zmiany ich położenia w dwuwymiarowych obrazach echokardiograficznych wysokiej rozdzielczości w cyklu pracy serca^{64,82}. Śledząc przemieszczenie markerów akustycznych przy użyciu nowoczesnych algorytmów, można uzyskać dane na temat prędkości przemieszczenia (ang. *velocity*), wartości przemieszczenia (ang. *displacement*), tempa odkształcenia (ang. *strain rate*) oraz odkształcenia (ang. *strain*) miokardium w trzech kierunkach przestrzennych –

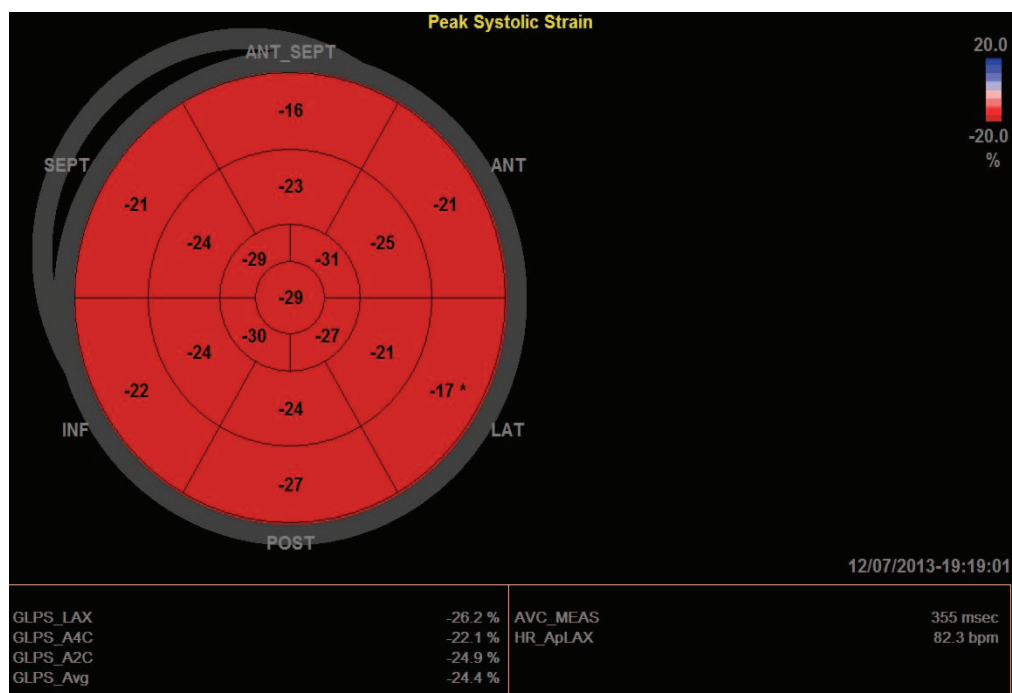
podłużnym (ang. *longitudinal*), poprzecznym (ang. *radial*) i okrężnym (ang. *circumferential*), a także rotacji lewej komory^{64,67,78,79,82}. Do parametrów ocenianych przy użyciu STE, które znajdują coraz szersze zastosowanie w klinice zaliczamy:

1) odkształcenie (*strain*) [%]- pomiar określający stopień deformacji analizowanego obszaru miokardium w odniesieniu do jego położenia wyjściowego. Wyrażony jest on w procentach. Przyjęto przyjmować wartości ujemne gdy odkształcenie ma charakter skracania lub ścieńczenia oraz dodatnie gdy odkształcenie polega na wydłużaniu lub grubieniu. Wyróżnia się:

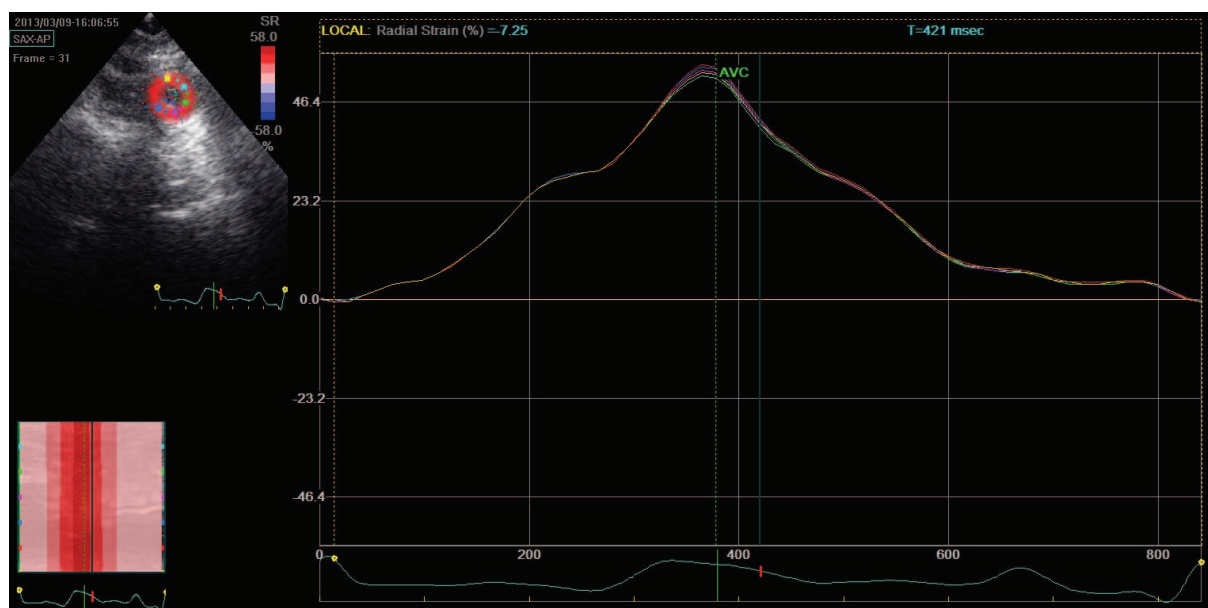
- **odkształcenie podłużne (ang. *longitudinal strain*)** – deformacja miokardium skierowana od podstawy do koniuszka serca określana w projekcjach koniuszkowych 3-jamowej, 4-jamowej i 2-jamowej. W zdrowym sercu w trakcie skurczu dochodzi do skracania wymiaru podłużnego lewej komory, stąd wartości ujemne odkształcenia podłużnego. Odkształcenie podłużne pozwala uzyskać dane o odcinkowej i całkowitej funkcji lewej komory serca (ang. *global longitudinal*, GLPS). Możliwa jest topograficzna prezentacja szczytowych wartości odkształcenia podłużnego (ang. *peak longitudinal strain*) w postaci mapy planarnej dla 17 segmentów lewej komory (Ryc. 4).

- **odkształcenie poprzeczne (ang. *radial strain*)** – deformacja miokardium skierowana do środka jamy lewej komory oceniana w projekcjach przymostkowych w osi krótkiej. W trakcie skurczu prawidłowo dochodzi do grubienia miokardium stąd odkształcenie poprzeczne w tej fazie cyklu przyjmuje wartości dodatnie. Różne formy prezentacji odkształcenia poprzecznego przedstawiono na Ryc. 5.

- **odkształcenie okrężne (ang. *circumferential strain*)** – deformacja miokardium polegająca na skracaniu włókien mięśniowych w wymiarze okrężnym prowadząc do zmniejszenia obwodu lewej komory oceniana w projekcjach przymostkowych w osi krótkiej. Fizjologicznie przyjmuje wartości ujemne.



Ryc. 4. Wartości odcinkowego i globalnego szczytowego odkształcenia podłużnego LV (GLPS) przedstawiona w formie mapy planarnej w 17-segmentowym modelu lewej komory u zdrowego ochotnika.

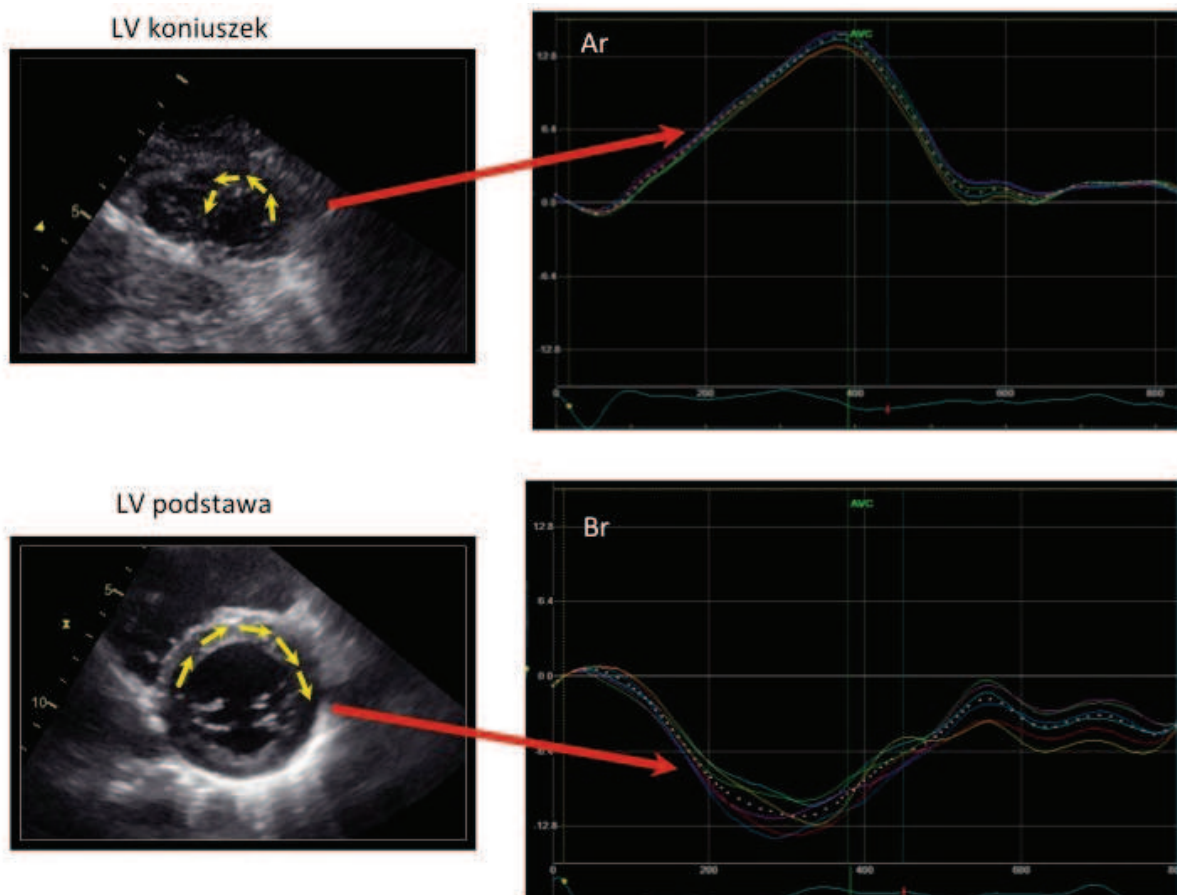


Ryc. 5. Różne formy prezentacji wartości odkształcenia poprzecznego (ang. *radial strain*) na poziomie segmentów koniuszkowych lewej komory u zdrowego ochotnika. Po stronie lewej przedstawiono podział koniuszka lewej komory na obszary zainteresowania (górze) oraz prezentację odkształcenia poprzecznego w trybie obrazowania jednowymiarowego M (dół). Po stronie prawej ilustracja odkształcenia poprzecznego w postaci wykresu. AVC- czas zamknięcia zastawki aortalnej.

2) tempo odkształcenia (ang. *strain rate*, *SR*) [1/sek]- parametr przedstawiający szybkość odkształcenia miokardium. SR wyliczamy dzieląc różnicę prędkości dwóch punktów w badanym obszarze przez odległość pomiędzy tymi punktami.

Jak wspomniano powyżej, przy użyciu algorytmów opartych o śledzenie markerów akustycznych, możliwa jest także analiza mechaniki obrotowej lewej komory^{62-64,67,82,83}. Odkształcenie obrotowe lewej komory opisują poniższe parametry:

- **rotacja (ang. *rotation*) [stopnie]**- parametr opisujący ruch obrotowy lewej komory w przekroju w osi krótkiej dookoła punktu zlokalizowanego w centrum masy lewej komory. Przyjmuje wartość kąta o jaki odchyła się miokardium w interesującym nas przekroju poprzecznym i w określonej fazie cyklu pracy serca, w stosunku do jego wartości wyjściowej. Jak wiadomo ruch rotacyjny koniuszka i podstawy serca odbywa się w przeciwstawnych kierunkach. Koniuszek obraca się w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, a kąt rotacji przyjmuje wartości dodatnie. Podstawa serca obraca się w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara i dla jej ruchu przyjęto wartości ujemne (Ryc. 6.). We wczesnej fazie diastole dochodzi do uwolnienia energii potencjalnej zgromadzonej w interstitium serca w czynnej fazie skurczu i miokardium na poszczególnych poziomach biernie odkształca się w kierunkach przeciwstawnych do obserwowanych w fazie systole (odkształcenie przeciwskrętne).



Ryc. 6. Rycina przedstawiająca kierunek odkształcenia obrotowego na poziomie koniuszka i podstawy serca oraz krzywe wyrażające wartości rotacji dla poszczególnych obszarów zainteresowania oraz wartość średnią (Ar- wartość rotacji koniuszka, Br- wartość rotacji podstawy serca).

- **skręcenie skurczowe lewej komory (ang. *twist*) [stopnie]** – bezwzględna różnica pomiędzy maksymalną wartością rotacji na poziomie koniuszka serca (Ar) i maksymalną wartością rotacji na poziomie podstawy serca (Br) (Ryc. 7.) co przedstawia wzór:

$$\text{twist } [^\circ] = \text{Ar } [^\circ] - (-\text{Br}) [^\circ]$$

Wzór 6. Wzór opisujący skręcenie skurczowe lewej komory (*twist*). Ar- wartość rotacji na poziomie koniuszka, Br- wartość rotacji na poziomie podstawy serca.

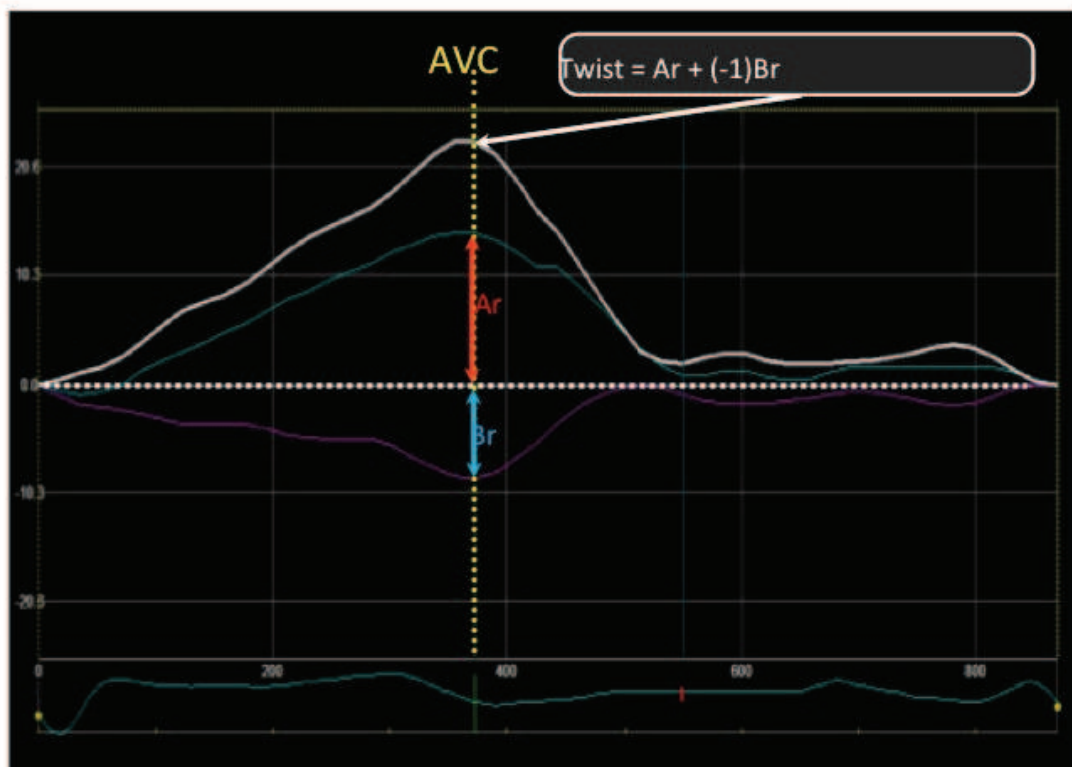
- **skręcenie skurczowe znormalizowane o wymiar podłużny lewej komory (ang. *torsion*) [stopnie/cm]**- iloraz skręcenia skurczowego lewej komory i średniej wartości wymiaru podłużnego lewej komory w rozkurczu (odległość pomiędzy

koniuszkiem i podstawą serca) w projekcjach koniuszkowych czterojamowej (4ch) i dwujamowej (2ch). (D) co przedstawia wzór:

$$\text{torsion } [^{\circ}/\text{cm}] = \text{twist } [^{\circ}] / (\text{średnia długość LV w 4ch i 2ch}) [\text{cm}]$$

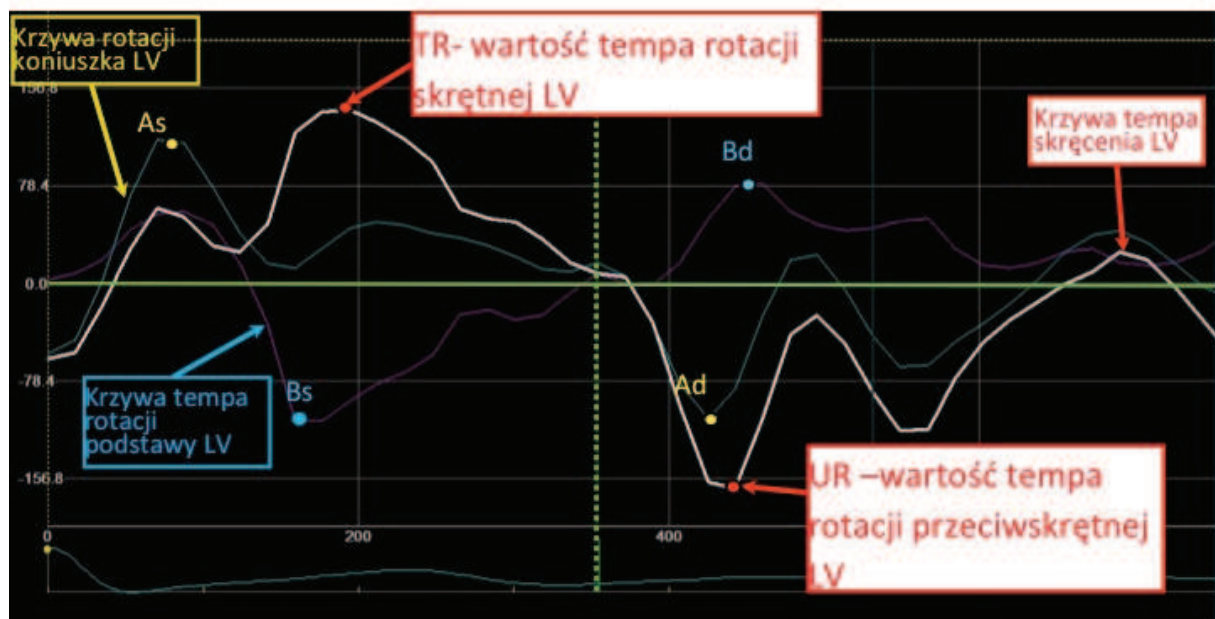
Wzór 7. Wzór opisujący skręcenie skurczowe znormalizowane o wymiar podłużny lewej komory (torsion). twist- skręcenie skurczowe, LV - lewa komora, 4ch- projekcja koniuszkowa czterojamowa, 2ch- projekcja koniuszkowa dwujamowa.

W literaturze istnieją różnice w definiowaniu całkowitej deformacji skrętnej lewej komory. Pojęć *twist* i *torsion* w pracach opisujących mechanikę skrętną serca używa się naprzemiennie do opisu tego samego zjawiska⁶³. Istnieje także różnorodność w definiowaniu powyższych zjawisk w kontekście cyklu hemodynamicznego pracy serca czyli czasu, w którym skręcenie jest mierzone. Kontrowersje te wynikają w pewnej mierze z faktu, że rotacja podstawy i koniuszka serca nie zawsze jest synchroniczna. Maksymalne wartości obrotu na obu poziomach nie muszą wypadać w tym samym punkcie czasowym, ani tym bardziej nie zawsze w czasie zamknięcia zastawki aortalnej, który kończy fazę skurczu. Chrzanowski zaproponował dla niejednoczesnej rotacji w obrębie lewej komory pojęcie gradientu czasowego deformacji skrętnej lewej komory⁸⁴.



Ryc 7. Rycina przedstawiająca wartość skręcenia skurczowego (twist) lewej komory serca (AVC - czas zamknięcia zastawki aortalnej, A_r - wartość rotacji koniuszka, B_r - wartość rotacji podstawy serca.

- **rozkurczowe odkształcenie przeciwskrętne lewej komory (Untwist) [stopnie]** - bezwzględna różnica pomiędzy wartościami obrotu przeciwskrętnego lewej komory na poziomie koniuszka serca i podstawy serca w fazie rozkurczu
- **tempo rotacji skrętnej i przeciwskrętnej (ang. twist rate, untwist rate)**- parametry przedstawiające tempo odkształcenia obrotowego uzyskiwane z krzywych temp rotacji skrętnej w skurczu i przeciwskrętnej w rozkurczu (Ryc.8).

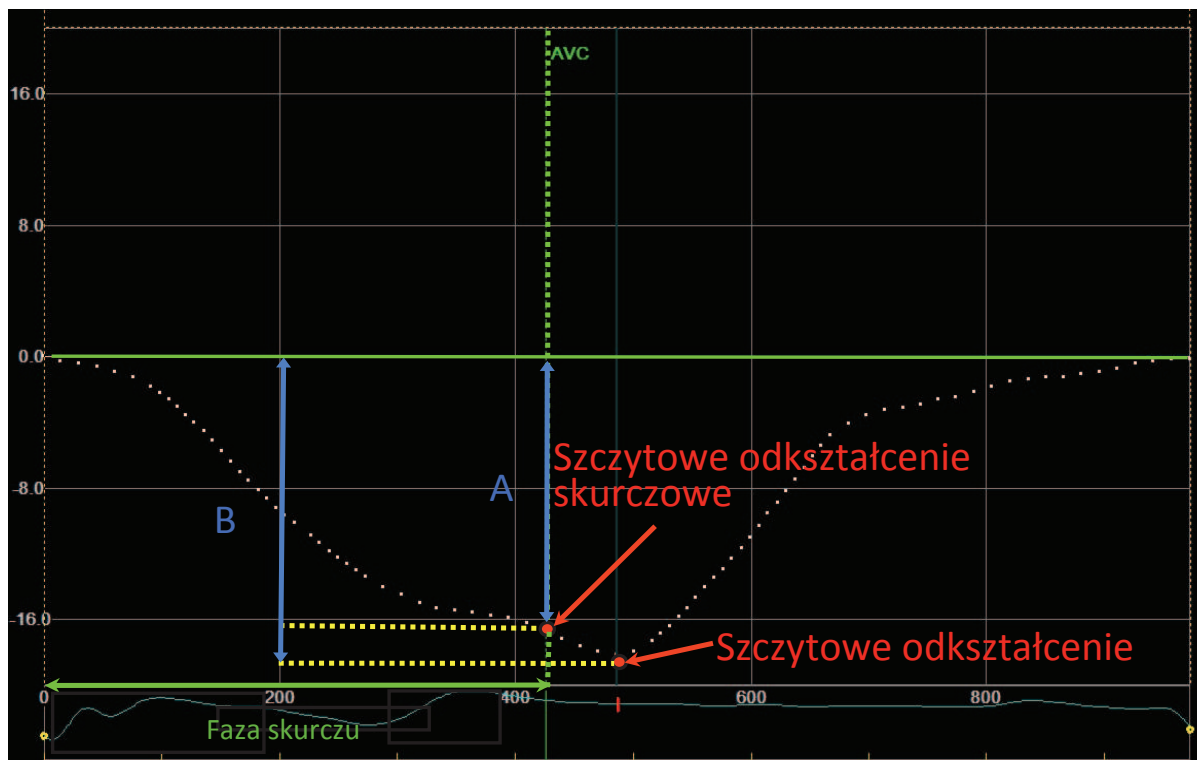


Ryc 8. Rycina przedstawiająca krzywe tempa rotacji na poziomie koniuszka i podstawy serca oraz krzywą tempa rotacji skrętnej i przeciwskrętnej lewej komory. Ad- wartość wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia koniuszka , As- wartość szczytowa skurczowego tempa odkształcenia koniuszka, Bd- wartość wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia podstawy serca , Bs- wartość szczytowa skurczowego tempa odkształcenia podstawy serca, TR- tempo skrętu, UR- tempo odkręcania

Funkcja serca jest procesem cyklicznym, dlatego osobnego komentarza wymaga ustalenie ram i punktów czasowych (ang. *timing*), w których dokonuje się pomiaru zmiennych pochodzących z analizy STE. W cyklu hemodynamicznym serca zamknięcie zastawki aortalnej (ang. *Aortic Valve Closure, AVC*) kończy fazę skurczu lewej komory (ang. *end-systole*). Punkt czasowy odpowiadający AVC wyznacza klik zamknięcia zastawki aortalnej obserwowany na spektrum przepływu przez zastawkę aortalną w badaniu dopplerowskim fali ciągłej w projekcji koniuszkowej pięciojamowej. Jednakże zauważono, że deformacja skurczowa lewej komory u części pacjentów nie musi kończyć się w czasie AVC i może trwać dłużej⁸⁵. Analizując np. deformację podłużną lewej komory obserwuje się niekiedy we wczesnej fazie rozkurczu dalsze skracania niektórych segmentów miokardium.

Zjawisko to nosi nazwę **poskurczowego skracania** (ang. **Post Systolic Shortening, PSS**) i jest definiowane jako różnica maksymalnej wartości skracania w trakcie całego cyklu pracy serca i wartości skracania w punkcie czasowym AVC. PSS przedstawia się w postaci **wskaźnika skracania poskurczowego** (ang. **Post Systolic Index, PSI**), który stanowi iloraz wartości skracania poskurczowego i maksymalnej wartości skracania w trakcie cyklu pracy serca i jest wyrażony w procentach. (Ryc. 9.).

$$\text{Post-systolic index} = (B-A/B) \times 100\%$$



A – wartość odkształcenia skurczowego czasie AVC

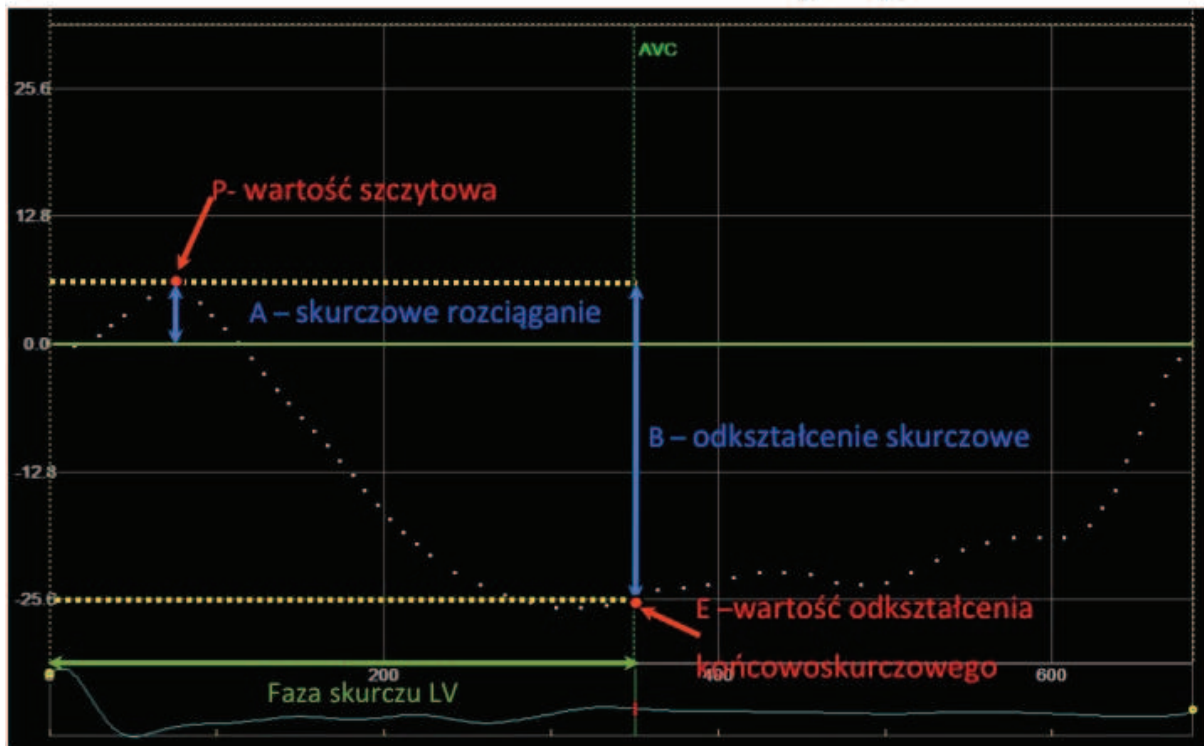
B – wartość maksymalnego odkształcenia

Ryc. 9. Na rycinie przedstawiono schematycznie zjawisko poskurczowego odkształcenia mięśnia lewej komory na przykładzie odkształcenia podłużnego w postaci wskaźnika poskurczowego skracania (PSI). AVC - czas zamknięcia zastawki aortalnej.

Przy użyciu STE możliwa jest analiza rozciągania miokardium w trakcie skurczu izowolumetrycznego (ang. *pre-stretch*) przed następującym po nim skracaniu występującym w dalszej fazie skurczu i warunkującym wyrzut krwi z jamy lewej komory serca. U podłoża *pre-stretch* leżą fizjologiczna sekwencja

rozprzestrzeniania się fali pobudzenia w sercu oraz dyspersja w czasie trwania zamiany impulsu elektrycznego w układzie bodźcoprzewodzącym na mechaniczną odpowiedź aparatu kurczliwego w obrębie poszczególnych obszarów lewej komory⁸⁶. Początek skracania poszczególnych włókien mięśnia sercowego poprzedzony jest lokalną depolaryzacją błony kardiomiocytów. Sprzężenie elektryczno-mechaniczne, odbywa się w interwale czasowym zwanym opóźnieniem elektryczno-mechanicznym (ang. *electromechanical delay*, EMD) i trwa nie dłużej niż kilkadziesiąt milisekund. Udowodniono, że czas EMD wykazuje transmuralną heterogenność oraz nie jest jednakowy w obrębie poszczególnych obszarów serca. W zdrowych sercach, w trakcie rytmu zatokowego EMD jest dłuższy w obszarze subepikardialnym niż w podwiersdziejowym oraz w obrębie segmentów podstawnych w stosunku do segmentów koniuszkowych lewej komory⁸⁶. Obszary aktywowane wcześniej kurczą się szybciej, co może wywierać bezpośredni wpływ przez pociąganie na przyległe regiony oraz wywołać ruch krwi w kierunku obszarów aktywowanych później. Powyższe zjawiska skutkować mogą rozciąganiem we wczesnej fazie systole⁸⁶. Zjawisko rozciągania przedskurczowego przedstawia się w postaci **wskaźnika rozciągania (ang. *Pre-Stretch Index*, PSTRI)**, który stanowi stosunek szczytowej wartości rozciągania i różnicy tej wartości z wartością skracania poszczególnych segmentów oznaczoną pod koniec fazy skurczu tj. w czasie AVC (Ryc. 10.)

$$\text{Pre-stretch index} = 100 \times P / (P - E)$$



Ryc. 10. Schematyczne przedstawienie zjawiska przedskurczowego rozciągania miokardium na przykładzie odkształcenia podłużnego. A- skurczowe rozciąganie miokardium, AVC- czas zamknięcia zastawki aortalnej, P - wartość szczytowa rozciągania przedskurczowego, B - skracanie skurczowe, E- wartość odkształcenia w końcowej fazie skurczu lewej komory.

Technika śledzenia markerów akustycznych była porównywana i walidowana w odniesieniu do innych, wcześniejszych metod oceny złożonej mechaniki pracy serca. Udowodniono, że wyniki uzyskiwane metodą STE są powtarzalne oraz w stopniu minimalnym zależne od różnicy pomiędzy obserwatorami. Na podstawie analizy maksymalnej deformacji podłużnej lewej komory uzyskujemy jak wspomniano wartość globalnego szczytowego odkształcenia podłużnego - GLPS. GLPS jest pomiarem określającym deformację całego miokardium i w tym aspekcie wykazuje pewną analogię do frakcji wyrzutowej w ocenie funkcji skurczowej lewej komory⁸⁷, choć opisuje odkształcenie w innym kierunku i odnosi się do zmiany jej długości a nie objętości⁸⁸. Za deformację podłużną w głównej mierze odpowiadają włókna podśierdziowe miokardium, które wykazują dużą podatność na uszkodzenie w przebiegu chorób serca, stąd ocena tej składowej mechaniki pracy serca znajduje coraz szersze zastosowanie w klinice⁶⁴. GLPS zyskało uznanie w literaturze jako

czuły, swoisty, łatwy do wykonania i powtarzalny parametr do oceny funkcji skurczowej lewej komory⁸⁹. Na przełomie ostatnich lat użyteczność oceny odkształcenia podłużnego została oceniona w chorobie niedokrwiennej serca⁹⁰⁻⁹³, wadach nabytych serca⁹⁴⁻⁹⁶, nadciśnieniu tętniczym⁹⁷. Włókna mięśniowe warstwy środkowej i zewnętrznej odpowiedzialne za odkształcenie okrężne i poprzeczne są mniej wrażliwe i do upośledzenia ich funkcji dochodzi później, co przekłada się na ich mniejszą czułość w wykrywaniu istotnych patologii, a także mniejszą powtarzalność wyników i rzadsze zastosowanie w codziennej praktyce^{64,89}.

Mechanika obrotowa lewej komory przez stulecia intrygowała naukowców i lekarzy. Richard Lower w swym dziele "Tractatus de Corde" wydanym w Londynie w 1669 opisał obrotowy ruch lewej komory serca i porównał go do "wyżymania płóciennej ściereczki w celu wyciśnięcia z niej wody po praniu"⁶⁵ (Ryc. 11). Ilościowa ocena zjawiska stała się jednak możliwa, dzięki postępowi technologicznemu dopiero w XX wieku⁶³. Pierwsze pomiary deformacji skrętnej lewej komory dokonywane były w sposób inwazyjny, poprzez implantację metalowych klipsów na powierzchni serca u zwierząt laboratoryjnych lub pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Pierwszą metodą nieinwazyjnej oceny rotacji lewej komory była analiza przy użyciu sercowego rezonansu magnetycznego z funkcją znakowania miokardium (ang. *tagged CMR*). W ostatnich latach rozwój technik echokardiograficznych pozwolił na ocenę rotacji przy użyciu doplera tkankowego oraz techniki śledzenia markerów akustycznych. Przydatność 2DSTE w ocenie rotacji serca została potwierdzona przez Notomi i wsp., którzy zgodność analizy tą metodą potwierdzili przez porównanie z wynikami uzyskiwanymi przy użyciu sercowego rezonansu magnetycznego z funkcją znakowania miokardium⁸³ oraz Helle-Valle i wsp., którzy porównali ją do sonomikrometrii i *tagged CMR*⁶⁷. Ocena rotacji na podstawie ultrasonograficznych obrazów serca stała się szeroko dostępna. Poskutkowało to określeniem wpływu różnych zmiennych fizjologicznych i patofizjologicznych na wartości odkształcenia skrętnego oraz wykorzystaniem tej techniki do oceny funkcji serca w różnych stanach kardiologicznych. Istnieje szereg danych wskazujących na dodatnią korelację pomiędzy deformacją skrętną a ocenianą przy pomocy klasycznej echokardiografii funkcją skurczową lewej komory. Chrzanowski wykazał umiarkowaną dodatnią korelację pomiędzy skręceniem lewej komory w punkcie AVC i frakcją wyrzutową⁸⁴. Infuzja dobutaminy w pracy Helle-

Valle skutkowała wzrostem wartości rotacji koniuszka i podstawy serca oraz skręcenia skurczowego lewej komory ⁶⁷. Bertini i wsp. obserwowali obniżone wartości skręcenia lewej komory u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego oraz dysfunkcją skurczową lewej komory ⁹⁸. W pracy Popescu i wsp. wartość rotacji podstawy i koniuszka serca oraz wartość skręcenia lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową były istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników ⁹⁹. Wartość skręcenia skurczowego lewej komory zależy także od wartości obciążenia wstępnego (rośnie wraz ze wzrostem *preload*) i następczego (maleje wraz ze wzrostem *afterload*) ⁶³.

Proces rotacji przeciwskrętnej jest pierwszym zjawiskiem w mechanice rozkurczu lewej komory serca i przypada na okres rozkurczu izowolumetrycznego i początkowy okres napełniania komór ⁸⁷. Wsteczna rotacja na poziomie koniuszka i podstawy serca w przeciwstawnych kierunkach w fazie diastole generuje ujemne ciśnienie wewnątrz lewej komory. Powstały gradient ciśnień pomiędzy komorą i lewym przedsionkiem warunkuje aktywne zasysanie krwi w fazie szybkiego napełniania komór ⁶³. Zaburzone wartości tempa rotacji przeciwskrętnej udowodniono w badaniach klinicznych u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca ¹⁰⁰, z dysfunkcją rozkurczową w przebiegu stenozы aortalnej ¹⁰¹, u pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego ¹⁰², w chorobie niedokrwiennej i zawale mięśnia sercowego ^{98,103} oraz u pacjentów z pierwotną niedomykalnością zastawki dwudzielnej ¹⁰⁴.

Także PSS stało się przedmiotem intensywnych badań. Parametr ten okazał się być czułym lecz nieswoistym wskaźnikiem dysfunkcji mięśnia lewej komory serca ¹⁰⁵. Jego przydatność kliniczną określano w badaniach w populacjach pacjentów chorych na chorobę niedokrwinną serca ¹⁰⁶ i nadciśnienie tętnicze ¹⁰⁷. Rosnące zainteresowanie PSS doprowadziło do określenia go jako potencjalnego wskaźnika niedokrwienia ¹⁰⁵ i żywotności miokardium u pacjentów po zawale mięśnia sercowego ¹⁰⁸. Co bardzo ciekawe PSS obserwuje się także u osób zdrowych, bez rozpoznanej patologii układu sercowo-naczyniowego. W pracy Voigt'a i wsp. PSS obserwowano w 31% analizowanych segmentów w populacji zdrowych młodych osób i w 40% w populacji osób zdrowych w wieku podeszłym ¹⁰⁵.

TRACTATUS
DE
CORDE.

ITEM

De Motu & Colore
SANGUINIS,
Et Chyli in eum Transitu.

Authore

RICHARDO LOWER, M. D.



AMSTELODAMI,
Apud DANIELEM ELZEVIUM.
M. DC. LXIX. 146

Ryc. 11. Strona tytułowa dzieła Richarda Lowera pt. „Tractatus de Corde”.

II. 5. Echokardiograficzna ocena funkcji lewej komory serca techniką śledzenia markerów akustycznych 3 D (3D STE-speckle-tracking echoacrdiography)

Dwuwymiarowy obraz echokardiograficzny reprezentuje jedynie wąski wycinek tkanki mięśnia sercowego odpowiadający płaszczyźnie obrazowania. Rodzi to ryzyko wypadnięcia śledzonych markerów akustycznych poza płaszczyznę skanowania w trakcie pracy serca, co może utrudniać ich analizę⁶¹. To inherentne ograniczenie 2D STE, można przewyciężyć używając do obrazowania odkształcenia echokardiografii trójwymiarowej (3D STE)^{61,109}. Dzięki postępowi technologicznemu, stało się możliwe uzyskanie w czasie rzeczywistym obrazu przestrzennego szerokokątnej piramidy pokrywającej całą lewą komorę serca, w którym ryzyko skrócenia perspektywy obrazowania o np. segmenty koniuszkowe czy zgubienia przemieszczającej się cząstki jest zniwelowane. 3D STE pozwala na jednoczesowe obrazowanie odkształcenia w trzech prostopadłych kierunkach, co daje unikalną możliwość jednoczesnej ilościowej analizy odkształcenia w kierunku podłużnym i okrężnym i uzyskanie tzw. odkształcenia powierzchniowego (ang. *area strain*)¹¹⁰. Oczywiście przewagą 3D STE nad 2D STE jest także możliwość uzyskania wartości odkształcenia lewej komory na podstawie danych pochodzących z jednego cyklu pracy serca. Powyższe pozwala nie tylko skrócić czas badania i analizy, ale co ważniejsze czyni ją bardziej wiarygodną, gdyż dane z kilku, choćby następujących po sobie cykli, mogą być zaburzone przez ich różnoczasową rejestrację^{61,111}. Udowodniono, że przy użyciu 3D STE uzyskane wartości odkształcenia wykazują silną korelację z wartościami pochodzącymi z CMR¹¹².

Głównym ograniczeniem 3D STE jest niedostateczna jakość obrazów echokardiograficznych, z których powstają trójwymiarowe rekonstrukcje⁶¹. Wśród innych wymienia się także gorszą niż w przypadku 2D STE rozdzielczość czasową (ang. *volume rate*)¹¹³. Jako metoda nowsza, cechuje ją niższy, w porównaniu z 2D STE, stopień walidacji i oceny przydatności klinicznej, co jest szczególnie wyrażone w przypadku najnowszych zaawansowanych algorytmów umożliwiających analizę na bazie pojedynczego cyklu pracy serca⁶¹.

III Cel badania i główne hipotezy badawcze

III. 1. Cel badania

Celem prowadzonego badania była echokardiograficzna ocena parametrów mechaniki skurczu oraz odkształcenia mięśnia lewej komory ocenianych za pomocą śledzenia markerów akustycznych u pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią Takotsubo w obserwacji długoterminowej.

III. 2. Główne hipotezy badawcze

1. Analiza odkształcenia skrętnego lewej komory przy użyciu STE dostarcza dodatkowych informacji na temat funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory w populacji chorych na TTC w okresie po ostrym incydencie.
2. U pacjentów po ostrej fazie TTC utrzymują się rezydualne zaburzenia funkcji lewej komory, których detekcja wykracza poza możliwości klasycznej echokardiografii.

IV Materiał i metody

IV. 1. Badana grupa

Badania przeprowadzono w grupie 83 pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią Takotsubo, którzy byli hospitalizowani w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2007-2012 (kierownik: Prof. dr hab med. Andrzej Rynkiewicz). Diagnozę TTC postawiono w oparciu o obowiązujące obecnie kryteria rozpoznania wzorowane na kryteriach z Mayo Clinic ⁴:

- 1) przejściowe, odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory serca o zakresie przekraczającym unaczynienie pojedynczej tętnicy wieńcowej
- 2) nowe zmiany niedokrwienne w EKG (uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST, inwersja załamka T) i/lub istotny wzrost poziomu troponiny sercowej w osoczu krwi, powyżej punktu odcięcia dla martwicy mięśnia sercowego
- 3) brak istotnych angiograficznie przewężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych lub angiograficznych dowodów na ostre pęknięcie blaszki miażdżycowej w koronarografii.

Do dalszej obserwacji włączono pacjentów z typową postacią TTC - balonowaniem koniuszka (ang. *apical ballooning*), u których w ostrej fazie zachorowania obserwowano hipokinezę, akinezę lub dyskinezę segmentów środkowych i koniuszkowych lewej komory, z towarzyszącą dobrą kurczliwością segmentów podstawnych.

Kryteria wyłączenia stanowiły:

- 1) postać TTC inna niż klasyczna

2) niedostateczna jakość projekcji uniemożliwiająca echokardiograficzną ocenę metodą STE

3) zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia śródkomorowego.

Wariant klasyczny TTC, z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości miokardium lewej komory obejmującymi segmenty koniuszkowe i środkowe wystąpił u 67 pacjentów (80,7%). Przewidziane protokołem projektu kontrolne badanie echokardiograficzne zostało wykonane u 55 pacjentów (4 pacjentów zmarło, 8 utracono w trakcie follow-up). Z powyższej grupy wykluczono z dalszego badania 25 pacjentów:

1) 8 pacjentów wyłączono z badania z powodu zaburzeń rytmu serca lub przewodzenia obserwowanych w chwili rejestracji echokardiogramu kontrolnego (blok lewej odnogi pęczka Hisa- 2 pacjentów, migotanie przedsionków- 4 pacjentów, stymulator serca - 1 pacjent, liczna ekstrasystolia komorowa- 1 pacjent).

2) jakość obrazów echokardiograficznych u 17 pacjentów nie pozwalała na analizę techniką STE

Ostatecznie grupę badaną stanowiło 30 chorych (Ryc. 12.) Kontrolne badanie echokardiograficzne zostało wykonane w okresie od 6 do 9 miesięcy od wystąpienia ostrej fazy choroby.

Grupę kontrolną stanowiło 29 ochotników bez rozpoznanej choroby serca (choroba niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, umiarkowana lub ciężka wada zastawkowa), dobranych pod względem wieku i płci. U 20 osób obrazy echokardiograficzne umożliwiły analizę STE.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu po zapoznaniu się z jego protokołem, który został zatwierdzony przez

Terenową Komisję Etyki Badań Naukowych przy Uniwersytecie Medycznym w Gdańsku.

IV. 2. Dane kliniczne

Dane kliniczne pacjentów z grupy badanej uzyskano w trakcie badania podmiotowego i przedmiotowego przeprowadzonego przy przyjęciu oraz na podstawie dostarczonej przez chorych wcześniejszej dokumentacji medycznej.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano gdy pomiar ciśnienia tętniczego krwi w trakcie hospitalizacji wielokrotnie przekraczał wartości ≥ 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i/lub ≥ 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego lub jeżeli u chorego wcześniej rozpoznano nadciśnienie tętnicze lub była stosowana terapia hipotensyjna.

Cukrzycę rozpoznawano na podstawie oznaczeń poziomu glikemii na czczo i/lub po spożyciu posiłku wg kryteriów WHO lub jeżeli u chorego wcześniej rozpoznano cukrzycę i wdrożono terapię dietetyczną lub leczenie hipoglikemizujące.

Zależność tytoniową rozpoznawano u osób aktualnie zażywających wyroby tytoniowe lub gdy okres abstynencji był krótszy niż pół roku.

Hipercholesterolemię rozpoznawano na podstawie badania krwi wykonywanego w trakcie hospitalizacji gdy wartość cholesterolu całkowitego przekraczała 190 mg/dl lub wartość cholesterolu LDL wyliczona ze wzoru Friedewalda przekraczała 115 mg/dl lub jeżeli u chorego wcześniej rozpoznano hipercholesterolemię i był w trakcie leczenia dietą lub lekami hipolipemizującymi.

Stan odżywienia oceniano na podstawie pomiarów wagi i wzrostu pacjenta, z których wyliczano wartość wskaźnika BMI (za wartość świadczącą o nadwadze/otyłości przyjęto BMI ≥ 25).

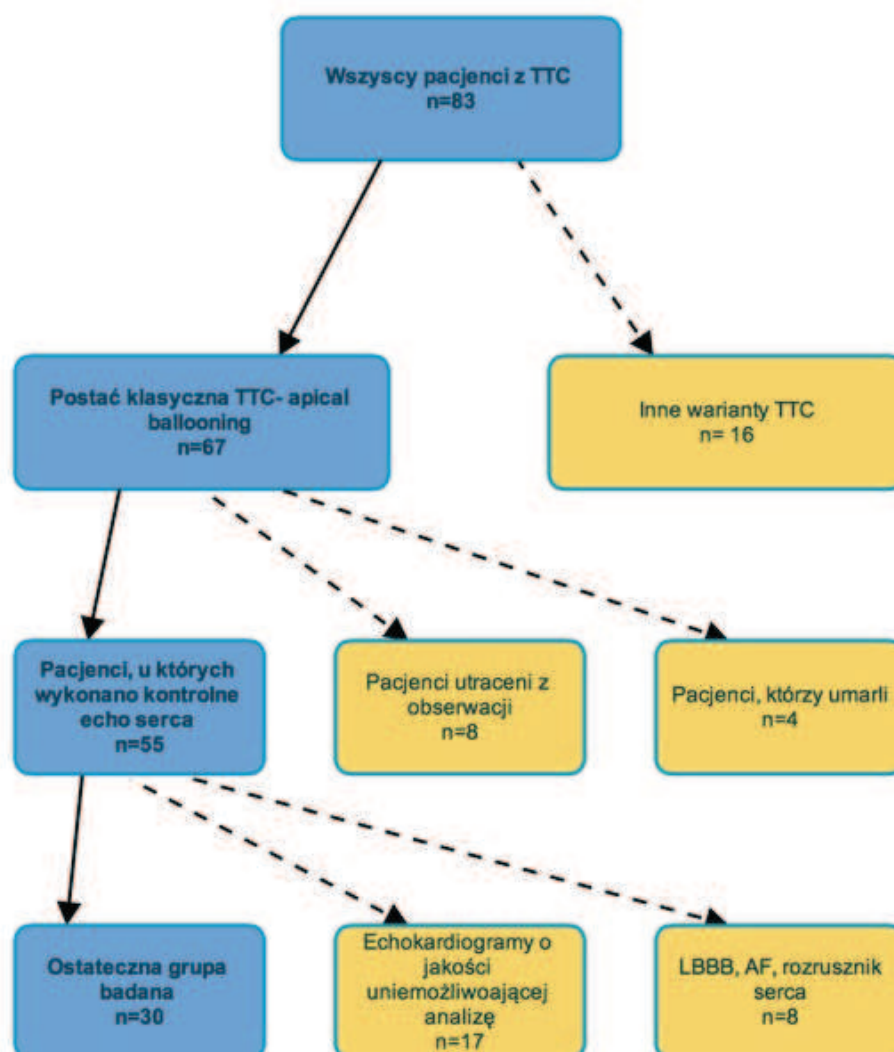
Depresję stwierdzano gdy pacjent podawał, że był w przeszłości, lub w trakcie pobytu w szpitalu, pod opieką Poradni Zdrowia Psychicznego gdzie postawiono powyższe rozpoznanie lub gdy przyjmował leki przeciwdepresyjne.

Analizę EKG w ostrej fazie zachorowania przeprowadzono w oparciu o kryteria rozpoznania przedstawione w dokumencie opracowanym przez Grupę Roboczą powołaną przez Zarząd Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego¹¹⁴. Za uniesienie odcinka ST związane z ostrym niedokrwieniem miokardium uznawano uniesienie ST w punkcie J w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach o co najmniej 0,1 mV (1 mm) w odprowadzeniach I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V4-V6 oraz o 0,15 mV (1,5 mm) u kobiet i 0,2 mV (2 mm) u mężczyzn powyżej 40 roku życia w odprowadzeniach V2-V3. Za charakterystyczne dla niedokrwienia obniżenie odcinka ST uznawano obniżenie w punkcie J o 0,05 mV (0,5 mm) w odprowadzeniach V2-V3 oraz 0,1 mV (1 mm) w pozostałych odprowadzeniach niezależnie od płci i wieku. Zmiany w obrębie załamka T uznawano za istotne klinicznie gdy odwrócenie załamka T miało amplitudę większą lub równą 0,1 mV (1 mm) niezależnie od płci i wieku. Za istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc przyjmowano czas trwania skorygowanego odstępu QT powyżej 460 ms u kobiet i powyżej 450 ms u mężczyzn.

Za wartość istotnego angiograficznie zwężenia w koronarografii uznawano 50% lub większe zwężenie światła tętnicy wieńcowej.

Punkt odcięcia troponiny sercowej I (TnI) dla ostrego niedokrwienia miokardium wnosił 0,3 ng/ml. Za wartość CK-MB znamioną dla ostrego niedokrwienia przyjęto wartość powyżej 6,5 ng/ml. Wartość referencyjną, powyżej której stwierdzano istotne podwyższenie peptydu natriuretycznego wynosiła 100 pg/ml.

Dane kliniczne pacjentów z grupy kontrolnej uzyskano w oparciu o dostarczoną dokumentację medyczną, badanie podmiotowe i przedmiotowe. Kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nikotynizmu, hipercholesterolemii, nadwagi/otyłości i depresji były identyczne z powyższymi dla grupy badanej. W celu wykluczenia organicznej choroby serca za każdym razem przeprowadzono szczegółowy wywiad w kierunku najczęstszych objawów podmiotowych chorób serca, badanie przedmiotowe, badanie EKG oraz echo serca.



Ryc. 12. Diagram przedstawiający uzyskanie końcowej grupy badanej z TTC.

IV. 3. Badanie echokardiograficzne

IV. 3.1. Badanie echokardiograficzne przy użyciu metod tradycyjnych

U wszystkich pacjentów przed badaniem dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi sfigmomanometrem oscylometrycznym. Badania echokardiograficzne przezklatkowe zostały wykonane na aparacie VIVID 7 i VIVID E9 firmy General

Electric, przy użyciu głowicy M5s (GE Ultrasound, Horten, Norway). Rejestracja badań wykonana została u wszystkich pacjentów w podobnych warunkach otoczenia, po co najmniej 10 minutach od początku wizyty kontrolnej. Obrazy uzyskiwano w oknach przymostkowym, koniuszkowym i podmostkowym. W trakcie badania przezklatkowego zastosowano obrazowanie harmoniczne dwuwymiarowe, obrazowanie jednowymiarowe (tryb M) oraz techniki doplerowskie (dopler fali ciągłej CW, dopler fali pulsacyjnej PW, dopler kolorowy, dopler tkankowy). W czasie badań rejestrowany był jednocześnie sygnał EKG z odprowadzeń kończynowych. Wszystkie echokardiogramy zostały zarejestrowane cyfrowo na dysku twardym w formacie DICOM i poddane późniejszej analizie off-line przy pomocy programu EchoPac (EchoPac work station, BT 06, GE Healthcare).

Analizę echokardiogramów rozpoczynano od oceny standardowych parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Pomiary liniowe ścian, jam serca oraz aorty dokonywane były w projekcji przymostkowej w osi długiej zaś żyły głównej dolnej w projekcji podmostkowej zgodnie ze standardami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego, metodą *leading edge*⁷¹. Dokonano pomiarów wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (LVDD), rozkurczowej grubości przegrody międzykomorowej (IVSd) i rozkurczowej grubości tylnej ściany lewej komory (PWd) w okresie rozkurczu na początku zespołu QRS. Pomiaru wymiaru końcowoskurczowego lewej komory (LVSD) dokonano na szczycie wychylenia skurczowego przegrody międzykomorowej. Pomiary objętościowe jamy lewej komory (LV) oraz jamy lewego przedsionka (LA) dokonywane były w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej. Oprogramowanie EchoPac umożliwia automatyczną detekcję wsierdzia korygowaną manualnie, jeśli to konieczne, przez sonografistę. Objętości końcoworozkurczową oraz końcowoskurczową oraz frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) były wyliczane przez system echokardiografu dwupłaszczyznową metodą dysków (zmodyfikowana metoda Simpsona). Objętość lewego przedsionka wyliczana była przez program dwupłaszczyznową metodą długość-powierzchnia - pomiaru powierzchni i długości LA dokonywano w projekcjach koniuszkowych cztero- i dwujamowych. Ocenę kurczliwości odcinkowej LV dokonywano wzrokowo na modelu szesnastosegmentowym zaproponowanym przez *American Society of Echocardiography*⁷¹. Do analizy doplerowskich

parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory obrazu rejestrowano w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Spektrum przepływu przez zastawkę mitralną uzyskano poprzez umieszczenie bramki próbującej doplera pulsacyjnego o wymiarach 2-3 mm na szczycie płatków zastawki mitralnej. Ze spektrum napełniania LV wyliczono prędkość maksymalną fali wczesnej (E), fali przedsionkowej (A), czas deceleracji fali wczesnej (DT) oraz czas trwania fali przedsionkowej (A dur). Ocenę profilu napływu mitralnego uzupełniono o analizę przepływu w żyłach płucnych. Bramkę próbującą doplera pulsacyjnego umieszczano w prawej górnej żyły płucnej 1-2 cm od jej ujścia, gdzie analizowano prędkości fali skurczowej (S), rozkurczowej (D) oraz czas trwania fali wstecznej (At) związanej ze skurczem przedsionka. Metodą tkankowej echokardiografii doplerowskiej dokonywano zapisu ruchu pierścienia mitralnego. Bramkę doplerowską lokalizowano nad boczną i przyśrodkową częścią pierścienia mitralnego. Analizowano prędkość wczesnorozkurczową (E') i późnorozkurczową (A'). Na podstawie powyższych parametrów funkcji rozkurczowej pacjentów uszeregowano zgodnie ze schematem praktycznej oceny dysfunkcji rozkurczowej zaproponowanym przez Europejskie Towarzystwo Echokardiografii i Amerykańskie Stowarzyszenie Echokardiografii ¹¹⁵.

IV. 3.2. Badanie echokardiograficzne przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych

Obok klasycznych pomiarów echokardiograficznych w trakcie analizy oceniano także odkształcenie mięśnia lewej komory przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych. STE wymaga od operatora zdolności rejestrowania echokardiograficznych obrazów wysokiej jakości oraz dużej częstości odświeżania obrazu (ang. *frame rate*, fps) na poziomie 60-80 klatek/sekundę. Oceny globalnego skurczowego odkształcenia podłużnego (GLPS) mięśnia lewej komory dokonywano przy użyciu metody automatycznej detekcji miokardium (ang. *automated function imaging*, AFI) w projekcji koniuszkowej trój-, cztero- i dwujamowej. Na granicy wierzchołka w projekcjach koniuszkowych wyznaczano trzy punkty - dwa na poziomie podstawy serca oraz jeden na poziomie koniuszka serca. Następnie oprogramowanie aparatu wyróżniało automatycznie regiony zainteresowania (ang. *Region of Interest*, ROI) - po trzy na każdą z sześciu ścian, które w razie potrzeby

doprecyzowano ręcznie tak aby obejmowały swym zakresem większą część miokardium. Wartość GLPS określana była w momencie zamknięcia zastawki aortalnej (AVC) wyznaczanym na spektrum przepływu przez zastawkę aortalną w badaniu dopplerowskim fali ciągłej w projekcji koniuszkowej pięciojamowej. Wartość odcinkowego odkształcenia podłużnego było przedstawiane przez oprogramowanie graficznie na siedemnastosegmentowym modelu lewej komory w postaci mapy planarnej (Ryc. 4) w odcieniach koloru czerwonego w przypadku skracania i koloru niebieskiego w przypadku wydłużania poszczególnych segmentów oraz ilościowo dla każdego z siedemnastu segmentów jako procent odkształcenia (stanu) wyjściowego w końcowej fazie rozkurczu. Gdy w obrębie danego segmentu analiza wykazała skurczowe skracanie odkształcenie przyjmowało wartość ujemną, gdy zaś wydłużanie - wartość dodatnią. Wartość całkowitego odkształcenia podłużnego, stanowiącą średnią dla wszystkich siedemnastu segmentów lewej komory (GLPS Avg), uzyskiwano ze średnich wartości odkształcenia w 3 projekcjach koniuszkowych (zgodnie z nomenklaturą oprogramowania EchoPac odpowiednio : GLPS LAX, A4C, A2C). Poskurczowe skracanie (PSS) było wyrażane jako poskurczowy wskaźnik skracania (ang. *Post Systolic Index*, PSI) w postaci graficznej mapy planarnej na siedemnastosegmentowym modelu lewej komory w odcieniach koloru niebieskiego (im ciemniejszy tym większa wartość) oraz liczbowo dla każdego segmentu. Analizie porównawczej w obu grupach poddano liczbę pacjentów u których w obrębie koniuszka stwierdzono PSS, liczbę segmentów koniuszkowych, w których ono występuje oraz wartości liczbowe PSI dla 6 segmentów koniuszkowych lewej komory.

Oceny parametrów rotacji lewej komory przy użyciu STE dokonywano w projekcjach przymostkowych w osi krótkiej na poziomie brzegów płatków zastawki mitralnej (rotacja podstawy serca) i na poziomie segmentów koniuszkowych nieco powyżej miejsca całkowitej skurczowej obliteracji jamy lewej komory (rotacja koniuszka). Dołożono wszelkich starań aby przekroje poprzeczne jamy lewej komory na poziomie podstawy i koniuszka serca miały możliwie jak najbardziej okrągły kształt. Aby uzyskać prawidłowe obrazy w osi krótkiej lewej komory na poziomie segmentów podstawnych głowicę echokardiografu przykładano typowo w okolicy przymostkowej, tak aby ułożenie aorty i przegrody międzykomorowej w osi długiej było w linii prostej. Do uzyskania odpowiednich obrazów na poziomie koniuszka

serca głowicę przemieszczano jedno lub dwa międzyżebra niżej w kierunku do nóg. Granicę wsierdzia wyznaczano manualnie, następnie oprogramowanie echokardiografu określało ROI, na które dzielone były poprzeczne przekroje podstawy i koniuszka serca, które w razie konieczności manualnie modyfikowano dla optymalizacji śledzenia i pokrycia całej grubości miokardium. Kierunek ruchu okrężnego określano z perspektywy koniuszka serca. Dla rotacji koniuszka (Ar) w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara przyjmowano wartości dodatnie, zaś dla rotacji podstawy serca (Br) zgodnej z ruchem wskazówek zegara przyjmowano wartości ujemne. Wartość rotacji wyrażana jest w stopniach. Skręcenie skurczowe lewej komory (ang. *twist*) definiowano jak bezwzględna różnica pomiędzy maksymalną wartością rotacji na poziomie koniuszka serca (Ar) i maksymalną wartością rotacji na poziomie podstawy serca (Br). Parametr torsion czyli skręcenie skurczowe znormalizowane o wymiar podłużny lewej komory określano jako iloraz skręcenia skurczowego lewej komory i średniej wartości wymiaru podłużnego lewej komory w rozkurczu w projekcjach koniuszkowych czterojamowej i dwujamowej. Na obydwu poziomach - koniuszkowym i podstawnym - określano wartości tempa szczytowego rotacji skurczowej (As i Bs) i tempa wczesnego odkształcenia przeciwskrętnego w rozkurczu (Ad i Bd). Szczytowe wartości tempa rotacji skrętniej (TR) i przeciwskrętniej (UR) uzyskano z krzywych tempa deformacji skrętniej.

Dla segmentów koniuszkowych lewej komory w projekcji przymostkowej w osi krótkiej, uzyskiwanej zgodnie z zasadami opisanymi powyżej, określano także występowanie w fazie skurczu izowolumetrycznego zjawiska rozciągania miokardium (ang. *pre-stretch*) Oprogramowanie aparatu przedstawia wartość wskaźnika przedskurczowego rozciągania (ang. *pre-stretch index*, PSTRI) będącego stosunkiem szczytowej wartości rozciągania i różnicy tej wartości z wartością skracania oznaczoną w czasie AVC, dla sześciu ROI, na które automatycznie dzielony jest koniuszkowy przekrój lewej komory. Dla przedstawienia koniuszka jako funkcjonalnej całości przyjęto autorską formułę i wyliczono średnią wartość PSTRI dzieląc sumę uzyskanych wartości przez liczbę ROI. W obu grupach porównano wartość średnią PSTRI, ilość pacjentów, u których stwierdzono to zjawisko w obrębie koniuszka lewej komory oraz ilość segmentów wykazujących pre-stretch.

4. Metody analizy statystycznej

Rozkład zmiennych ciągłych pod kątem jego zgodności z rozkładem normalnym testowano z użyciem testu Kołmogorowa-Smirnowa. Znamienność statystyczną różnic między średnimi zmiennych niezależnych o rozkładzie normalnym oceniano testem t-Studenta, a dla zmiennych niezależnych o rozkładzie niezgodnym z normalnym testem U Manna-Whitneya. Zmienne kategoryczne porównano za pomocą testu χ^2 Pearsona, a dla tablic dwudzielnych z poprawką Yatesa. Wszystkie wyniki podano jako średnie arytmetyczne \pm odchylenie standardowe (SD) lub jako proporcje albo jako medianę i rozstęp ćwiartkowy. Wartość $p < 0.05$ przyjęto za statystycznie znamienne. Obliczenia statystyczne zostały wykonane przy pomocy programu SPSS software (version 19, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) oraz programu Statistica (version 9, Statsoft Inc).

V. Wyniki

V. 1. Ogólna charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów (29 kobiet, 1 mężczyzna). Średni wiek pacjentów w chwili badania wyniósł 67 ± 11 lat. Średni czas od wystąpienia choroby do wykonania kontrolnego badania echokardiograficznego wyniósł $225,5 \pm 27,4$ dni (minimalnie 180, maksymalnie 270 dni). W trakcie wizyty kontrolnej żaden z pacjentów nie podawał hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych od czasu wystąpienia TTC.

Grupę kontrolną stanowiło 29 osób bez wcześniejszego rozpoznania choroby serca, rekrutowanych spośród członków rodziny, sąsiadów i znajomych. Pacjentów z grupy kontrolnej dobrano pod względem płci oraz wieku. U 20 badanych (19 kobiet, 1 mężczyzna) obrazy echokardiograficzne umożliwiły analizę parametrów rotacji. Średni wiek pacjentów wyniósł 66 ± 9 lat.

V. 2. Charakterystyka kliniczna pacjentów z kardiomiopią Takotsubo w ostrej fazie zachorowania

Wśród pacjentów z kardiomiopią Takotsubo najczęstszymi objawami w badaniu podmiotowym był ból w klatce piersiowej (28 pacjentów, 93%) oraz duszność (15 pacjentów, 50%). Występowanie czynnika stresowego stwierdzono u 25 pacjentów (83%). Stres najczęściej miał charakter emocjonalny (20 pacjentów, 66,7%), rzadziej natomiast miał związek z przykrym doświadczeniem fizycznym (5 pacjentów, 16,7%). Wśród stresorów psychicznych najczęściej występującym były śmierć bliskiej osoby i kłótnia rodzinna, zaś wśród stresorów fizycznych najczęściej odnotowano hospitalizację i związane z nią procedury medyczne. U 5 pacjentów, pomimo szczegółowo zebranego wywiadu, nie udało się jednoznacznie stwierdzić sytuacji stresowej, mogącej odpowiadać za wystąpienie TTC. W tabeli 3.

przedstawiono szczegółową analizę czynników stresowych wyzwalających TTC w badanej populacji.

Obraz kliniczny pacjentów w badaniu przedmiotowym był zróżnicowany. Stan ogólny większości chorych określono jako dobry lub dość dobry. U dwóch pacjentów odnotowano przejściową hipotonię, u jednego rozpoznano wstrząs kardiogeny. Cechy ostrej lewokomorowej niewydolności serca pod postacią zastoju w krążeniu płucnym stwierdzono u 6 chorych. Średnia akcja serca wynosiła 86 ± 17 uderzeń na minutę, średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi odpowiednio 130 ± 15 mmHg i 78 ± 10 mmHg.

W badaniu EKG u pacjentów z grupy badanej w trakcie ostrego zachorowania rejestrowano krzywą przy przyjęciu oraz codziennie do dnia wypisu. Analizie poddano zmiany okresu repolaryzacji. Najczęstszym odchyleniem w obrębie odcinka ST-T w pierwszym EKG przy przyjęciu było istotne uniesienie odcinka ST, które występowało u 20 pacjentów (66,7 %). Izolowane obniżenie odcinka ST stwierdzono u 4 pacjentów (13,3%), zaś inwersję załamka T stwierdzono także u 4 pacjentów (13,3%). U 2 pacjentów (6,7%) nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w obrębie odcinka ST i/lub załamka T. W trzeciej dobie hospitalizacji krzywą EKG analizowano pod kątem typowej dla TTC ewolucji - wydłużenia skorygowanego odstępu QTc i odwrócenia załamka T, które stwierdzono odpowiednio u 9 pacjentów (30%) oraz 24 pacjentów (80%). U żadnego z chorych nie stwierdzono polimorficznego częstoskurczu komorowego (torsade de pointes).

W badaniu echokardiograficznym przy przyjęciu u wszystkich pacjentów opisywano zaburzenia kurczliwości w obrębie koniuszka, segmentów koniuszkowych i środkowych mięśnia lewej komory serca ze średnią frakcją wyrzucania lewej komory na poziomie $38,7 \pm 5,1\%$. U 2 pacjentów (6,7%) obserwowano balonowanie koniuszka prawej komory. Ponadto u 3 pacjentów (10%) stwierdzono obecność skurczowego ruchu przedniego płątka lub płatek zastawki mitralnej do przodu (SAM), jednakże u żadnego z nich zjawisko to nie wiązało się z dynamicznym zawężaniem w drodze wypływu lewej komory (LVOTO) lub ciężką niedomykalnością zastawki mitralnej (MR).

Przeanalizowano także wyniki badań laboratoryjnych w trakcie hospitalizacji w ostrej fazie zachorowania. Średnia maksymalnej odnotowanej wartości troponiny sercowej I wyniosła $2,5 \pm 2,8$ ng/ml (wartość referencyjna 0,3 ng/ml), średnia maksymalnej wartości CK-MB wyniosła $12,4 \pm 10$ ng/ml (wartość referencyjna 6,5 ng/ml). Średnia wartość BNP przy przyjęciu wyniosła 500 ± 460 pg/ml (za punkt odcięcia przyjęto wartość <100 pg/ml).

W angiografii tętnic wieńcowych u żadnego z pacjentów nie obserwowano przewężenia powyżej 50%.

Jak wspomniano powyżej u jednego pacjenta wystąpił w ostrej fazie zachorowania wstrząs kardiogeny i pacjent ten wymagał respiratoroterapii oraz wspomagania krążenia przy użyciu kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (ang. Intraaortic balloon pumping, IABP) i dożylniej infuzji ciągłej amin katecholowych. U jednego pacjenta w okresie hospitalizacji obserwowano napad migotania przedsionków. Wszyscy chorzy w stanie ogólnym dobrym opuścili szpital. Średni czas hospitalizacji wyniósł 6 dni. Dane kliniczne pacjentów w ostrej fazie zachorowania zebrano w tabeli 4.

Czynniki psychiczne (n=20)	Czynniki fizyczne (n=5)
- śmierć bliskiej osoby (7)	- hospitalizacja (2)
- kłótnia rodzinna (6)	- ekspozycja na środek owadobójczy (1)
- kłótnia sąsiedzka (3)	- artroskopia kolana (1)
- choroba męża (1)	- pogryzienie przez psa (1)
- rozwód syna (1)	
- rocznica egzaminu maturalnego (1)	
- emocjonująca sztuka teatralna (1)	

Tab. 3. Szczegółowa analiza czynników stresowych, które wywołały kardiomiopatię Takotsubo w populacji badanej.

Pacjenci z TTC n=30 (%)	
Ból	28 (93)
Duszność	15 (50)
Wystąpienie czynnika stresowego	25 (83)
Brak czynnika stresowego	5 (16,6)
Stres psychiczny	20 (66,7)
Stres fizyczny	5 (16,7)
Częstość akcji serca	86±17
Skurczowe RR	130±15
Rozkurczowe RR	78±10
Uniesienie odcinka ST	20 (66,7)
Obniżenie odcinka ST	4 (13,3)
Inwersja załamka T	4 (13,3)
Brak zmian w EKG	2 (6,7)
EKG 3 doba: inwersja załamka T	24 (80)
EKG 3 doba: wydłużone QTc	9 (30)
LVEF	38,7 ± 5,1
SAM	3 (10)
Zajęcie prawej komory serca	2 (6,7)
Pacjenci z podwyższoną troponiną	30 (100)
Tnl max 0,3 (ng/ml)	2,5±2,8
Pacjenci z podwyższonym CK-MB	22 (73,3)
CK-MB max (<6,5 ng/ml)	12,4±10
Pacjenci z podwyższonym BNP	14 (46,6)
BNP max (<100pg/ml)	500±460
Hipotonia	2 (6,7)
Wstrząs	1 (3,3)
Zastój w krążeniu płucnym	6 (20)
AF	1 (3,3)

IABP	1 (3,3)
Respiratoroterapia	1 (3,3)
Katecholaminy	1 (3,3)
Średni czas pobytu w szpitalu (dni)	6

Tab . 4. Charakterystyka kliniczna badanej grupy podczas hospitalizacji w przebiegu ostrego incydentu TTC.

V. 3. Charakterystyka kliniczna badanej grupy oraz grupy kontrolnej

Dane kliniczne zostały zgromadzone w oparciu o zasady opisane w rozdziale "Materiały i Metody". Parametry kliniczne zostały porównane w obu grupach. Grupy nie różniły się istotnie statystycznie w rozkładzie płci ($p=0,92$) oraz średniej wieku ($p=0,59$). Średnia wartość wskaźnika masy ciała BMI (kg/m^2) nie różniła się statystycznie w obu grupach ($23,6 \pm 4,9$ w grupie TTC vs $25,3 \pm 5,6$, $p=0,3$). Także w zakresie wszystkich klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej nie wykazano znamienne istotnych statystycznych różnic - nadciśnienie tętnicze: 18 pacjentów vs 11 osób ($p=0,74$), cukrzyca: 2 pacjentów vs 1 osoba ($p=0,83$), palenie tytoniu: 4 pacjentów vs 2 osoby ($p=0,74$) odpowiednio w grupie TTC oraz grupie kontrolnej, częstości występowania hipercholesterolemii (11 pacjentów w grupie TTC, 7 pacjentów w grupie kontrolnej, $p=0,9$). Depresja, jako choroba współtowarzysząca, występowała częściej w grupie pacjentów z rozpoznaną TTC niż w grupie kontrolnej (10 osób vs 1 osoba, $p=0,019$). W obu grupach częstość stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonisty receptora dla angiotensyny była podobna (13 pacjentów vs 8 osób, $p=0,83$). Grupa TTC istotnie częściej natomiast leczona była betaadrenolitykiem (22 pacjentów vs 9 osób, $p=0,046$) co znalazło swoje odzwierciedlenie w częstości akcji serca w trakcie badania echokardiograficznego. W grupie TTC akcja serca była istotnie statystycznie niższa niż w grupie zdrowych ochotników ($67 \pm 7,5$ vs 73 ± 11 , $p=0,009$). Wartości ciśnienia tętniczego krwi w trakcie wykonywania kontrolnego echokardiogramu krwi nie różniły się znamienne w obu grupach. Charakterystykę badanych grup

przedstawia tabela 5.

Parametr	TTC n=30 (%)	Kontrola n=20 (%)	wartość p
Średni wiek (lata)	67 ±11	66±9	P=0,586
Kobiety, n (%)	29 (96)	19 (95)	P=0,92
Wskaźnik masy ciała BMI (kg/m ²)	23,6 ±4,9	25,3±5,6	P=0,3
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	18 (60)	11 (55)	P=0,74
Cukrzyca, n (%)	2 (6)	1 (5)	P=0,83
Palenie tytoniu, n (%)	4 (13)	2 (10)	P=0,74
Hipercholesterolemia, n (%)	11 (36,6)	7 (35)	P=0,92
Depresja, n (%)	10 (33)	1 (5)	P=0,019
SBP w trakcie kontrol TTE	128,5±13,7	125,5 ± 15,4	P=0,47
DBP w trakcie kontroli TTE	77,6±7,6	75±8,7	P=0,26
Betabloker	22 (73)	9 (45)	P=0,046
ACEI lub ARB	13 (43)	8 (20)	P=0,83

Tab. 5. Charakterystyka badanej grupy 30 pacjentów z rozpoznąną kardiomiopatią Takotsubo oraz grupy 20 ochotników bez rozpoznanej choroby serca. Wyniki przedstawiono jako udział procentowy lub średnią z pojedynczym odchyleniem standardowym.

V. 4. Analiza klasycznych parametrów echokardiograficznych w kontrolnym badaniu echokardiograficznym

W grupie pacjentów z TTC w kontrolnym badaniu echokardiograficznym obserwowano całkowitą porawę funkcji skurczowej lewej komory ocenianej za pomocą frakcji wyrzutowej (38,7 ± 5,1% vs 63,6±5,4%). W grupie zdrowych ochotników akcja serca była istotnie statystycznie wyższa. Nie wykazano istotnych

statystycznie różnic w wartościach liniowych pomiarów grubości ścian lewej komory oraz wielkości jamy lewej komory, lewego przedsionka i aorty w prezentacji dwuwymiarowej oraz powyższe wartości mieściły się w zakresie normy. Czynność skurczowa lewej komory oceniana za pomocą wartości frakcji wyrzutowej była w zakresie normy oraz nie różniła się istotnie statystycznie w obu badanych grupach ($63,6 \pm 5,4$ w grupie pacjentów z TTC vs $62 \pm 4,9$ w grupie kontrolnej, $p=0,29$). W zakresie parametrów oceniających funkcję rozkurczową lewej komory nie wykazano cech umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji oraz istotnych statystycznie różnic w obu badanych grupach. U żadnego pacjenta nie stwierdzono obecności istotnej wady zastawkowej serca. Standardowe parametry echokardiograficzne badanej populacji zostały przedstawione w tabeli 6.

	TTC (n=30)	Kontrola (n=20)	wartość P
IVSd (mm)	9,9±1,6	9,7±2,3	P=0,75
LVDD (mm)	44,2±4,6	44,1±6,3	P=0,98
PWd (mm)	9,8±1,3	9,1±3,8	P=0.33
LVSD (mm)	27±5.6	27±7,3	P=0.99
LA (mm)	34,8±4,1	36,2±4,6	P=0.29
LA objętość (mL)	54±19,6	58,7±16,3	P=0.41
Asc Ao (mm)	30,4±4,3	30,9±3,8	P=0.7
LVEDV (ml)	69±23	74±16	P=0,33
LVESV (ml)	26±9	30±9	P=0,1
Auto EF (%)	63,6±5,4	62±4,9	P=0.29
E (cm/s)	0,69±0,2	0,7±0,2	P=0.89
A (cm/s)	0,89±0,2	0,86±0,16	P=0.66
E/A	0,81±0,27	0,83±0,25	P=0.87
Dec T (ms)	258±55	268±82	P=0.61
A dur (ms)	147,3±27	135,4±19	P=0.09
S (cm/s)	0,63±0,14	0,62±0,12	P=0.89
D velocity (cm/s)	0,4±0,09	0,41±0,09	P=0.66
S/D	1,63±0,4	1,56±0,3	P=0.56
E' (cm/s)	0,079±0,02	0,08±0,02	P=0.8
E/E'	9,6±4,8	8,7±2,4	P=0.49
HR (liczba uderzeń/min)	67±7,5	73±11	P=0.009
SBP w trakcie badania (mmHg)	128,5±13,7	125,5 ± 15,4	P=0,47
DBP w trakcie badania mmHg	77,6±7,6	75±8,7	0,26

Tab. 6. Parametry echokardiograficzne badanej populacji. IVSd - grubość mięśnia przegrody międzykomorowej w rozkurczu, LA wymiar przednio-tylny lewego przedsionka, LA volume - objętość lewego przedsionka, LVDD - wymiar wewnętrzny lewej komory w rozkurczu , LVSD - wymiar wewnętrzny lewej komory w skurczu , PWd - grubość mięśnia tylnej ściany lewej komory w rozkurczu, LVEDV - objętość końcoworozkurczowa lewej komory, LVESV - objętość końcowoskurczowa lewej

komory, autoEF – frakcja wyrzutowa lewej komory wyliczona automatycznie na podstawie późnorozkurczowej i późnoskurczowej objętości lewej komory, Asc Ao - wymiar aorty wstępującej, E - prędkość szczytowa fali napływu mitralnego wczesnej fazy napełniania lewej komory, A - prędkość szczytowa późnej fazy napływu mitralnego zależnego od skurczu przedsionka S - prędkość maksymalna fali skurczowej w żyłach płucnych, D - prędkość maksymalna fali rozkurczowej w żyłach płucnych, Dec T - czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego, A dur - czas trwania wstecznego przepływu w żyłę płucną w trakcie skurczu przedsionka, E' – wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego, HR - akcja serca, SBP - skurczowe ciśnienie krwi, DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi.

V. 5. Analiza echokardiograficznych parametrów odkształcenia skrętnego i przeciwskrętnego lewej komory

V. 5.1. Wykonalność echokardiograficznej analizy parametrów odkształcenia skrętnego techniką STE

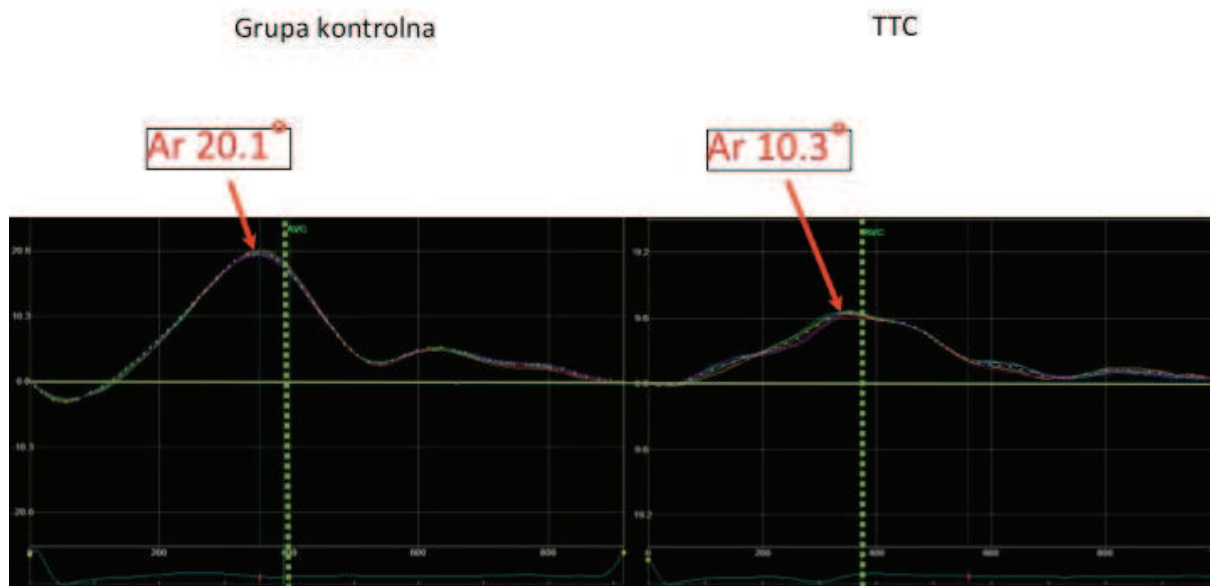
Spośród 55 pacjentów po przebytej kardiomiopatii stresowej, ostatecznie do analizy włączono 30 chorych. 8 pacjentów wyłączono z badania z powodu zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. U 17 pacjentów (36,17%) w grupie TTC analiza parametrów deformacji skrętnej off-line przez oprogramowanie EchoPac (EchoPac work station, BT 06, GE Healthcare) nie była możliwa. U 8 pacjentów (17,02 %) analizę uniemożliwiły obrazy na poziomie segmentów podstawnych. Echokardiogramy 6 pacjentów (12,76%) nie nadawały się do analizy parametrów rotacji z powodu braku możliwości uzyskania prawidłowych przekrojów w osi krótkiej na poziomie koniuszka serca lub nieodpowiedniej jakości obrazów. Za niepowodzenie w analizie w 3 przypadkach (6,38%) odpowiadała istotna różnica w częstości akcji serca pomiędzy cyklami użytymi do analizy rotacji na poziomie koniuszka i podstawy serca. Dla porównania spośród 29 osób spełniających kryteria włączenia do grupy kontrolnej, automatyczna analiza parametrów deformacji nie powiodła się u 9 (31,03%). Za 4 (13,79%) odpowiadały nieprawidłowości w obrazowaniu przekroju podstawy serca, za 3 (10,34%) niepoprawność w obrazowaniu koniuszka serca. U jednej (3,44%) osoby analiza była niemożliwa z powodu istotnej różnicy w częstości akcji serca w cyklach na poziomie koniuszka i podstawy serca. U jednej (3,44%) osoby oprogramowanie nie pozwoliło na analizę z powodu zakłóceń w jednoczasowym zapisie EKG .

V. 5.2. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia skrętnego lewej komory w fazie skurczu

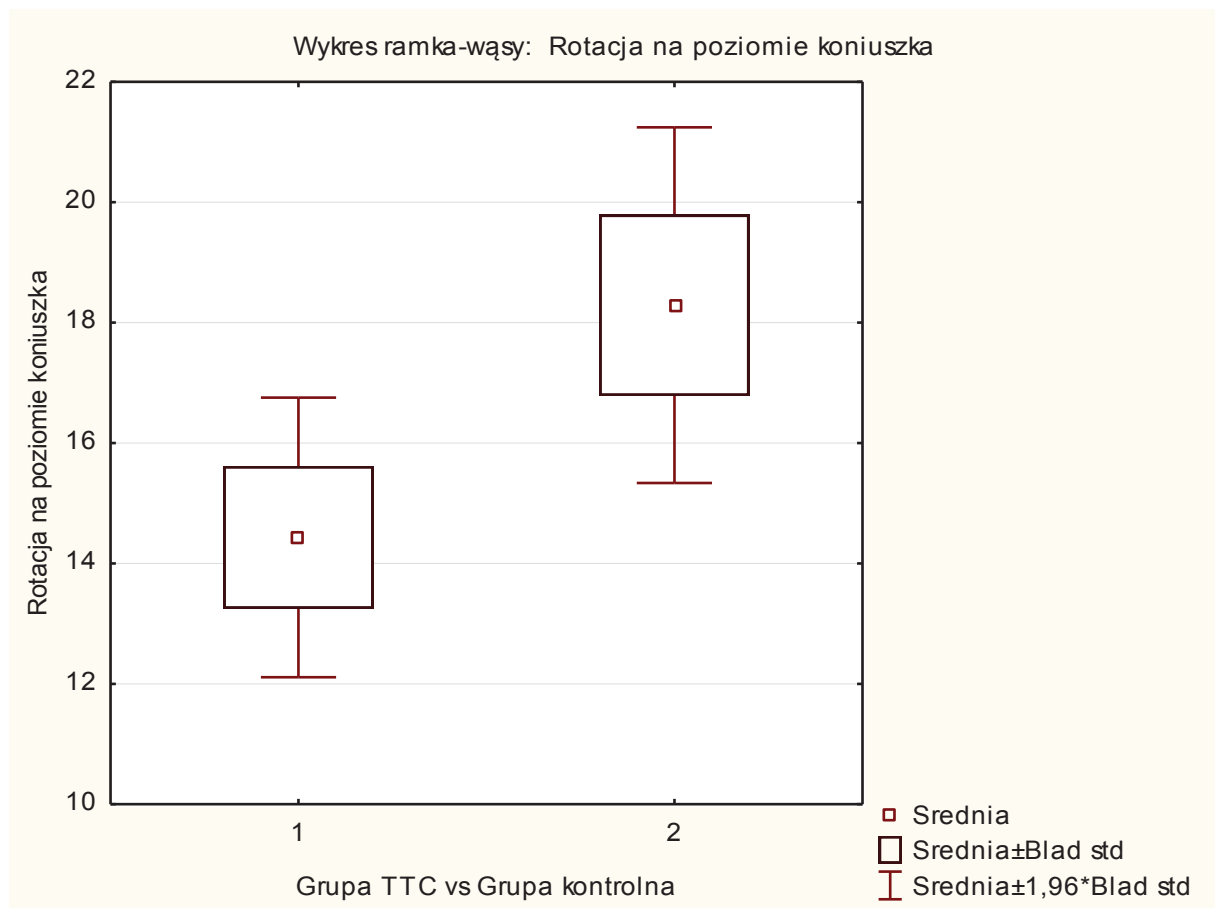
W grupie pacjentów po przebyciu TTC czas trwania fazy skurczu w cyklu pracy serca był dłuższy, co przejawiało się znamienne statystycznie wyższą wartością AVC (384 ± 30 ms vs 360 ± 27 ms, $p=0,007$). Maksymalna wartość rotacji na poziomie koniuszka ($Ar, ^\circ$) w grupie TTC była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej ($14,4 \pm 6,5$ vs $18,3 \pm 6,7$, $p=0,048$). Maksymalna średnia wartość rotacji na poziomie podstawy serca ($Br, ^\circ$) nie różniła się znamienne w obu grupach, chociaż obserwowano trend do wyższych (bardziej ujemnych) wartości Br w grupie TTC ($-8,05 \pm 5,1$ vs $-6,3 \pm 3,8$, $p=0,20$). Także wartość skręcenia skurczowego lewej komory serca (twist, %) nie różniła się w sposób istotny statystycznie w populacji badanej i kontrolnej ($21,7 \pm 9,5$ vs $24,2 \pm 10,9$, $p=0,39$). Wartość skręcenia lewej komory skorygowana o długość jamy lewej komory (LV torsion, $^\circ/\text{cm}$) także nie wykazała statystycznych różnic - ($2,9 \pm 1,3$ vs $3,4 \pm 1,7$, $p=0,34$) odpowiednio w grupie TTC i grupie kontrolnej. Tempa rotacji w fazie skurczu na poziomie koniuszka ($As, ^\circ/\text{s}$) w grupie TTC i w grupie kontrolnej wyniosły odpowiednio $85,9 \pm 30,9$ i $93,7 \pm 38,7$ i nie różniły się one istotnie statystycznie ($p=0,43$). Znamiennych statystycznie różnic nie obserwowano także w wartościach temp rotacji w skurczu na poziomie podstawy serca ($Bs, ^\circ/\text{s}$) w grupie TTC vs grupie kontrolnej ($-65,5 \pm 28,4$ vs $-55,8 \pm 24,8$, $p=0,21$). Tempo skręcenia (twist rate, TR, $^\circ/\text{s}$) w grupie TTC wyniosło $120,9 \pm 46,9$, zaś w grupie kontrolnej $135 \pm 48,9$ i w tym zakresie także nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($p=0,30$). Parametry deformacji skrętnego lewej komory w fazie skurczu przedstawiono w tabeli 7. Na rycinie 14. przedstawiono porównanie przykładowych wartości rotacji skurczowej na poziomie koniuszka w obu grupach. Rycina 15. przedstawia porównanie wartości średnich rotacji skurczowej na poziomie koniuszka serca w obu grupach w postaci wykresu ramka-wąsy. Ryciny 16. i 17. przedstawiają przykłady skręcenia skurczowego lewej komory (twist) w obu grupach. Ryciny 18. i 19. przedstawiają przykłady analizy krzywych temp deformacji lewej komory w grupie badanej i grupie kontrolnej.

	TTC (n=30)	Kontrola (n=20)	P value
AVC (ms)	384±30	360±27	P=0,007
Ar (°)	14,4±6,5	18,3 ±6,7	P=0,048
czas do Ar (%)	91,2±14,5	98,5±17,1	P=0,11
Br (°)	-8,05±5,1	-6,3±3,8	P=0,20
czas do Br (%)	87,6±21,1	89,8±16,9	P=0,70
LV twist (°)	21,7±9,5	24,2±10,9	P=0,39
czas do Twist (%)	91,5±13,3	98,3±14,9	P=0,096
LV Torsion (°/cm)	2,9±1,3	3,4±1,7	P=0,34
TR (°/s)	120,9±46,9	135±48,9	P=0,30
As (°/s)	85,9±30,9	93.7±38,7	P=0,43
Bs (-°/s)	-65,5±28,4	-55,8±24,8	P=0,21

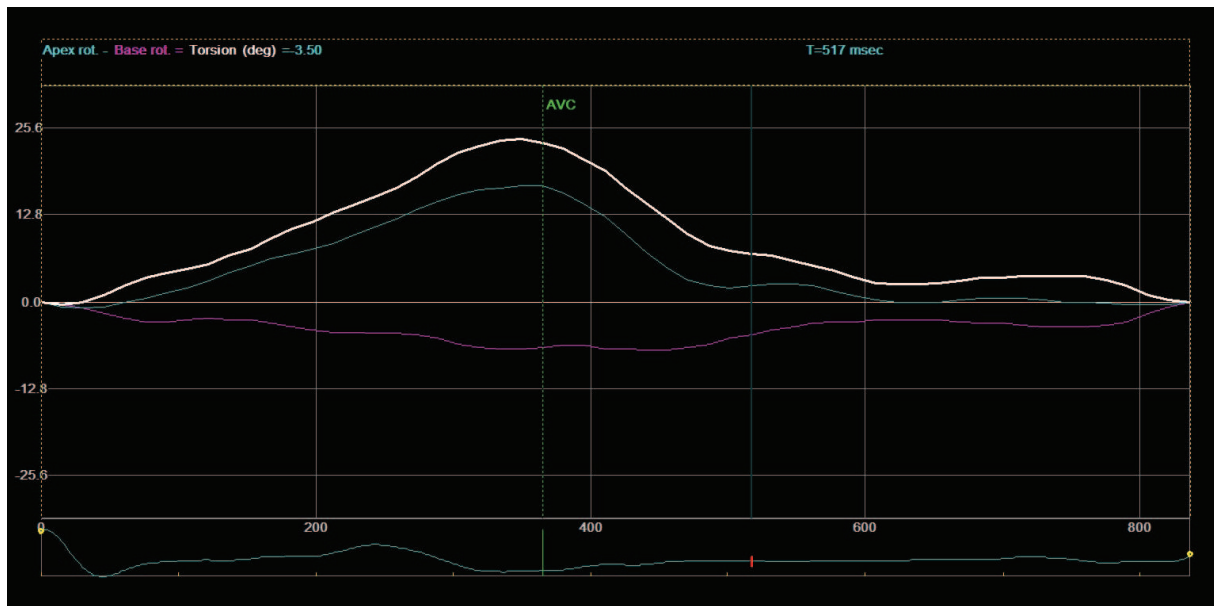
Tab. 7. Przedstawiono parametry echokardiograficznej deformacji skrętniej lewej komory serca. AVC - czas zamknięcia zastawki aortalnej, Ar- średnia wartość rotacji na poziomie koniuszka, Br - średnia wartość rotacji na poziomie podstawy serca, LV twist - wartość skręcenia skurczowego lewej komory serca, LV Torsion - wartość skręcenia lewej komory skorygowana o długość jamy lewej komory, TR - tempo rotacji skrętniej, As - tempo rotacji na poziomie koniuszka w fazie skurczu lewej komory , Bs - tempo rotacji na poziomie podstawy serca w fazie skurczu lewej komory.



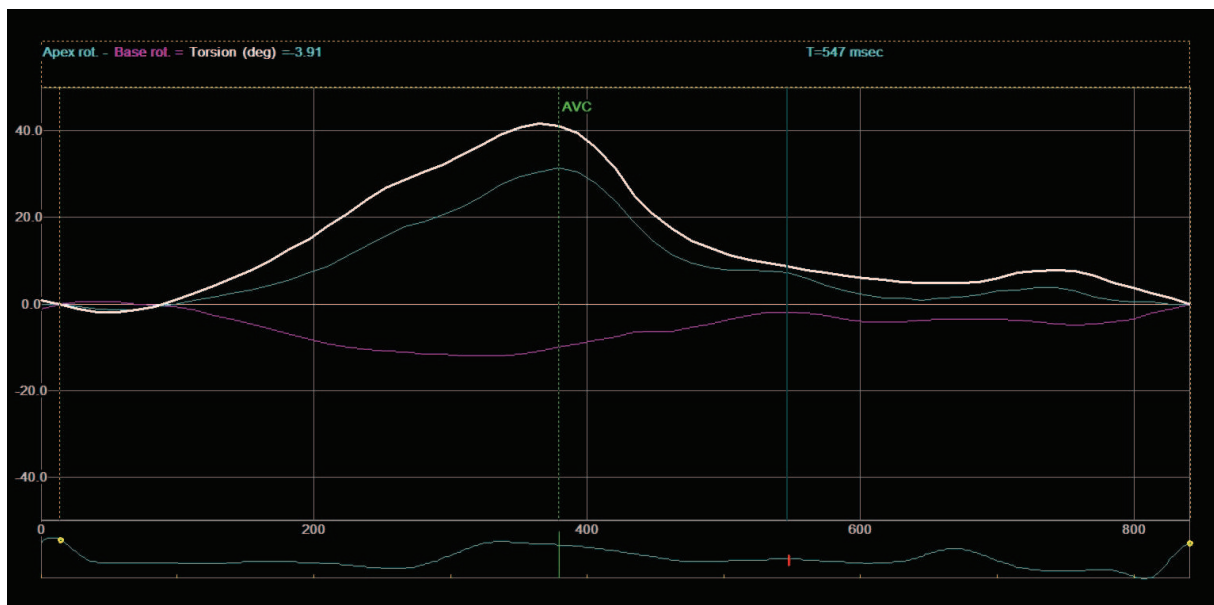
Ryc. 14. Porównanie wartości rotacji koniuszka w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.



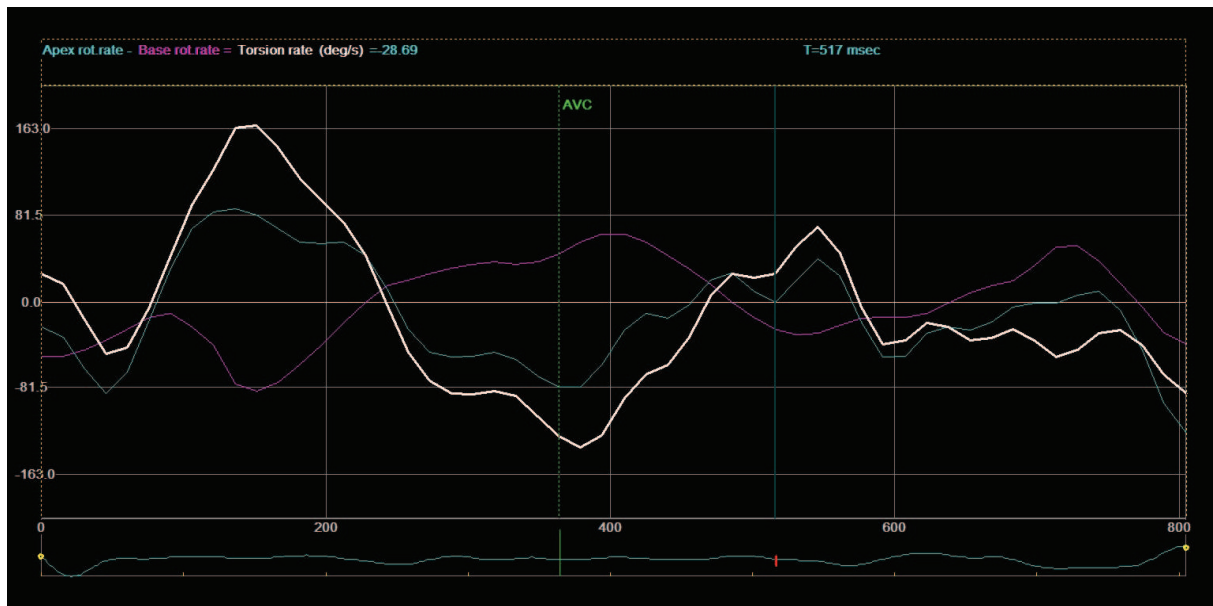
Ryc. 15. Wykres ramka-wąsy przedstawiający istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnimi wartościami rotacji na poziomie koniuszka w grupie TTC (1) oraz w grupie kontrolnej (2).



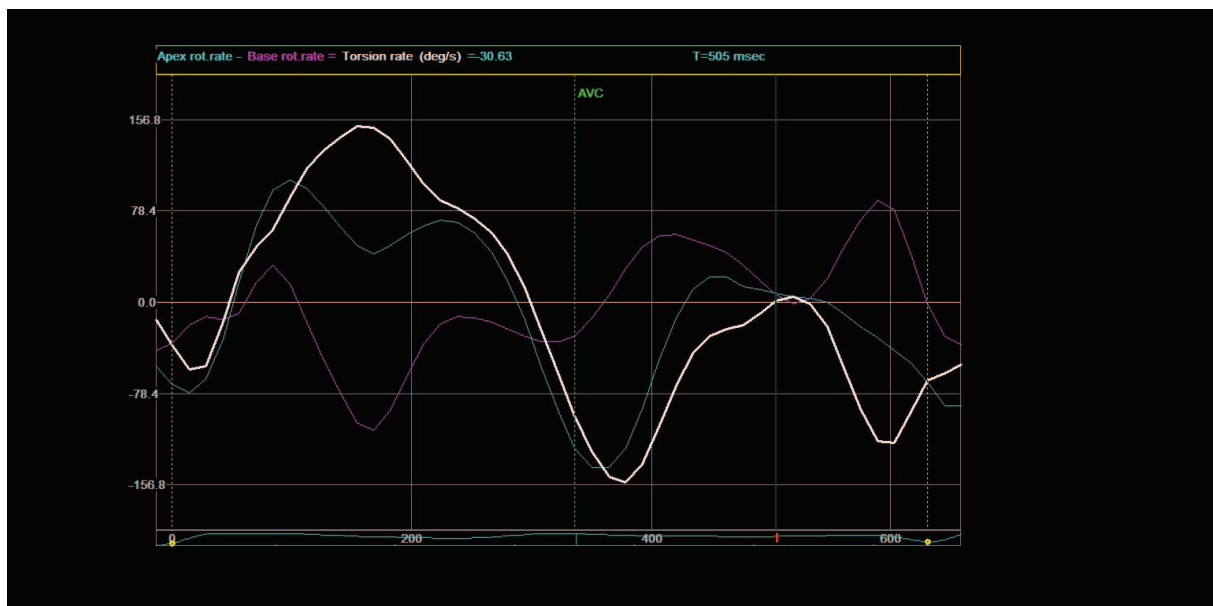
Ryc 16. Wartość skręcenia skurczowego (*twist*) lewej komory serca u pacjenta po przebytej TTC w kontrolnym badaniu echokardiograficznym w 31 tygodni po ostrym zachorowaniu.



Ryc.17. Wartość skręcenia (*twist*) skurczowego lewej komory serca u osoby z grupy kontrolnej.



Ryc. 18. Tempa rotacji skrętnej i przeciwskrętnej na poziomie konuszka i podstawy serca u pacjenta po przebytej TTC w kontrolnym badaniu echokardiograficznym kontrolnym po 28 tygodniach od zachorowania.



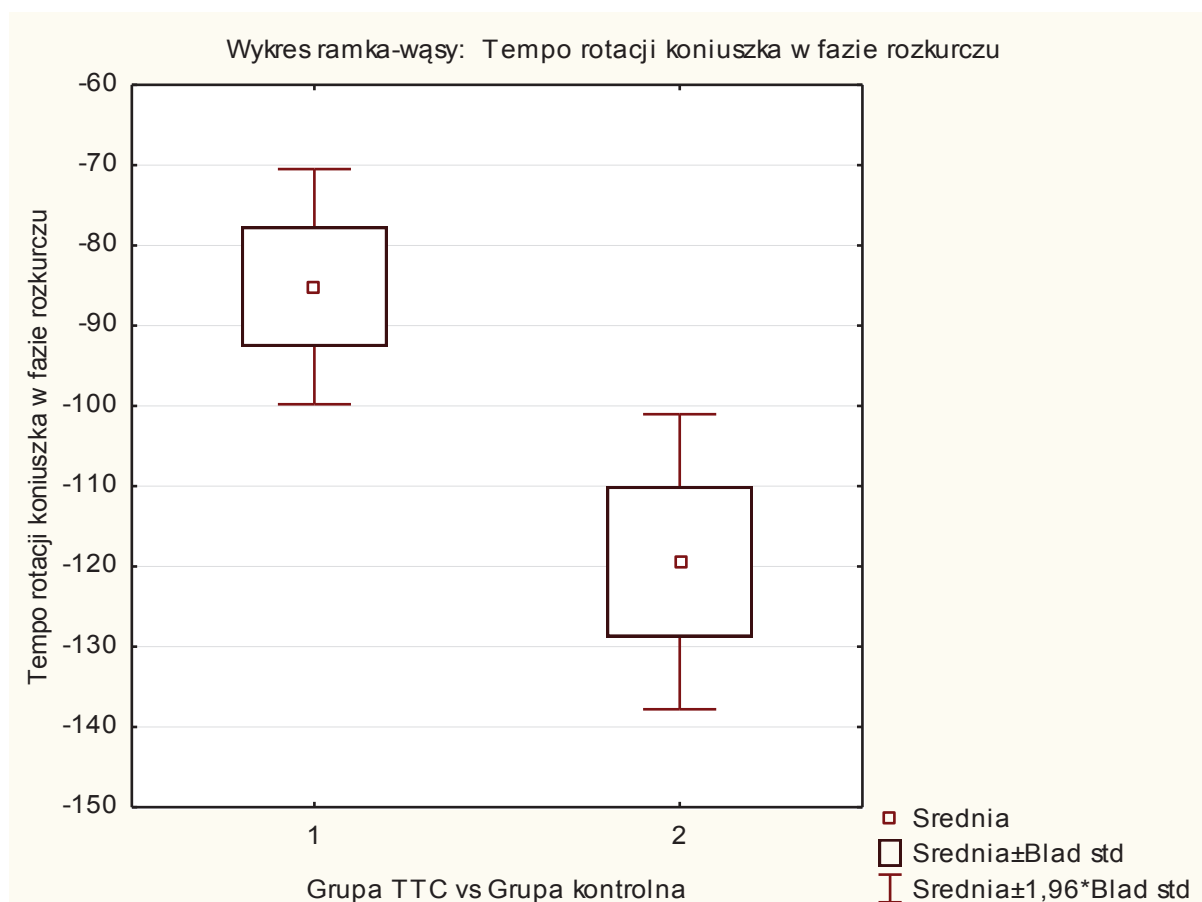
Ryc. 19. Tempa rotacji skrętnej i przeciwskrętnej na poziomie konuszka i podstawy serca u osoby z grupy kontrolnej.

V. 5.3. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia przeciwności lewej komory w fazie rozkurczu

Tempo rotacji przeciwności w fazie rozkurczu na poziomie koniuszka serca (Ad) było istotnie niższe w grupie TTC i wyniosło $-85,1 \pm 40,9$ $^{\circ}/s$, niż w grupie kontrolnej gdzie wyniosło $-119,4 \pm 41,9$ $^{\circ}/s$, ($p=0,006$). Analiza tempa rotacji przeciwności na poziomie podstawy serca w rozkurczu (Bd) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wynosząc w grupie TTC $60 \pm 42,1$ $^{\circ}/s$, zaś w grupie kontrolnej $60,4 \pm 31$ $^{\circ}/s$ ($p=0,21$). Tempo deformacji przeciwności (UR, $^{\circ}/s$) wyniosło w grupie TTC $-126,7 \pm 61,1$, natomiast w grupie kontrolnej $-96,56 \pm 48,9$ i w analizie porównawczej także nie zaobserwowano znamiennej istotnych statystycznie różnic w grupach ($p=0,37$). Parametry deformacji przeciwności lewej komory w fazie rozkurczu przedstawiono w tabeli 8. Ryciny 18. i 19. przedstawiają tempa rotacji przeciwności lewej komory. Ryc. 20 przedstawia istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie tempa rotacji przeciwności koniuszka w czasie rozkurczu przedstawioną w postaci wykresu ramka-wąsy.

	TTC (n=30)	Kontrola (n=20)	P value
UR ($^{\circ}/s$)	$-126,7 \pm 61,1$	$-96,56 \pm 48,9$	$P=0,37$
Ad ($^{\circ}/s$)	$-85,1 \pm 40,9$	$-119,4 \pm 41,9$	$P=0,006$
Bd ($^{\circ}/s$)	$60,03 \pm 42,1$	$60,4 \pm 31$	$P=0,21$

Tab. 8. Przedstawiono parametry echokardiograficznej deformacji przeciwności lewej komory serca w fazie rozkurczu. UR - tempo deformacji przeciwności, Ad - tempo rotacji przeciwności na poziomie koniuszka lewej komory w fazie rozkurczu, Bd - tempo rotacji przeciwności na poziomie podstawy lewej komory w fazie rozkurczu.



Ryc. 20. Wykres ramka-wąsy przedstawiający istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie tempa rotacji przeciwnieprężnej koniuszka w czasie rozkurczu (1- TTC, 2- grupa kontrolna).

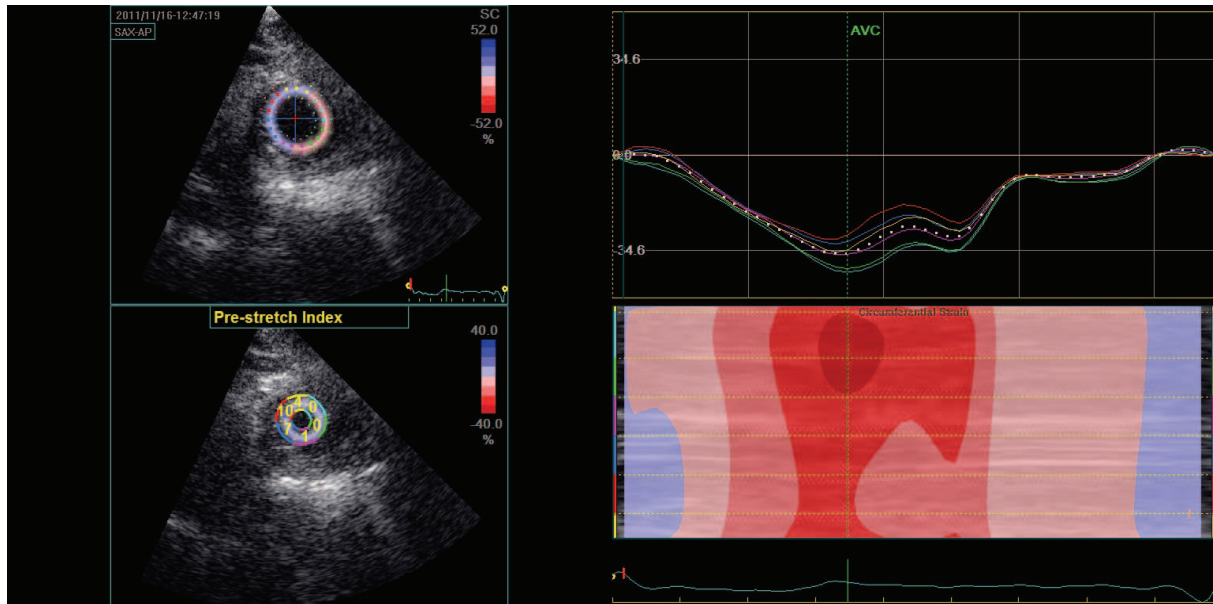
V. 6. Analiza odcinkowego przedskurczowego wskaźnika odkształcenia segmentów koniuszkowych lewej komory (PSTRI - Pre Stretch Index)

Analizie poddano zjawisko występowania rozciągania miokardium w trakcie skurczu izowolumetrycznego (ang. *pre-stretch*) w zakresie segmentów koniuszkowych lewej komory. Oprogramowanie EchoPac przedstawia je w postaci wskaźnika rozciągania (ang. Pre-Stretch Index, PSTRI). Dla określenia w tym zakresie właściwości koniuszka lewej komory jako całości, przyjęto autorską formułę, którą szczegółowo opisano w rozdziale dotyczącym metodologii pracy. Mediana PSTRI dla segmentów koniuszkowych w grupie TTC była istotnie wyższa 2,16 (rozstęp ćwiartkowy: 0,33-5,50) niż w grupie kontrolnej 0,00 (rozstęp ćwiartkowy 0,00-2,95), $p=0,008$. Przedskurczowe rozciąganie segmentów koniuszkowych w grupie badanej występowało także istotnie statystycznie częściej niż w grupie

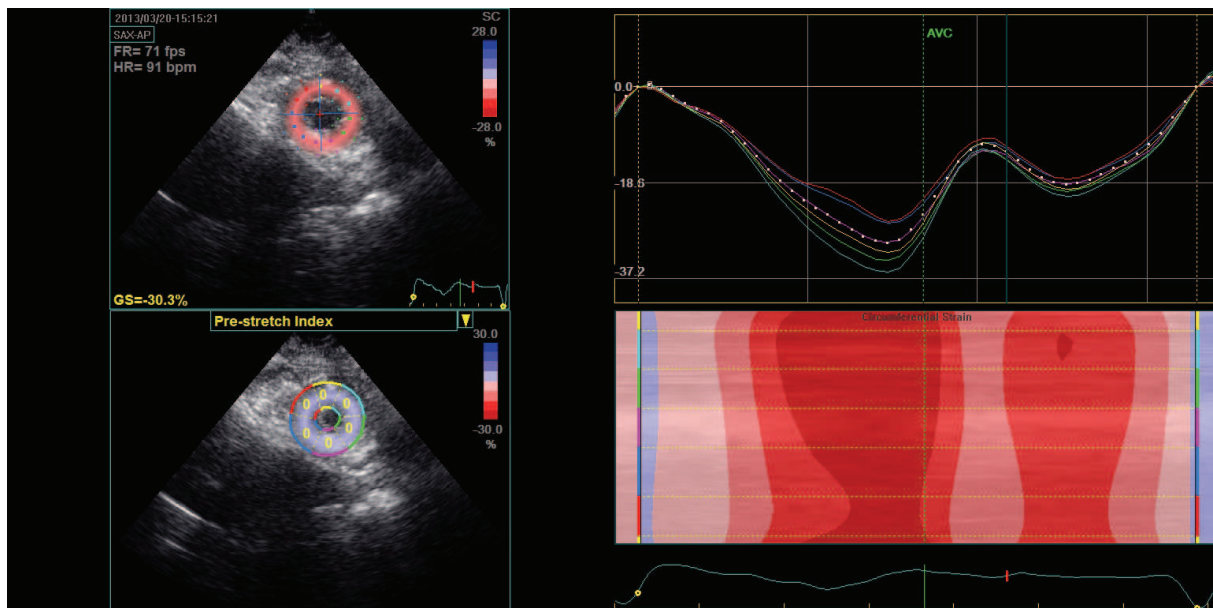
kontrolnej (23 pacjentów vs 6 osób, $p=0,001$) i dotyczyło istotnie statystycznie większej liczby segmentów koniuszkowych (70 vs 28, $p=0,035$). Wartości wskaźnika przedskurczowego rozciągania oraz rozkład jego występowania w zakresie segmentów koniuszkowych lewej komory w obu grupach zostały przedstawione w tabeli 9. Ryciny 21. i 22. przedstawiają przykładowe wyniki analizy *pre-stretch* w zakresie segmentów koniuszkowych u pacjenta po przebytych TTC w kontrolnym echokardiogramie po 29 tygodniach od zachorowania i u osoby z grupy kontrolnej. Na rycinie 23. przedstawiono wykres ramka-wąsy dla wartości PSTRI w obu grupach.

	TTC(n=30)	Kontrola (n=20)	wartość P
PSTRI mediana dla segmentów koniuszkowych	2,16 (0,33-5,50)	0,00 (0,00-2,95)	P=0,008
Pacjenci, u których obserwowano zjawisko Pre- Stretch n (%)	23 (76,66%)	6 (20%)	P=0.001
Liczba segmentów koniuszkowych wykazujących zjawisko Pre-Stretch n (%)	70 (38,8%)	28(23,3%)	P=0,035

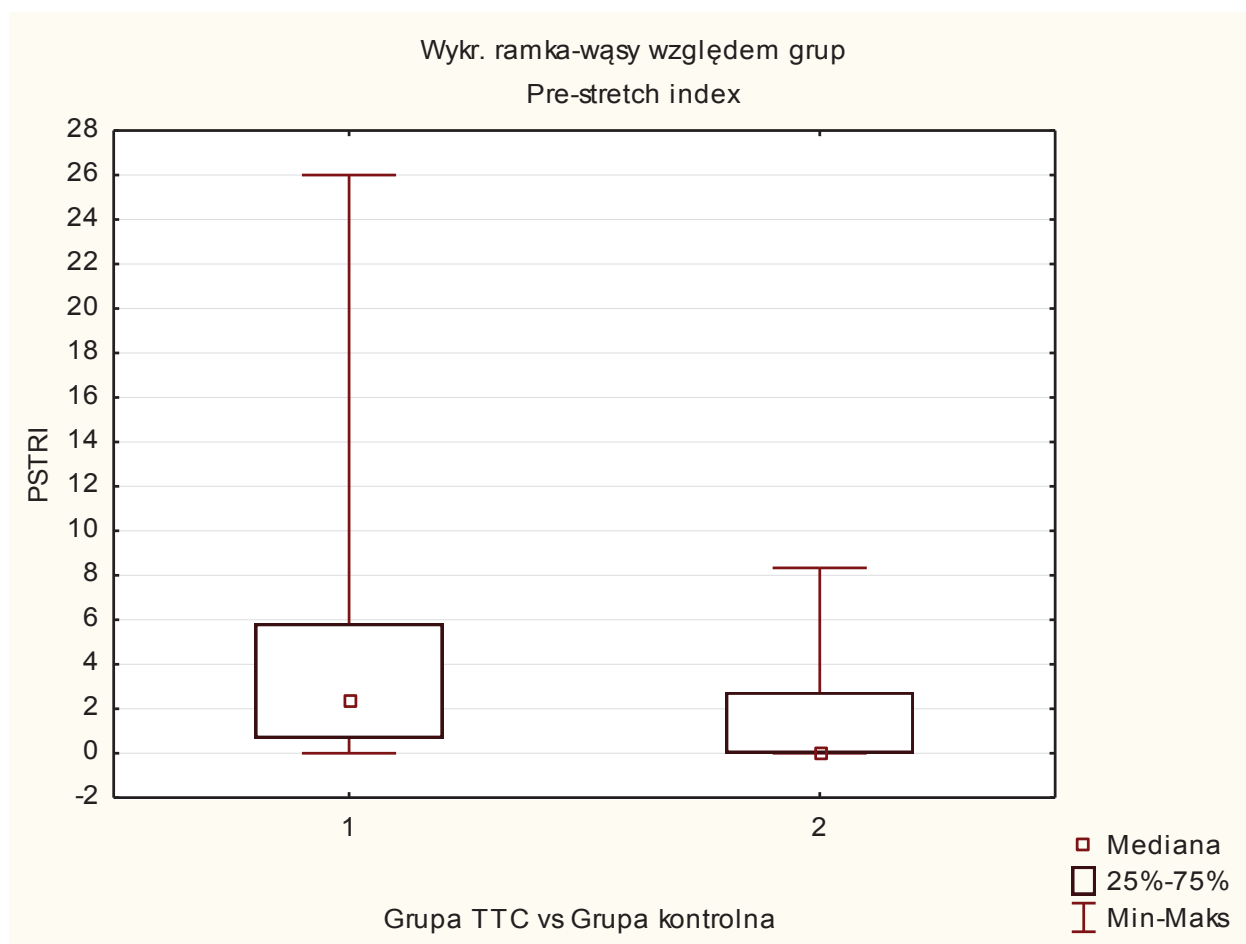
Tab. 9. Parametry odcinkowego przedskurczowego wskaźnika rozciągania segmentów koniuszkowych lewej komory (PSTRI).



Ryc. 21. Analiza odcinkowego przedskurczowego wskaźnika rozciągania segmentów koniuszkowych lewej komory u pacjenta po przebytej TTC w kontrolnym echokardiogramie w 29 tygodniu od zachorowania przedstawiona w postaci wartości liczbowych dla poszczególnych ROI, wykresu dla 6 ROI, wartości średniej oraz w postaci mapy kolorów.



Ryc. 22. Analiza odcinkowego przedskurczowego wskaźnika rozciągania segmentów koniuszkowych lewej komory u zdrowego ochotnika przedstawiona w postaci wartości liczbowych dla poszczególnych ROI, wykresu dla 6 ROI, wartości średniej oraz w postaci mapy kolorów.



Ryc. 23. Wykres ramka-wąsy przedstawiający istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami PSTRI w porównywanych grupach (1-TTC, 2-grupa kontrolna).

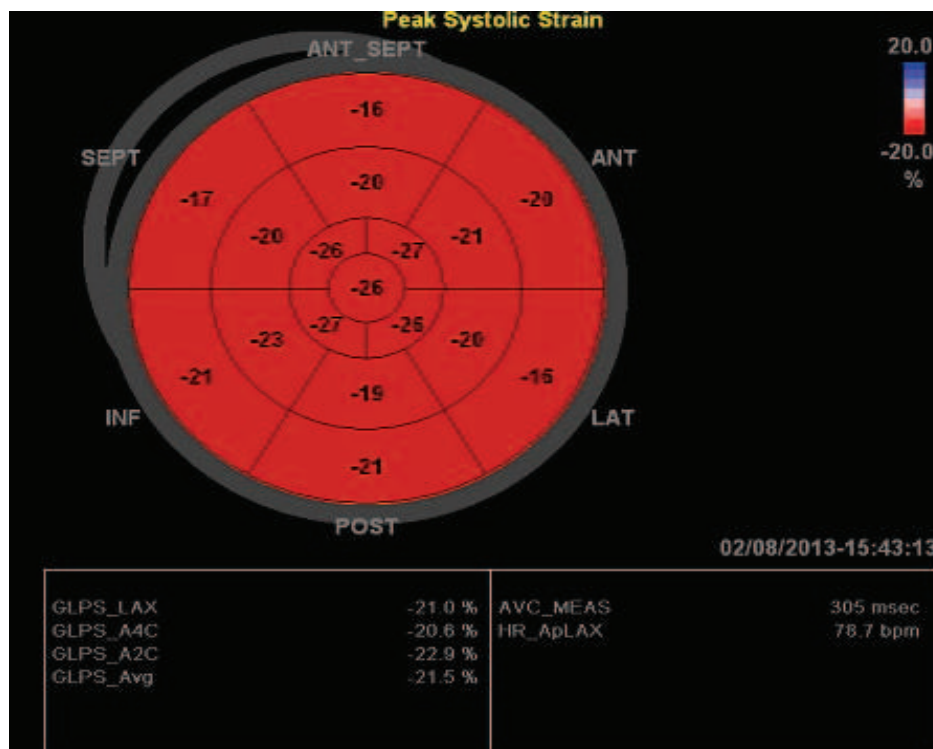
V. 7. Analiza parametrów globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory

Żaden z analizowanych segmentów w grupie TTC i w grupie kontrolnej nie wykazywał skurczowego wydłużania. Wartość całkowitego GLPS oraz GLPS dla trzech projekcji koniuszkowych w obu grupach mieściły się w zakresie normy referencyjnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie w/w wartości pomiędzy grupami. Parametry globalnej deformacji podłużnej lewej komory w obu grupach zostały przedstawione w tabeli 10. Na rycinach 24. i 25. przedstawiono przykładowe wyniki analizy odkształcenia podłużnego w badaniu kontrolnym u

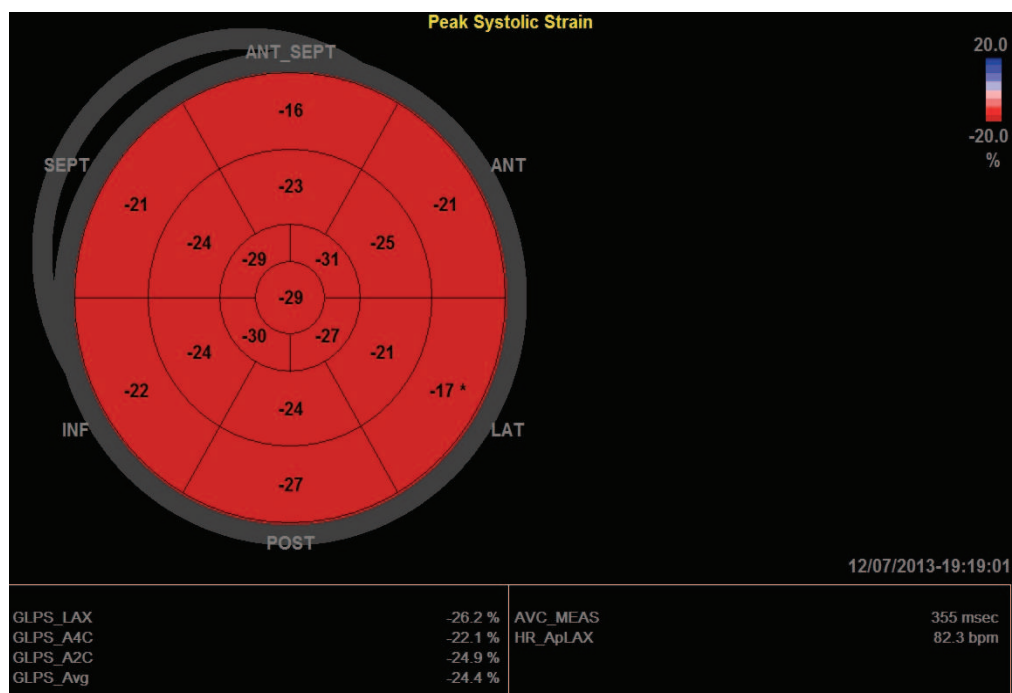
pacjenta po 35 tygodniach od zachorowania na TTC oraz u ochotnika bez organicznej choroby serca.

	TTC(n=30)	Kontrola (n=20)	wartość P
AFI wartość średnia (%)	-20.4±1.7	-20.0±2.8	P=0.49
AFI 4-ch (%)	-19.8±2.4	-19.2±3.9	P=0.52
AFI 3-ch (%)	-21.1±2.5	-20.4±2.5	P=0.31
AFI 2-ch(%)	-20,49±2,77	-20,48±3,13	P=0,98

Tab 10. Parametry globalnej skurczowej deformacji podłużnej lewej komory serca w badanej populacji. AFI 4-ch - wartość globalnej skurczowej deformacji podłużnej lewej komory w projekcji koniuszkowej czterojamowej, AFI 3-ch - wartość globalnej skurczowej deformacji podłużnej lewej komory w projekcji koniuszkowej trójjamowej, AFI 2-ch - wartość globalnej skurczowej deformacji podłużnej lewej komory w projekcji koniuszkowej dwujamowej.



Ryc. 24. Analiza odkształcenia podłużnego u pacjenta z grupy TTC w kontrolnym echokardiogramie po 35 tygodniach od wystąpienia TTC przedstawiona w postaci mapy planarnej na 17-segmentarnym modelu lewej komory serca.

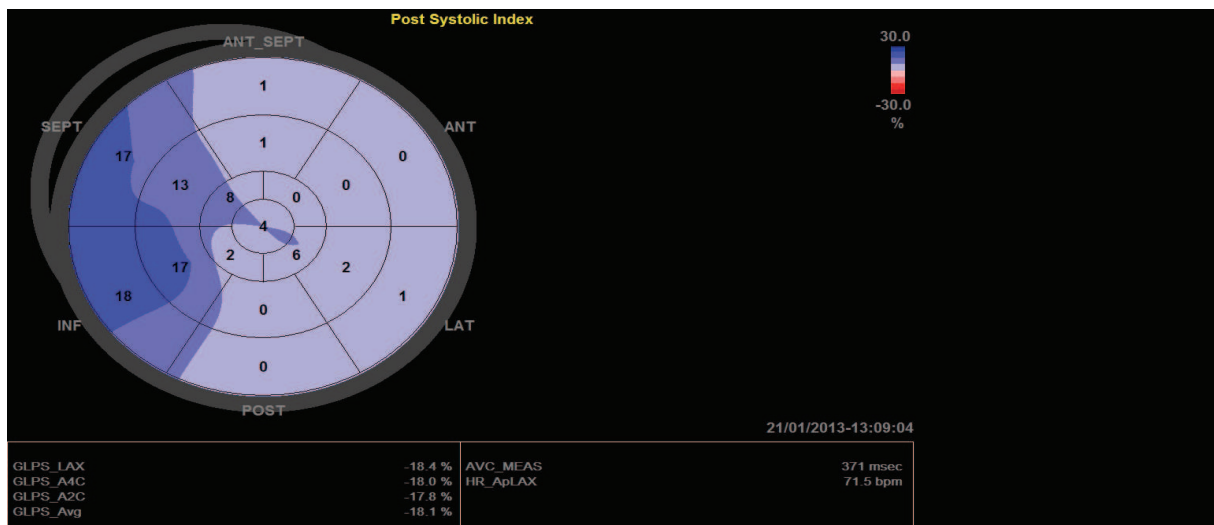


Ryc. 25. Analiza odkształcenia podłużnego u osoby z grupy zdrowych ochotników przedstawiona w postaci mapy planarnej na 17-segmentarnym modelu lewej komory serca.

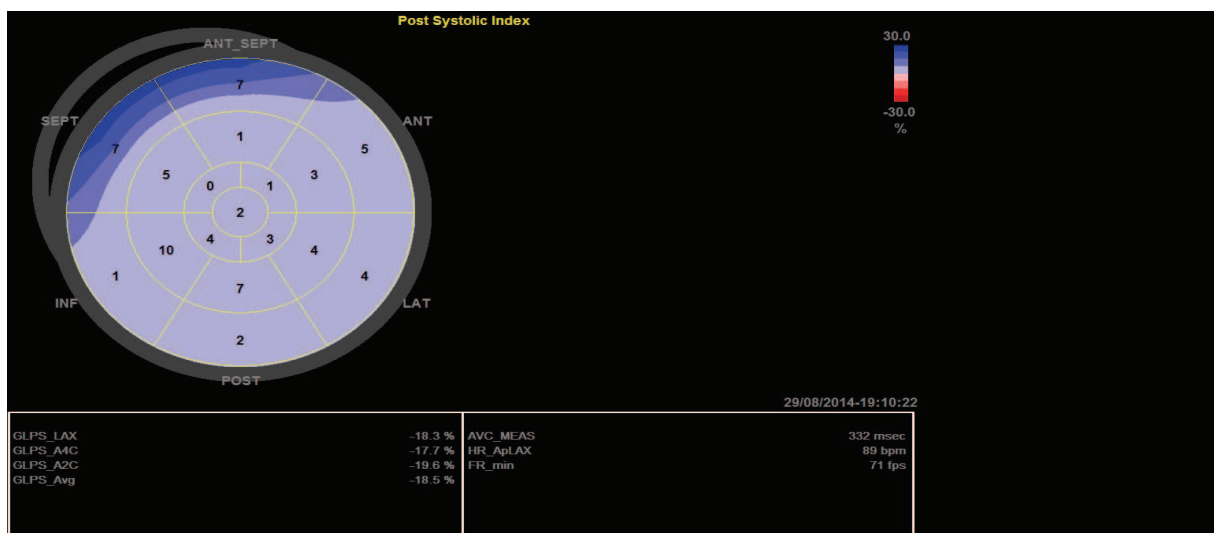
V. 8. Analiza odcinkowego podłużnego poskurczowego odkształcenia (PSS - Post Systolic Shortening) i wskaźnika skracania poskurczowego (PSI - Post Systolic Index) dla segmentów koniuszkowych lewej komory

Ocenie poddane zostało występowanie odcinkowej poskurczowej deformacji podłużnej (PSS) w zakresie segmentów koniuszkowych lewej komory serca. Oprogramowanie EchoPac przedstawia PSS w postaci wskaźnika skracania poskurczowego (ang. *Post Systolic Index*, PSI). W grupie po przebytym TTC PSS obserwowano u 16 pacjentów (53%). Poskurczową deformację miokardium w tej grupie obserwowano w 59 ze 150 przeanalizowanych segmentów koniuszkowych (39%). Średnia wartość poskurczowego wskaźnika skracania wyniosła w grupie TTC 1,33 z odchyleniem standardowym $\pm 1,8$. W grupie kontrolnej PSS obserwowano u 17 (82%) pacjentów. Spośród przeanalizowanych segmentów koniuszkowych, PSS wykazało 54 (54%). Średnia wartość PSI w grupie kontrolnej wyniosła 1,62 z odchyleniem standardowym $\pm 1,72$. W porównaniu obu grup nie wykazano istotnych

statystycznie różnic w zakresie parametrów opisujących poskrczową, podłużną deformację lewej komory. Wartości wskaźnika skracania poskrczowego (PSI) oraz rozkład występowania PSS w zakresie segmentów koniuszkowych lewej komory w obu grupach zostały przedstawione w tabeli 11. Na rycinach 26. i 27. przedstawiono przykładowe wyniki analizy wskaźnika skracania poskrczowego (PSI) w badaniu kontrolnym u pacjenta po 32 tygodniach od zachorowania na TTC oraz u ochotnika bez organicznej choroby serca.



Ryc. 26. Wartości wskaźnika skracania poskrczowego u pacjenta po przebytej TTC w 32 tygodniu od zachorowania przedstawiona w postaci mapy planarnej na 17-segmentarnym modelu lewej komory serca.



Ryc. 27. Wartości wskaźnika skracania poskrczowego u zdrowego ochotnika przedstawiona w postaci mapy planarnej na 17-segmentarnym modelu lewej komory serca.

	TTC (n=30)	Kontrola (n=20)	wartość P
PSI wartość średnia dla seg. koniuszkowych	1,33±1,799	1,62±1,719	P=0,6
Pacjenci, u których obserwowano PSS n (%)	16 (53%)	17 (82%)	P=0.058
Liczba segmentów koniuszkowych wykazujących PSS	59(39%)	54(54%)	P=0.2

Tab. 11. Parametry odcinkowego podłużnego poskurczowego skracania segmentów koniuszkowych lewej komory w badanej populacji. PS - Post Systolic Index, PSS - Post Systolic Shortening.

VI. Dyskusja

VI. 1. Wprowadzenie

Kardiomiopatia Takotsubo jest ostrą chorobą serca przypominającą ostry zespół wieńcowy (ACS). Częstość występowania TTC, w związku z rosnącą rozpoznawalnością, stale wzrasta i wynosi obecnie około 1-3% wszystkich ACS⁶. Można zatem przyjąć, że rokrocznie na TTC w Polsce zapada 2-3 tysiące osób. W klasycznej postaci TTC obserwuje się zaburzenia kurczliwości segmentów koniuszkowych i środkowych lewej komory. Cechą charakterystyczną TTC jest poprawa funkcji skurczowej mięśnia lewej komory ocenianej najczęściej za pomocą klasycznej echokardiografii^{17,24,116}. Większość dostępnych obecnie danych sugeruje, że dysfunkcja lewej komory jest w pełni odwracalna w kilkutygodniowej obserwacji. Jednakże, w niedawno opublikowanej pracy, Heggemann i wsp. opisali subtelne rezydualne zaburzenia w funkcji lewej komory obserwowane przy użyciu 2D STE w obserwacji krótkoterminowej¹¹⁷. Celem mojego badania była ocena poprawy funkcji mięśnia lewej komory u pacjentów z rozpoznaną TTC w obserwacji długoterminowej przy użyciu 2D STE.

VI. 2. Cechy TTC świadczące o uszkodzeniu mięśnia lewej komory serca

Przebieg ostrej fazy TTC charakteryzuje wiele cech świadczących o istotnym uszkodzeniu mięśnia lewej komory. Przy przyjęciu najczęstszym objawem jest ból w klatce piersiowej, który w swym charakterze przypomina stenokardię opisywaną przez pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Zmiany odstępu ST-T w elektrokardiogramie (uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST, inwersja załamka T) są typowe dla ostrego niedokrwienia miokardium. U zdecydowanej większości chorych w badaniach laboratoryjnych obserwuje się znamienne wzrost stężenia MMMS (troponiny sercowej i frakcji sercowej kinazy kreatynowej CK-MB). W badaniu echokardiograficznym w postaci typowej TTC obserwuje się zwykle rozległe zaburzenia kurczliwości (najczęściej dyskinezę) w obrębie segmentów środkowych, koniuszkowych i koniuszka lewej komory. W ujęciu biofizycznym i patofizjologicznym

nagłe rozdęcie tego obszaru może odgrywać kluczową rolę w uszkodzeniu mięśnia sercowego. W jamie lewej komory panuje ciśnienie, które rozciąga ściany serca. Wielkością fizyczną opisującą siłę rozciągającą jamy serca jest tzw. naprężenie, które opisuje prawo Laplace'a. W przypadku naczyń o kształcie kulistym (lewa komora serca ma w przybliżeniu kształt elipsoidy obrotowej) przyjmuje ono postać:

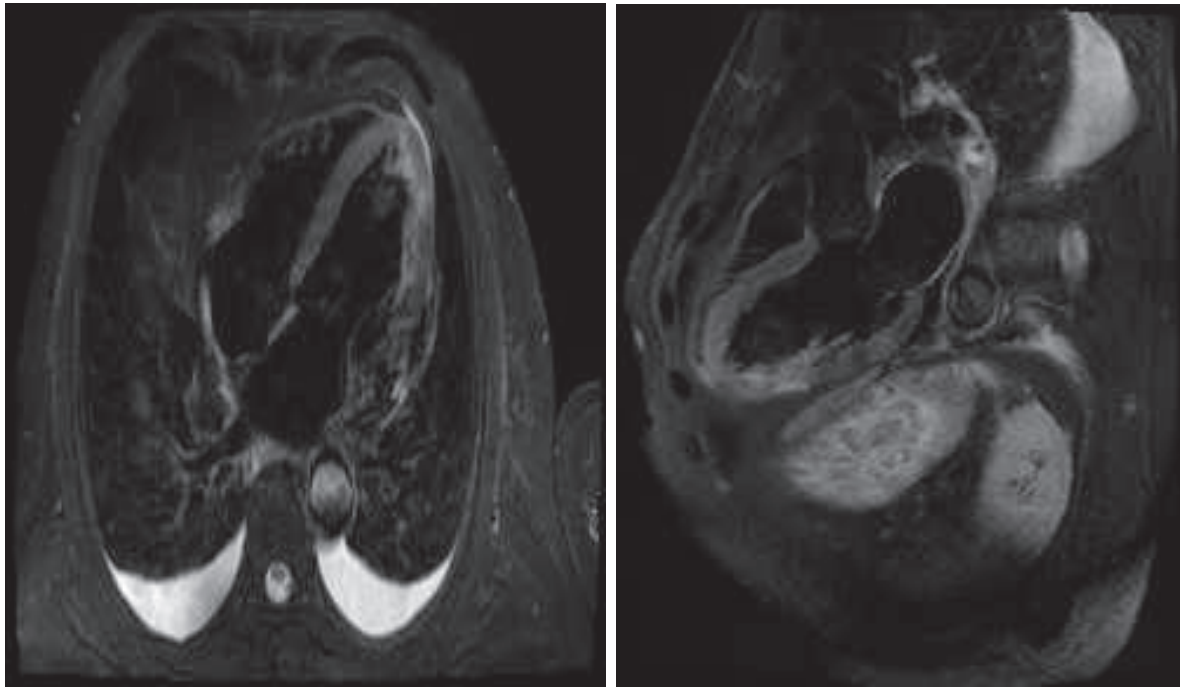
$$\sigma = P \times r / 2h$$

Wzór 8. Prawo Laplace'a opisujące naprężenie w ścianie naczyń kulistych. σ - naprężenie, P - ciśnienie w naczyniu, r - promień krzywizny naczynia, h - grubość ściany naczynia.

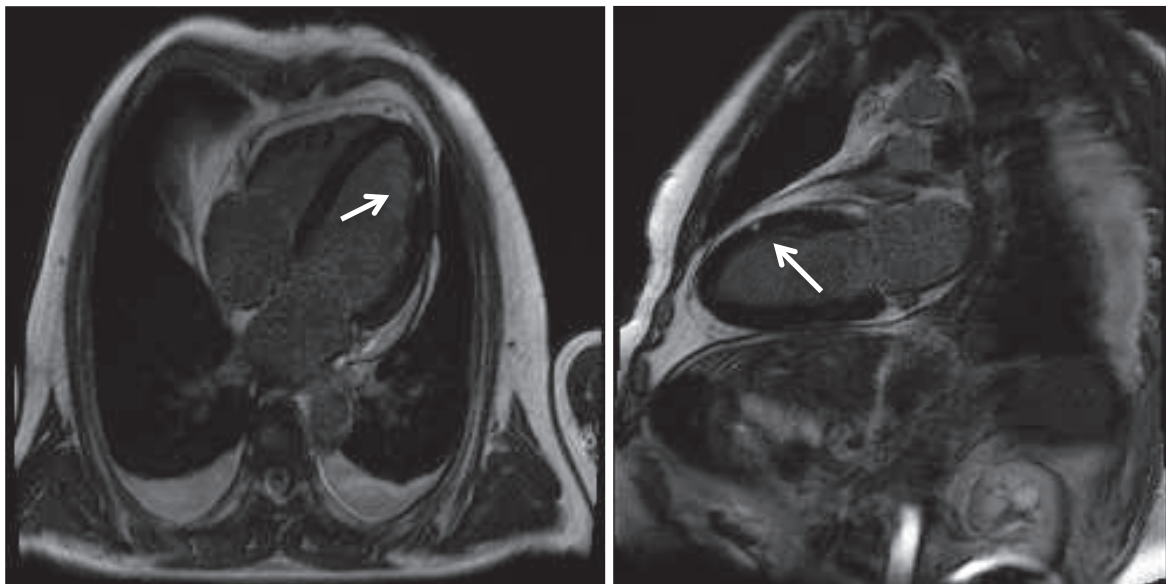
Jak wynika z powyższego wzoru obciążenie lewej komory rośnie zatem wraz ze wzrostem ciśnienia krwi w komorze i wzrostem jej objętości (promienia krzywizny) oraz jest tym większe im mniejsza jest grubość ściany naczynia¹¹⁸. Prawdziwy koniuszek lewej komory jest jej najcieńszym obszarem i składa się jedynie z dwóch warstw mięśniówki^{59,61}. Przewlekły wzrost ciśnienia w lewej komorze prowadzi do przerostu - czyli zwiększenia grubości miokardium i zmniejszenia objętości jej jamy, co obniża naprężenie w ścianie lewej komory. W przypadku ostrego zachorowania ten ochronny mechanizm nie jest wykształcony. Podsumowując, w ostrej fazie TTC balonowanie koniuszka i segmentów koniuszkowych lewej komory prowadzi do nagłego i znacznego wzrostu objętości w fizjologicznie najcieńszym jej obszarze, co zgodnie z prawem Laplace'a skutkuje zwiększonym naprężeniem ściany lewej komory w obszarze objętym zachorowaniem. Wzrost ciśnienia śródkomorowego może powodować również zaburzenia perfuzji podwiersiowej miokardium i trwałe uszkodzenie jego struktury i funkcji.

W ostatnich latach kardiologiczny rezonans magnetyczny (ang. *Cardiac Magnetic Resonance*, CMR) stał się przydatnym narzędziem w diagnostyce pacjentów z kardiomiopatiami^{119,120}. W populacji pacjentów z TTC CMR jest użyteczny w różnicowaniu z zawałem serca, obrazowaniu odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej i prawej komory, wykryciu obecności skrzepliny w świetle lewej komory. CMR pozwala uwidocznąć cechy odwracalnego (obrzęk) i nieodwracalnego (martwica, zwłóknienie) uszkodzenia miokardium¹²¹. W ostrej fazie zachorowania

na TTC cechą charakterystyczną jest stwierdzenie obecności w obrazach w czasie T2-zależnym obrzęku mięśniówki lewej komory w obszarze odcinkowych zaburzeń kurczliwości. W pracy Abdel-Aty i wsp. obecność obrzęku stwierdzono w CMR u wszystkich badanych pacjentów z TTC ¹²². W pracy Eitel i wsp. obrzęk opisano u 70% pacjentów w CMR wykonanym przy przyjęciu ¹¹⁹. Przyczyna obrzęku mięśnia sercowego w TTC pozostaje niejasna, postuluje się, że odpowiada za niego zwiększone naprężenie ściany lewej komory, przejściowe niedokrwienie i związany z nim stan zapalny ¹²¹. Na ryc. 28. przedstawiono obraz kardiologicznego rezonansu magnetycznego w czasie T2-zależnym pacjenta w ostrej fazie zachorowania przedstawiający obrzęk miokardium w obrębie koniuszka i segmentów koniuszkowych lewej komory (materiał własny). Obecność późnego kontrastowania po podaniu gadolinu (ang. *Late Gadolinium Enhancement*, LGE) jest znaną cechą nieodwracalnego uszkodzenia i zwłóknienia miokardium. Do niedawna dominowała opinia, że jedną z cech odróżniających TTC od zawału mięśnia sercowego jest brak LGE w rezonansie magnetycznym serca. Jednakże, obserwacje z ostatnich lat zdają się przeczyć tej tezie. LGE może być obecne u części pacjentów chorych na TTC, cechuje je jednak inna dystrybucja ¹²¹. W odróżnieniu od blizny pozawałowej, gdzie późne wzmocnienie kontrastowe lokalizuje się podwierzchołkowo lub transmuralnie, LGE u pacjentów z TTC ma lokalizację śródścienną i ograniczone jest do niewielkiego tylko obszaru lewej komory objętego procesem chorobowym (ang. *patchy distribution*). W zależności od badania LGE obserwowane było u różnego odsetka pacjentów z TTC, co uwarunkowane jest przyjętym progiem intensywności sygnału. Eitel i wsp. obserwowali LGE u 9% pacjentów z TTC ¹¹⁹ Nakamori i wsp oraz Rolf i wsp stwierdzili w badanych przez siebie grupach, że LGE można zaobserwować odpowiednio u 22% i 33% pacjentów z TTC ^{123,124}. Największy odsetek chorych u których w CMR stwierdzono LGE odnotował Naruse - w jego pracy cechy zwłóknienia/martwicy obserwowano u 40% pacjentów z TTC ¹²⁵. Na ryc. 29. przedstawiono obraz kardiologicznego rezonansu magnetycznego w czasie T1-zależnym tego samego pacjenta (uwagę zwraca LGE w obrębie segmentów koniuszkowych ściany przedniej i bocznej lewej komory).



Ryc. 28. Obraz kardiologicznego rezonansu magnetycznego w czasie T2-zależnym w projekcji 4-jamowej u pacjenta w ostrej fazie TTC ukazujący obrzęk mięśnia lewej komory w obrębie koniuszka i segmentów koniuszkowych lewej komory. Na uwagę zwraca także obustronny wysięk opłucnowy. (źródło własne)



Ryc. 29. Przykład tego samego pacjenta, u którego kardiologiczny rezonans magnetyczny w obrazach T1-zależnych wykazał obecność LGE w obrębie segmentu koniuszkowego ściany bocznej oraz środkowego ściany przedniej (biała strzałka). (źródło własne).

W przebiegu ostrej fazy TTC występują zagrażające życiu powikłania. Do najcięższych i najczęściej śmiertelnych należą pęknięcie wolnej ściany serca i pęknięcie przegrody międzykomorowej, które mogą świadczyć o rozległej destrukcji mięśniówki lewej komory^{126,127}.

W badaniu histopatologicznym wycinków mięśnia sercowego pochodzących z biopsji serca lub badań sekcyjnych opisuje się obecność martwicy skrzepowej oraz tzw. *contraction-band necrosis* - martwicy charakterystycznej dla uszkodzenia wynikającego z toksycznego działania amin katecholowych^{8,127}. Rolf i wsp. w swym badaniu obserwowali w biopatach także zwiększoną ilość białek matrix zewnątrzkomórkowego¹²⁴.

Wszystkie powyższe cechy TTC są świadectwem na istotne zniszczenie struktury mięśnia sercowego i każą zastanowić się czy odwracalność dysfunkcji lewej komory jest pełna i występuje u wszystkich pacjentów po przebytej ostrej fazie TTC.

VI. 3. Ograniczenia klasycznej echokardiografii w ocenie funkcji skurczowej lewej komory

W ocenie funkcji skurczowej lewej komory parametrem najszerzej stosowanym jest frakcja wyrzutowa (LVEF) oszacowana na podstawie pomiarów liniowych lub objętościowych.

Do ograniczeń metod opartych na pomiarach liniowych zalicza się^{68,71}:

1) Wartość LVEF wg formuły Teichholza obliczana jest na podstawie pomiarów w obrębie dwóch segmentów lewej komory. Każdy proces chorobowy powodujący wystąpienie odcinkowych zaburzeń kurczliwości będzie powodował, w zależności od ich rozmieszczenia, zawyżenie lub zaniżenie rzeczywistej wartości globalnej funkcji lewej komory ocenianej przy użyciu LVEF.

2) Pomiar wymiarów lewej komory w prezentacji w trybie M lub echokardiografii dwuwymiarowej oddaje ich rzeczywistą wartość, gdy jama lewej komory badana jest wzdłuż linii przebiegającej prostopadle do jej długiej osi. Każde odstępstwo od tego warunku fałszuje wyniki pomiarów liniowych.

Pomiary objętościowe LVEF uzyskuje się, zgodnie z zaleceniami europejskich i amerykańskich towarzystw echokardiograficznych, na podstawie zmodyfikowanej formuły Simpsona. Choć jest zalecaną metodą z wyboru do oceny LVEF, nie jest pozbawiona ograniczeń wśród których najczęściej wymienia się^{71,89,128-130}:

1) Jakość obrazu.

Do obliczeń rejestruje się obrazy w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej. W projekcjach tych nieprawidłowe ustawienie głowicy echokardiografu prowadzi nierzadko do otrzymania obrazu pod pewnym kątem do osi komory i zaniżenia jej objętości. Ponadto skrócenie perspektywy obrazu odbywa się zwykle kosztem "prawdziwego koniuszka" lewej komory, co skutkuje jego niedostateczną reprezentacją w ocenie globalnej funkcji skurczowej oraz niejednokrotnie uniemożliwia ocenę ewentualnych regionalnych zaburzeń funkcji tego obszaru.

2) Założenia geometryczne.

Obliczenia LVEF oparte są na założeniu określonego kształtu lewej komory serca. Metoda oparta jest na pomiarach dwóch powierzchni w dwóch płaszczyznach, tymczasem w rzeczywistości jama lewej komory jest trójwymiarową bryłą o kształcie przypominającym elipsoidę obrotową.

3) Ograniczenie do opisu jedynie odkształcenia poprzecznego.

Jak wspomniano we wstępie mechanika pracy lewej komory jest złożona, co wynika ze skomplikowanej architektury miokardium. W trakcie skurczu i rozkurczu serca mięsień lewej komory podlega odkształceniu poprzecznemu, podłużnemu i

okrężnemu oraz deformacji skrętnej. LVEF wyliczona metodą Simpsona nie oddaje w pełni wielopłaszczyznowego ruchu miokardium i opisuje jedynie odkształcenie poprzeczne.

4) Zależność od obciążenia.

LVEF jest parametrem zależnym od obciążenia wstępnego (ang. *preload*) oraz następczego (ang. *afterload*).

5) Niedostateczna czułość w rozpoznawaniu wczesnego etapu dysfunkcji lewej komory.

Wczesny etap chorób serca prowadzących do dysfunkcji lewej komory charakteryzuje się zaburzeniami odkształcenia podłużnego, przy zachowanym lub kompensacyjnie nadmiernie dobrym odkształceniu okrężnym i poprzecznym, warunkującymi wartość LVEF.

6) Subiektywny charakter oceny funkcji skurczowej na podstawie LVEF.

Fracja wyrzutowa oceniana zwłaszcza powszechnie stosowaną metodą wzrokową (ang. *eye-ball evaluation*), cechuje się dużą rozbieżnością pomiędzy obserwatorami (ang. *reproducibility*) zależną od doświadczenia sonograficznego badacza.

Część ograniczeń w ocenie funkcji skurczowej lewej komory serca na podstawie frakcji wyrzutowej można wyeliminować uzupełniając badania o użycie echokardiograficznych środków kontrastujących lub przy użyciu echokardiografii trójwymiarowej⁷³.

Do ograniczeń i pułapek oceny funkcji skurczowej lewej komory przy użyciu techniki tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (ang. *Tissue Doppler Echocardiography*, TDE) zalicza się^{77,82}:

1) Na wartość prędkości ruchu tkanki wpływ mogą mieć przemieszczenie serca w obrębie klatki piersiowej związany z oddechem i ruchem przyległych struktur oraz przepływ krwi.

2) Wiarygodny pomiar prędkości ruchu tkanki możliwy jest jedynie wzdłuż linii równoległej do przebiegu wiązki ultradźwiękowej. Wartości prędkości uzyskane z pomiarów pod pewnym kątem są obarczone błędem. Z tego powodu określenie np. prędkości ruchu tkanki w segmencie koniuszkowym lewej komory w kierunku podłużnym jest szczególnie utrudnione. Ograniczenie to utrudnia także analizę prędkości ruchu tkanki i jej pochodnych w wielu segmentach lewej komory w projekcjach przymostkowych w osi długiej i krótkiej lewej komory. Restrykcja ta sprawia też, że analiza przemieszczenia miokardium odbywa się tylko w jednej płaszczyźnie.

VI. 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z kardiomiopatią Takotsubo w trakcie hospitalizacji z powodu ostrego zachorowania

Obraz kliniczny i przebieg ostrego zachorowania na TTC w badanej populacji pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku jest spójny z opisami literaturowymi TTC pochodzącymi z wieloośrodkowych rejestrów. Kobiety stanowiły zdecydowaną większość w populacji pacjentów hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii GUMed w latach 2007-2012 w przebiegu TTC (n=78, 94%). Jak wynika z danych epidemiologicznych w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki mężczyźni stanowią nie więcej niż 9% pacjentów z rozpoznaniem TTC⁷. W grupie pacjentów z TTC przeważały osoby starsze (67 ±11 lat), co jest zgodne z danymi demograficznymi z piśmiennictwa wg których średni wiek pacjentów z TTC waha się pomiędzy 62 a 76 lat^{6,8}. Przyjmuje się, że najczęstszymi objawami podmiotowymi TTC jest ból w klatce piersiowej oraz duszność^{8,17}. Czynnikiem stresowym poprzedza zachorowanie na TTC u około 70% pacjentów, jego wystąpienie stanowi zatem ważną wskazówkę diagnostyczną²⁰⁻²⁴. Jak wspomniano we wstępie, stresor może mieć charakter psychiczny lub fizyczny - podział ten w niektórych przypadkach wydaje się jednak być sztuczny. Niekiedy ustalenie związku pomiędzy sytuacją stresową, a zachorowaniem nie jest dla pacjenta oczywiste i rolą lekarza jest tej

zależności czynne poszukiwanie, przy jednoczesnym zachowaniu empatii i poszanowaniu intymności człowieka w trudnej życiowej chwili. Nierzadko zdefiniowanie czynnika stresowego wychodzi niejako "przypadkiem", w kolejnych rozmowach z chorym, gdy lekarzowi udało się zyskać zaufanie pacjenta. Zakres sytuacji stresujących jest jakościowo i ilościowo bardzo zróżnicowany i uzależniony od wieku, płci, rasy, kręgu kulturowego i uwarunkowań społecznych oraz od indywidualnych cech osobowości chorego. W populacji badanej dominowały stresory o charakterze psychicznym. Najczęstszym czynnikiem sprawczym dla TTC była śmierć bliskiej osoby oraz kłótnia rodzinna. Co ciekawe, u jednej z pacjentek TTC wystąpiło w trakcie podniosłej ale jak sama to określała "bardzo miłej" uroczystości 50-lecia zdania egzaminu maturalnego, u kolejnej zaś choroba rozpoczęła się w trakcie oglądania sztuki teatralnej.

Stan ogólny pacjentów z TTC jest zróżnicowany i waha się od pełnej wydolności fizycznej do wstrząsu kardiogenego. W badanej populacji większość pacjentów w chwili przyjęcia była w stanie ogólnym dobrym o czym świadczy średnia wartość akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, zaś odsetek ciężkich przebiegów choroby w ostrej fazie był niski. Tylko kilku pacjentów prezentowało objawy ostrej lewokomorowej niewydolności serca pod postacią zastoju w krążeniu płucnym. U dwóch pacjentów obserwowano przejściową hipotonię, którą korygowano dożylną infuzją płynów. U jednej pacjentki rozpoznano wstrząs kardiogeny wywołany nagłą, znaczną dysfunkcją lewej komory serca jako pompy. Na komentarz zasługuje w tym miejscu sposób leczenia tej pacjentki. Przebywała ona na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej gdzie stosowano intensywną terapię płynową, przejściowe wspomaganie krążenia dożylnym wlewem dobutaminy i kotrapulsacją wewnątrzaoortalną oraz respiratoroterapię. Powyższe interwencje przyniosły wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz poprawę jej stanu ogólnego, a pacjentka po 17-dniowej hospitalizacji opuściła szpital w stanie ogólnym dobrym. W chwili obecnej postępowanie z chorym na TTC nie opiera się na medycynie faktów, ponieważ nie były w tej grupie prowadzone żadne randomizowane badania kliniczne. Szczególną kontrowersję w przypadku powyższej pacjentki może budzić użycie u niej amin katecholowych. W przypadku TTC powikłanej wstrząsem kardiogenym wywołanym ostrą dysfunkcją lewokomorową w literaturze eksperci sugerują raczej stosowanie płynoterapii, lewosimendanu i IABP⁵⁴⁻⁵⁶. Osobną grupę stanowią chorzy na TTC, u

których wstrząs kardiogeny rozwija się na tle zawężania drogi wypływu lewej komory, u których podanie leków o działaniu inotropowo dodatnim i wazodylatacyjnym (jak np. dobutamina) może zwiększyć gradient w LVOT i dodatkowo pogorszyć stan chorego^{6,44}. Należy jednakże uwzględnić, że powyższe opinie, by katecholaminy traktować jako przeciwwskazane w TTC, oparte są jedynie o wciąż jednoznacznie nie potwierdzone przesłanki patofizjologiczne. Co więcej, do chwili obecnej nie dysponujemy narzędziem, które pozwala w sposób pewny rozpoznać TTC w pierwszych godzinach kontaktu pacjenta z lekarzem, a zatem w opinii autora postępowanie z chorym w stanie zagrożenia życia powinno opierać się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących ostrej niewydolności serca oraz na możliwościach, praktyce klinicznej i procedurze przyjętej w ośrodku, w którym odbywa się hospitalizacja.

U większości chorych na TTC obserwuje się zmiany w EKG sugerujące ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Ich różnorodność, jest zdaniem autora, wynikiem wielorakiego obrazu klinicznego choroby u poszczególnych chorych, a także czasu od wystąpienia pierwszych objawów do pierwszego kontaktu z lekarzem i prezentacji klinicznej. W badanej grupie obserwowano typowe zjawiska elektrokardiograficznej ewolucji TTC. Odwrócenie załamków T w trzeciej dobie hospitalizacji obecne było u większości chorych, co jest spójne z doniesieniami z literatury²⁷⁻²⁹. Wydłużenie odstępu QTc, budzące szczególny niepokój wśród klinicyстів o wystąpienie polimorficznego częstoskurczu komorowego wystąpiło u 1/3 chorych. Torsady nie stwierdzono jednak u żadnego z chorych co potwierdzają dane literaturowe o bardzo rzadkim występowaniu tego powikłania¹³¹.

Zgodnie z założeniem do niniejszego badania zostali włączeni tylko pacjenci z klasyczną postacią TTC. W latach 2007-2012 odsetek pacjentów chorych na TTC z tą postacią choroby w I Klinice Kardiologii GUM był wysoki (ok 80%). W licznych pracach na temat TTC wariant klasyczny opisywany jest najczęściej, jednakże odsetek postaci atypowych TTC bywa różny i waha się pomiędzy 17 a 41%²³. W ostrej fazie choroby u wszystkich pacjentów z grupy badanej obserwowano istotnie upośledzoną funkcję skurczową lewej komory (średnia frakcja wyrzutowa wyniosła $38,7 \pm 5,1\%$). Dla porównania w pracy Citro i wsp. średnia frakcja wyrzutowa lewej komory serca u 37 pacjentów z TTC wyniosła $37,6 \pm 5,1\%$ i była niższa niż u 37 chorych na zawał serca STEMI ($40,9 \pm 3,7\%$, $p=0,002$)¹³². W badanej kohorcie,

zajęcie procesem chorobowym prawej komory stwierdzono jedynie u dwóch chorych. Odsetek ten jest niższy niż w pracy Elesbera i wsp, którzy przy użyciu TTE jako pierwsi opisali balonowanie koniuszkowych segmentów prawej komory u 8 z 27 pacjentów (27%)⁴². SAM przy przyjęciu obserwowano u 3 pacjentów (10%), jednakże u żadnego z nich nie stwierdzono LVOTO. Tymczasem wg niektórych autorów to groźne powikłanie może dotyczyć od 10 do 25% chorych¹³³⁻¹³⁶.

W poniższej pracy analizowano wartości troponin, CK-MB oraz peptydu natriuretycznego. W trakcie hospitalizacji w badanej grupie u wszystkich pacjentów obserwowano wzrost troponiny sercowej oraz u większości wzrost CK-MB do wartości przekraczających punkt odcięcia dla ostrego niedokrwienia miokardium. Wzrost MMMS opisywany jest w literaturze u zdecydowanej większości chorych na TTC^{30,31}. Wyniki badań laboratoryjnych większości chorych cechował istotny wzrost wartości peptydu natriuretycznego, co także jest spójne z danymi pochodzącymi z literatury^{32,33}.

U wszystkich pacjentów w badanej grupie została wykonana koronarografia. U żadnego nie obserwowano istotnych angiograficznie przewężeń w tętnicach wieńcowych, które wymagałyby rewaskularyzacji. Brak ciasnych zwężeń w tętnicach wieńcowych pacjentów z TTC jest powrzechnie przyjętym kryterium rozpoznanie, choć biorąc pod uwagę podeszły wiek większości chorych zapadających na to schorzenie i częste występowanie w tej populacji klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, ewentualna obecność blaszek miażdżycowych nie może dziwić i nie powinna być kryterium wykluczającym rozpoznanie TTC.

VI. 5. Charakterystyka kliniczna badanej grupy w trakcie follow-up

U wszystkich chorych stanowiących grupę badaną rozpoznanie TTC zostało postawione na podstawie obowiązujących obecnie kryteriów pochodzących z dokumentu z Mayo Clinic⁴. Na komentarz zasługuje częste występowanie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii w obu grupach, co najprawdopodobniej związane jest z podeszłym wiekiem kohorty. Analiza porównawcza obu grup wykazała znacznie częstsze występowanie depresji w grupie po przebytej

kardiomiopatii stresowej. Obserwację tą należy łączyć z faktem, iż pacjentów z TTC charakteryzuje większe rozpowszechnienie schorzeń psychiatrycznych w prównaniu z populacją ogólną^{137,138}. Najczęściej stosowanymi lekami hipotensyjnymi w obu grupach były inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), antagoniści receptora dla angiotensyny (AT) oraz betablokery. W grupie z TTC wykazano częstsze występowanie leczenia betaadrenolitycznego. Chociaż patogeneza TTC nie została do końca wyjaśniona, związek choroby ze stresem jest bardzo prawdopodobny. Zgodnie z obecnie najczęściej postulowaną koncepcją, TTC wynika z nagłego wyrzutu dużej ilości endogennych amin katecholowych. W oparciu o tę przesłankę leki z grupy betablokerów są szeroko stosowane u pacjentów z tym rozpoznaniem, nawet po wycofaniu się dysfunkcji skurczowej lewej komory serca.

VI. 6. Analiza klasycznych parametrów echokardiograficznych w kontrolnym badaniu echokardiograficznym w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej

U pacjentów z grupy badanej oraz grupy kontrolnej wymiary aorty wstępującej oraz wielkości rozkurczowe i skurczowe jamy lewej komory mieściły się zakresie normy. U żadnego pacjenta w grupie badanej oraz grupie kontrolnej nie stwierdzono subiektywnie w ocenie wizualnej odcinkowych zaburzeń kurczliwości o charakterze dyskinezy, akinezy lub hipokinezy w zakresie segmentów koniuszkowych i środkowych lewej komory serca. W obu grupach u żadnego pacjenta nie obserwowano obniżonej frakcji wyrzutowej obliczanej metodą Simpsona z wykorzystaniem techniki automatycznej detekcji wsierdzia (odpowiednio $63,6 \pm 5,4$ % i $62 \pm 4,9$ %). Przejściowy charakter odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory stanowi znak szczególny TTC. Całkowity powrót prawidłowej funkcji lewej komory, u pacjentów po przebytej TTC, ocenianej za pomocą TTE został udowodniony w wielu badaniach i w świetle obowiązujących kryteriów z Mayo Clinic stanowi podstawowe kryterium rozpoznania. Utrzymujące się odcinkowe zaburzenia kurczliwości, zawsze nakazują krytyczne podejście do poprawności postawionego rozpoznania TTC lub wzięcie pod uwagę współwystępowania innych chorób serca (np zapalenia mięśnia sercowego).

Grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu u czterech pacjentów z grupy TTC oraz u trzech pacjentów z grupy kontrolnej miała wymiar powyżej 11 mm, który przyjęto uważać za górną granicę normy. Biorąc pod uwagę wiek badanych odchylenie to należy wiązać z następstwem podeszłego wieku. Ograniczony przerost proksymalnej części przegrody międzykomorowej z jej esowatym kształtem należy do najczęstszych zjawisk echokardiograficznych obserwowanych w sercu osób starszych⁶⁸. U żadnego z pacjentów w echokardiogramie spoczynkowym nie obserwowano turbulentnego przepływu w kolorowym doplerze i zwiększonej maksymalnej prędkości przepływu w drodze odpływu lewej komory mogących świadczyć o dynamicznym zawężaniu. U jednego z powyższych pacjentów w grupie TTC oraz dwóch w grupie kontrolnej grubość ściany tylnej wynosiła 12 mm i u tych pacjentów rozpoznano łagodny przerost mięśnia lewej komory serca. U istotnego odsetka badanych w obu grupach obserwowano zwiększoną objętość lewego przedsionka. Analiza parametrów opisujących funkcję rozkurczową u żadnego z pacjentów nie wykazała umiarkowanej lub ciężkiej dysfunkcji rozkurczowej. Dysfunkcję o charakterze zaburzeń relaksacji obserwowano u połowy badanych w obu grupach. Powiększenie lewego przedsionka oraz łagodną dysfunkcję rozkurczową należy tłumaczyć częstym występowaniem nadciśnienia tetniczego w obu grupach oraz ze wzrostem wraz z wiekiem sztywności mięśnia sercowego⁶⁸. U żadnego z pacjentów w obu grupach nie obserwowano istotnej wady zastawkowej serca.

Podsumowując, należy podkreślić, że porównując obie grupy, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie wartości klasycznych parametrów echokardiograficznych.

VI. 7. Analiza echokardiograficznych parametrów deformacji skrętnej lewej komory

VI. 7.1 Wykonalność echokardiograficznej analizy parametrów odkształcenia skrętnego techniką STE

Istotnym ograniczeniem echokardiografii jest jakość uzyskiwanych projekcji i obrazów ultrasonograficznych. Wartość badania echokardiograficznego zależy w dużym stopniu od umiejętności operatora, od jego znajomości anatomii i fizjologii układu sercowo-naczyniowego, zdolności uzyskiwania prawidłowych obrazów w poszczególnych projekcjach (odpowiednie ułożenie pacjenta, miejsce przyłożenia głowicy i prawidłowe ustawienie płaszczyzny obrazowania) oraz umiejętności optymalizacji ustawień aparatu echokardiograficznego⁶⁸. Wysoka jakość obrazów echokardiograficznych ma szczególne znaczenie w analizie odkształcenia mięśnia sercowego metodą 2D STE. Dla uzyskania optymalnego śledzonego wzorca markerów akustycznych (ang. *speckle pattern*) i jak najwyższej rozdzielczości czasowej, niezbędne jest także użycie aparatu echokardiograficznego wysokiej klasy. Niezwykle istotne w ocenie parametrów deformacji skrętnej jest uzyskanie obrazów przekrojów poprzecznych lewej komory w osi krótkiej na poziomie segmentów podstawnych i koniuszkowych zgodnie ze standardami przyjętymi dla analizy przy użyciu techniki 2D STE⁸³. Wynika to z faktu, iż wartości poszczególnych parametrów rotacji lewej komory zależą od poziomu jej przecięcia wiązką ultradźwięków. Przekrój poprzeczny jamy lewej komory powinien mieć kształt koła, tak by unikać skracania obrazu poszczególnych ścian serca oraz wydłużania innych. W niniejszej pracy jakość uzyskanych obrazów, przed rozpoczęciem analizy oceniana była wizualnie. W celu uzyskania wiarygodnych wyników pacjenci, u których uzyskanie projekcji w osi krótkiej na poziomie zastawki mitralnej lub koniuszka serca nie spełniały obowiązujących kryteriów, byli wyłączeni z badania. Wykluczono również pacjentów, u których z powodu złej jakości obrazów, za które odpowiadało okno akustyczne, niemożliwe było prawidłowe śledzenie odkształcenia. Dodatkowym czynnikiem warunkującym skuteczność analizy jest prawidłowy, jednoczasowy zapis EKG. Oprogramowanie EchoPac uniemożliwia analizę techniką 2D STE także w sytuacji, w której różnica w częstości akcji serca na dwóch

poziomach lewej komory - koniuszkowym i podstawnym jest istotna i przekracza pewną arbitralnie przyjętą wartość. Pomimo założenia, aby interesujące projekcje nagrywać jedna po drugiej, różnica częstości akcji serca w odpowiednich cyklach na obu poziomach uniemożliwiła analizę w kilku przypadkach. Powyższe ograniczenia odpowiadają za stosunkowo liczną grupę pacjentów, których wyłączono z badania.

VI. 7.2. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia skrętnego lewej komory w fazie skurczu

W niniejszej pracy funkcję skurczową lewej komory w populacji osób po przebytych TTC oceniano przy użyciu parametrów deformacji skrętnej i porównano do wyników w populacji osób bez rozpoznanej choroby organicznej serca dobranych względem płci oraz wieku. W obu grupach u pacjentów obserwowano typową rotację w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara na poziomie koniuszka i w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara na poziomie podstawy lewej komory serca. U żadnego z pacjentów w obu grupach nie zaobserwowano atypowych rotacji. Wśród echokardiograficznych parametrów deformacji skrętnej znamienne statystycznie różnice stwierdzono w zakresie maksymalnej wartości rotacji na poziomie koniuszka (Ar). W grupie TTC wartość ta wyniosła 14.4 ± 6.5 stopni i była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej gdzie wyniosła 18.3 ± 6.7 stopni ($p = 0,048$). Oznacza to, że u pacjentów po przebytej postaci klasycznej kardiomiopatii stresowej zaobserwowano rezydualne i subtelne upośledzenie w funkcji koniuszka lewej komory w fazie skurczu w porównaniu z populacją osób zdrowych. Biorąc pod uwagę, że za wartość rotacji odpowiada skracanie się włókien podwiersiowych, a przede wszystkim podnasierdziowych, można wysunąć podejrzenie o ich dysfunkcji. Różnic istotnych statystycznie nie wykazano w zakresie parametrów twist oraz torsion lewej komory. Tłumaczyć to można wyższymi (bardziej ujemnymi), wykazującymi nieistotny statystycznie trend ($p = 0,2$), wartościami rotacji na poziomie podstawy serca u osób po przebytych TTC. Parametry odkształcenia okrężnego w ocenie funkcji lewej komory serca u pacjentów chorych na TTC były oceniane przez zespół autorów pod przewodnictwem Meimoun¹³⁹. Do cytowanego badania zostało włączonych siedemnastu pacjentów z typową postacią TTC. Wyniki parametrów rotacji w tej grupie porównywano z wynikami siedemnastu pacjentów z zawałem serca STEMI sciany przedniej skutecznie leczonych pierwotną angioplastyką

wieńcową oraz wynikami siedmiu zdrowych ochotników. W ostrej fazie zachorowania wszystkie parametry rotacji w grupie TTC były istotnie niższe niż w grupie zdrowych ochotników, nie wykazano natomiast istotnych różnic w porównaniu z grupą chorych na zawał serca. Pacjentów z TTC poddano ponownej analizie po 1 miesiącu, której wyniki wykazały istotną poprawę parametrów rotacji lewej komory i ich powrót do wartości obserwowanych u osób zdrowych. Dane te stoją w sprzeczności, do opisanych powyżej wyników własnych. Należy podkreślić jednakże wyższą liczebność badanej grupy własnej oraz zdecydowanie dłuższy okres obserwacji.

Wpływ na wartości rotacji mają także obciążenie wstępne i następcze⁶³. Wzrost obciążenia wstępnego skutkuje wzrostem wartości skurczowego skręcenia lewej komory oraz spadkiem prędkości deformacji przeciwskrętnej we wczesnej fazie rozkurczu. Wzrost obciążenia następczego powoduje spadek wartości parametrów rotacji w skurczu i rozkurczu. W obu grupach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie objętości późnorozkurczowej i późnoskurczowej lewej komory co świadczy pośrednio o braku różnic w wartościach jej obciążenia. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi nie wykazały istotnie wyższych wartości w którejkolwiek z grup co pozwala przyjąć, że u wszystkich badanych wartość obciążenia następczego była porównywalna. Powyższe dane pozwalają przyjąć ograniczony wpływ zmiennych objętościowego i ciśnieniowego obciążenia lewej komory na pomiary deformacji skrętnej.

W grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie częstsze stosowanie betablokerów oraz niższą częstość akcji serca. Nie można wykluczyć wpływu powyższego faktu na wartość maksymalnej rotacji na poziomie koniuszka w grupie po przebiegu TTC, co stanowi pewne ograniczenie prezentowanej pracy.

VI. 7.3. Wyniki analizy echokardiograficznych parametrów odkształcenia przeciwskrętnego lewej komory w fazie rozkurczu

Kolejnym parametrem istotnie statystycznie różniącym obie grupy była maksymalna wartość wczesnego rozkurczowego tempa rotacji koniuszka (Ad), która była istotnie niższa w populacji chorych po przebyciu TTC (-85.1 ± 40.9 vs -

119.4±41.9, p=0,006). Wyniki powyższe wskazują, że we wczesnej fazie rozkurczu rotacja przeciwna segmentów koniuszkowych LV u chorych po TTC odbywała się z niższą prędkością niż w grupie kontrolnej. Może to mieć związek z niższą maksymalną wartością rotacji na poziomie koniuszka serca w fazie skurczu u osób po przebytym TTC. Z biofizycznego punktu widzenia serce, jak wszystkie tkanki w organizmie ludzkim, jest ciałem lepko-sprężystym i wykazuje właściwości sprężyste¹⁴⁰. Serce swą sprężystość zawdzięcza pozakomórkowemu podścielisku, w szczególności tworzącym gęstą sieć włóknom kolagenowym. Cechą ciał stałych sprężystych jest zdolność do powracania po deformacji do pierwotnego kształtu. Siła sprężysta, która jest siłą przywracającą ciało wyjściowy kształt, zgodnie z prawem Hook' a, jest wprost proporcjonalna do wartości odkształcenia¹⁴⁰. Jak wiadomo deformacja skrętna lewej komory powoduje zgromadzenie energii potencjalnej w macierzy pozakomórkowej, która następnie jest uwalniana w postaci energii kinetycznej w fazie rozkurczu i wspomaga wystąpienie rotacji przeciwna (untwist)⁶⁴. Zgodnie ze wzorem energia sprężysta jest proporcjonalna do kwadratu odkształcenia:

$$E_p = 1/2 k x^2$$

Wzór 7. E_p - energia sprężysta, k - stała sprężystości ($(N \cdot m^{-1})$), x - odkształcenie z pozycji równowagi.

W prezentowanej pracy odkształcenie ma wartość zmiennej A_r - maksymalnej, średniej wartości kątowej deformacji koniuszka lewej komory w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara w fazie skurczu. A zatem, im niższa wartość A_r , jak to obserwuje się w grupie TTC, tym mniejsza wartość energii sprężystej czyli energii potencjalnej zgromadzonej w interstycjum serca. Skutkuje to ruchem obrotowym koniuszka lewej komory z niższą prędkością kątową w fazie rozkurczu i przedstawia się jako niższa wartość A_d w grupie TTC.

Motto patronujące niniejszej pracy to słowa wypowiedziane prawdopodobnie przez Galileusza w 1633 roku, gdy stanął przed sądem inkwizycji za głoszenie

prawdy o ruchu ciał niebieskich - słońca i ziemi względem siebie, która była sprzeczna z obowiązującą ówczesnie doktryną. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy powszechne jest przekonanie, że zaburzenia funkcji lewej komory w ostrej fazie kardiomiopatii Takotsubo są przejściowe. W poniższej pracy wykazano, że przy użyciu nowoczesnych technik echokardiografii można uzyskać dane uprawniające do ponownej weryfikacji tego dogmatu. Potrzebne są dalsze badania, na większej populacji chorych, wieloośrodkowe, a także przy użyciu dokładniejszej metody - kardiologicznego rezonansu magnetycznego - w celu ostatecznego rozstrzygnięcia prawdy o TTC.

VI. 8. Analiza odcinkowego przedskurczowego wskaźnika odkształcenia segmentów koniuszkowych lewej komory (PSTRI - Pre-Stretch Index)

Do oceny częstości występowania przedskurczowego rozciągania w obrębie segmentów koniuszkowych lewej komory wykorzystano analizę odkształcenia na przekrojach poprzecznych lewej komory w jej osi krótkiej. Dla przypomnienia, zjawisko to przedstawione jest ilościowo w postaci wskaźnika rozciągania (ang. *Pre-Stretch Index*, PSTRI), który stanowi stosunek szczytowej wartości rozciągania i różnicy tej wartości z wartością skracania poszczególnych segmentów oznaczoną pod koniec fazy skurczu tj. w czasie AVC. W poniższej pracy zjawisko *pre-stretch* występowało u statystycznie większej liczby pacjentów niż w populacji osób zdrowych oraz dotyczyło istotnie statystycznie większej liczby segmentów koniuszkowych lewej komory. Stwierdzono także istotnie statystycznie wyższą wartość PSTRI dla koniuszka lewej komory w grupie TTC. Jak wykazano, zjawisko przedskurczowego rozciągania może prowadzić do zwiększenia odkształcenia miokardium (skracania/grubienia) obserwowanego w późnej fazie skurczu lewej komory, co ma związek z właściwościami kardiomiocyty ¹⁴¹. Możliwe byłoby zatem spodziewać się wyższych wartości deformacji mięśnia lewej komory w populacji po przebytej TTC. Tymczasem jak przedstawiono w wynikach mojej pracy wartości klasycznych parametrów opisujących funkcję skurczową lewej komory jak i parametry odkształcenia podłużnego nie były wyższe, niż w grupie zdrowych ochotników, zaś parametry skurczowego odkształcenia skrętnego na poziomie

koniuszka serca były wręcz istotnie statystycznie niższe w grupie TTC. W opinii autora częstsze występowanie pre-stretch i brak związanej z nim obecności wyższych wartości odkształcenia skurczowego lewej komory może nasuwać podejrzenie rezydualnego uszkodzenia miokardium po przebytej TTC. Według wiedzy autora zjawisko przedskurczowego rozciągania nie było badane szczegółowo przez innych autorów w populacji osób, które zapadły na TTC.

VI. 9. Analiza parametrów globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory

W poniższej pracy porównywano funkcję skurczową lewej komory w obu grupach przy użyciu parametru GLPS. W badanej grupie oraz grupie kontrolnej u wszystkich pacjentów udało się przeprowadzić pełną ocenę ilościową GLPS, co podkreśla prostotę i powtarzalność metody podnoszoną w literaturze ⁸⁹. Wyniki powyższych parametrów w kontrolnym badaniu echokardiograficznym w grupie po poprzemytym TTC oraz w grupie kontrolnej mieściły się w zakresie przyjętej wartości referencyjnej, która wynosi -18 ± 2 ⁸⁷. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie powyższych parametrów w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Na podstawie wyników analizy całkowitego odkształcenia podłużnego można wysunąć wniosek, że dysfunkcja skurczowa lewej komory u pacjentów, którzy zachorowali na TTC w obserwacji długoterminowej jest całkowicie odwracalna. Wyniki moich obserwacji w tym zakresie są zbieżne z doniesieniami z literatury. Heggemann i wsp. oceniali funkcję lewej komory przy użyciu 2D STE u 12 pacjentów z rozpoznaniem TTC w ostrej fazie choroby i wczesnym okresie follow-up (34 ± 16 dni). Obserwowali oni obniżoną wartość GLPS przy przyjęciu ($-10,6 \pm 5,5$ %) i jego istotną satystycznie poprawę, choć do wartości nieco poniżej normy referencyjnej ($-17,6 \pm 3,0$ %), w krótkim okresie po zachorowaniu ¹¹⁷. Mansencal i wsp. także oceniali funkcję skurczową lewej komory u pacjentów z rozpoznaniem TTC analizując odkształcenie podłużne. U 14 pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii stresowej w dniu zachorowania, tydzień i 1 miesiąc po oraz u 14 zdrowych ochotników wykonywali analizę podłużnego regionalnego odkształcenia skurczowego. Wartości odkształcenia szczytowego w obserwacji miesięcznej również nie różniły się w ich populacji z TTC i wartościami w populacji osób zdrowych ¹⁴².

VI. 10. Analiza odcinkowego podłużnego poskurczowego odkształcenia (PSS - *Post Systolic Shortening*) i wskaźnika skracania poskurczowego (PSI - *Post Systolic Index*) dla segmentów koniuszkowych lewej komory

W niniejszej pracy analizowano regionalne występowanie podłużnego poskurczowego skracania w zakresie koniuszkowych segmentów lewej komory. Ograniczenie się do segmentów koniuszkowych wynikało z włączenia do badania jedynie pacjentów z klasyczną postacią TTC oraz danych z literatury podkreślających utrudnione śledzenie miokardium w segmentach podstawnych wynikające z intensywnego ruchu pierścienia zastawki mitralnej^{117,143}. Uzyskane obrazy pozwoliły na automatyczną analizę wszystkich badanych segmentów w obu grupach. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w częstotliwości występowania zjawiska PSS, w ilości objętych segmentów koniuszkowych wykazujących PSS oraz w wartości średniej wskaźnika PSI. Ocena funkcji lewej komory w populacji chorych na TTC poprzez analizę PSS była przedmiotem badań Heggemann i wsp., którzy przeanalizowali to zjawisko w grupie 12 pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią TTC (8 chorych z postacią klasyczną, 4 z postacią mid-ventricular ballooning TTC). We wczesnym okresie po zachorowaniu (2-4 tygodniowy follow-up) PSS obserwowano w wyżej wymienionej pracy w 53% przeanalizowanych segmentów. Powyższe wyniki autorzy uznali za dowód utrzymującej się nieprawidłowości w mechanice pracy serca po ostrym zachorowaniu na TTC¹¹⁷. Wyniki mojej analizy wskazują iż występowanie PSS obserwuje się u ponad połowy tej populacji chorych po wielu miesiącach od zachorowania. Jednakże grupa kontrolna w moim badaniu także wykazała dużą częstość występowania PSS (przy braku istotnych statystycznie różnic między grupami), co jest spójne z wcześniejszymi obserwacjami, np. w pracy Voigt i wsp. gdzie wykazano częste występowanie PSS w grupie zdrowych ochotników¹⁰⁵. Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy odcinkowego podłużnego poskurczowego odkształcenia nie można zatem wysunąć wniosku o utrzymujących się zaburzeniach w mechanice pracy w obrębie koniuszka lewej komory.

VII. Wnioski

Główne wnioski wynikające z wyników prezentowanej pracy:

1. U pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo w obserwacji odległej w analizie deformacji skrętnej lewej komory w fazie skurczu stwierdzono istotnie statystycznie niższe wartości maksymalnej rotacji na poziomie koniuszka serca w porównaniu z populacją osób bez rozpoznanej organicznej choroby serca.
2. U pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo w obserwacji odległej w analizie deformacji przeciwskrętnej lewej komory w fazie rozkurczu stwierdzono istotnie statystycznie niższe wartości tempa rotacji przeciwskrętnej na poziomie koniuszka serca w porównaniu z populacją osób bez rozpoznanej organicznej choroby serca.
3. U pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo w obserwacji odległej stwierdzono prawidłową funkcję skurczową lewej komory ocenianej za pomocą analizy parametrów globalnej deformacji podłużnej lewej komory (GLPS). Wyniki analizy odcinkowego podłużnego poskurczowego skracania segmentów koniuszkowych lewej komory (PSS) w obu grupach nie różnią się istotnie statystycznie.
4. U pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo w obserwacji odległej stwierdzono całkowitą poprawę funkcji skurczowej lewej komory ocenianej za pomocą frakcji wyrzutowej lewej komory.
5. U pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo w obserwacji odległej grubości ścian oraz wielkości jam serca, a także parametry funkcji rozkurczowej serca nie różnią się istotnie statystycznie w porównaniu z populacją osób bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej.

6. Rozkład klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji chorych na kardiomiopatię Takotsubo jest taki sam jak w populacji zdrowych rówieśników.

Potwierdzono następujące hipotezy badawcze:

1. Technika echokardiograficznego śledzenia plamki (STE) jest użyteczną metodą w ocenie funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo.

2. Analiza deformacji skrętnej i przeciwskrętnej lewej komory serca u pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo wykazała istotnie niższe wartości w zakresie części parametrów ocenianych w fazie skurczu oraz rozkurczu serca. Może to świadczyć o utrzymującym się uszkodzeniu struktury mięśnia lewej komory w przebiegu choroby, którego stwierdzenie wymaga użycia metod o większej czułości niż klasyczna echokardiografia.

VIII. Streszczenie:

VIII.1. CEL PRACY

Celem przeprowadzonego badania u pacjentów po przebytej kardiomiopatii Takotsubo była ocena funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca poprzez analizę odkształcenia miokardium przy użyciu echokardiograficznej techniki STE.

VIII.2. MATERIAŁ I METODY

Do analizy włączono 30 pacjentów (29 kobiet, średnia wieku 67 ± 11) po przebytej postaci klasycznej kardiomiopatii Takotsubo, u których jakość badań echokardiograficznych pozwoliła na analizę techniką *speckle tracking*. Grupę kontrolną stanowiło 20 ochotników (19 kobiet, średnia wieku $66,9, \pm 9$), bez rozpoznanej organicznej choroby serca. Oceniano klasyczne parametry echokardiograficzne skurczowej i rozkurczowej funkcji lewej komory. Techniką STE analizie poddano także parametry regionalnego i globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory oraz parametry odkształcenia skrętnego i przeciwskrętnego.

VIII 3. WYNIKI

VIII.3.1. Analiza echokardiograficznych parametrów deformacji skrętnej i przeciwskrętnej lewej komory

Przeprowadzona analiza parametrów rotacji lewej komory wykazała w grupie badanej istotnie statystycznie niższą wartość maksymalnej rotacji w skurczu na poziomie koniuszka ($Ar, ^\circ$) niż w grupie kontrolnej (14.4 ± 6.5 vs 18.3 ± 6.7 , $p= 0,048$). Wykazano ponadto, że tempo rotacji przeciwskrętnej w fazie rozkurczu na poziomie

koniuszka serca (Ad, $^{\circ}/s$) było istotnie statystycznie i wyraźnie niższe w grupie TTC niż w grupie kontrolnej (-85.1 ± 40.9 $^{\circ}/s$ vs -119.4 ± 41.9 $^{\circ}/s$, $p=0,006$).

VIII.3.2. Analiza przedskurczowego wskaźnika rozciągania (PSTRI)

Wykazano znamienne częstsze występowanie przedskurczowego rozciągania w zakresie segmentów koniuszkowych lewej komory, które wystąpiło u 23 pacjentów (76,66%) w grupie TTC i u 6 osób (20%) w grupie kontrolnej ($p=0,001$). Liczba segmentów koniuszkowych wykazujących PSTRI u pacjentów, u których stwierdzono to zjawisko w grupie TTC była także istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej - 70 pacjentów (38,8%) vs 28 (23,3%), $p=0,035$. Także mediana PSTRI dla segmentów koniuszkowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie TTC (2,16 z rozstępem ćwiartkowym 0,33-5,50) w porównaniu z grupą kontrolną (0,00 z rozstępem ćwiartkowym 0,00-2,95), $p=0,008$.

VIII.4. WNIOSKI:

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że pomimo poprawy globalnej funkcji lewej komory serca u pacjentów po przebytej TTC ocenianej przy użyciu klasycznej echokardiografii, obserwuje się rezydualne zaburzenia w funkcji koniuszka lewej komory ocenianej przy użyciu 2D STE. Sugeruje to nieodwracalne uszkodzenie mięśnia lewej komory w przebiegu ostrej fazy choroby, którego stwierdzenie nie było dotychczas możliwe przy użyciu klasycznej echokardiografii.

IX Summary

IX. 1. Aim of the study

This study sought to evaluate left ventricle (LV) function recovery in patients with Takotsubo Cardiomyopathy (TTC) by estimating LV rotation and longitudinal strain assessed by speckle tracking echocardiography (2DSTE) in long term follow-up.

IX. 2. Methods

We enrolled 30 (29 females, 67±11 years) patients with an apical ballooning TTC pattern and echocardiographic examinations suitable for speckle tracking analysis. 20 control subjects with no cardiac disease (19 females, 66,9±9 years) were selected. Classic echocardiographic parameters of systolic and diastolic function were assessed. Global and regional longitudinal and rotational strain parameters were also estimated.

IX. 3. Results

IX. 3.1 Analysis of echocardiographic parameters of left ventricle twist and untwist

Among rotational parameters statistical important differences were observed in the following: the mean apical rotation (Ar , °) was significantly reduced in patients with TTC compared to the control group (14.4 ± 6.5 vs 18.3 ± 6.7 , $p=0,048$). Also peak early diastolic apical rotation rates (Ad , -°/s) were significantly slower in patients with TTC when compared to the control group (-85.1 ± 40.9 vs -119.4 ± 41.9 , $p=0,006$).

IX . 3.2. Analysis of Pre-Stretch Index (PSTRI)

Pre-stretch occurred more often in TTC group than in controls (23 vs 6, $p=0.001$) and touched more segments (70 vs 28, $p=0,035$). Mean apex pre-stretch calculated as a median value for all apical segments was significantly higher in patients with TTC (2,16 with interquartile range 0,33-5,50) than in the healthy subjects (0,00 with interquartile range 0,00-2,95), $p=0,008$.

IX. 4. Conclusions

Despite the general LV function improvement in long-term, by traditional

echocardiography in TTC patients, the recovery of the LV function estimated by 2D STE is incomplete. Some residual abnormalities in LV apex function could be still observed in chronic phase of TTC.

X. Piśmiennictwo

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807–16.
2. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21(2):203–14
3. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008;118:397–409.
4. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*. 2010 Jun;35(4):240-3.
5. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408–17.
6. Bossone E, Savarese G, Ferrara F, et al. Takotsubo cardiomyopathy: overview. *Heart Fail Clin*. 2013 Apr;9(2):249-66.
7. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 1;166(3):584-8.
8. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 124:283–92.
9. Bossone E, Citro R, Eagle KA, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy: is there a preferred time of onset? *Intern Emerg Med*. 2011 Jun;6(3):221-6.
10. Citro R, Previtali M, Bovelli D, et al. Chronobiological patterns of onset of Tako-Tsubo cardiomyopathy: a multi center Italian study. *J Am Coll Cardiol* 2009;7(54):180–1.
11. Nguyen SB, Cevik C, Otohachi M, Kumar A, Jenkins LA, Nugent K. Do comorbid psychiatric disorders contribute to the pathogenesis of Tako-Tsubo syndrome? A review of pathogenesis. *Congest Heart Fail* 2009; 15:31-4

12. Matthew R. Sumers, Ryan J. Lennon, Abriham Prasad. Pre-Morbid Psychiatric and Cardiovascular Diseases in Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo / Stress-Induced Cardiomyopathy). *JACC* Vol 55, No 7 2010
13. Compare A, Bigi R, Orrego PS, Proietti R, Grossi E, Steptoe A. Type D personality is associated with the development of stress cardiomyopathy following emotional triggers. *Ann Behav Med.* 2013 Jun;45(3):299-307.
14. Denollet J. Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition and type D personality. *Psychosomatic Medicine*, 2005, 67:89-97.
15. Ogińska-Bulik N. Osobowość typu D. Teoria i badania. Wyd. WSH-E, Łódź 2009.
16. Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, et al. Why not just call it tako-tsubo cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 29;57(13):1496-7.
17. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27: 1523–9.
18. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 448–52.
19. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333–41.
20. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003;100(2):61–6
21. Akashi YJ, Musha H, Kida K, et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7(7):1171–6.
22. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical

ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris - Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):11–8.

23. Summers MR, Prasad A. Takotsubo cardiomyopathy: definition and clinical profile. *Heart Fail Clin*. 2013 Apr;9(2):111-22

24. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 26;55(4):333-41.

25. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754–62.

26. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/ stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1400–1.

27. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, et al. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J*. 2009 May;157(5):933-8.

28. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circ J*. 2012;76(2):462-8.

29. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M et al. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101: 1723–8.

30. Ahmed KA, Madhavan M, Prasad A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/ stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2012;23: 259–64.

31. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, et al. Stress hormone and circulating

biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009;95: 1436–41.

32. Ribeiro VF, Vasconcelos M, Melão F. Short and long-term outcome of stress-induced cardiomyopathy: what can we expect? *Arq Bras Cardiol.* 2014 Jan;102(1):80-5.

33. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM.* 2004 Sep;97(9):599-607.

34. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014 Apr;35(15):999-1006.

35. Citro R, Piscione F, Parodi G, et al. Role of echocardiography in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2013 Apr;9(2):157-66.

36. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141: 858–65.

37. Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:579–83.

38. Hurst RT, Prasad A, Askew JW, et al . Takotsubo Cardiomyopathy : A Unique Cardiomyopathy With Variable Ventricular Morphology. *JACC: CARDIVASCULAR IMAGING VOL 3. NO 6* 2010.

39. Van de Walle SO, Gevaert SA, Gheeraert PJ, et al. Transient stress-induced cardiomyopathy with an "inverted takotsubo" contractile pattern. *Mayo Clin Proc.* 2006 Nov;81(11):1499-502.

40. Suzuki K, Osada N, Akasi YJ et al. An atypical case of "Takotsubo cardiomyopathy" during alcohol withdrawal: abnormality in the transient left ventricular wall motion and a remarkable elevation in the ST segment. *Intern Med.* 2004 Apr;43(4):300-5.

41. Fijalkowska M, Fijałkowski M, Nowak R et al. Triple occurrence of Takotsubo cardiomyopathy. *Kardiologia Polska*. 2013;71(5):547.
42. Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, et al. Transient Cardiac Apical Ballooning Syndrome: Prevalence and Clinical Implications of Right Ventricular Involvement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1082-1083.
43. Gaibazzi N, Ugo F, Vignali L, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy with coronary artery stenosis: a case series challenging the original definition. *Int J Cardiol* 2009;133:205–12.
44. Bietry R, Reventovich A, Katz SD. Clinical Management of Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics*, 9 (2013) 177-186.
45. Sebastian Szardien, Helge Möllmann, Matthias Willmer et al. Mechanisms of Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 9 (2013) 197–205.
46. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):539-48.
47. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 1990;82(3):723–38.
48. Marciszek M., Wojtera E. Receptory β -adrenergiczne w sercu (na marginesie Nagrody Nobla z chemii w 2012 roku). *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVII, nr 7, 2014.
49. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al.. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy- a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 Jan;5(1):22-9.
50. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human β_2 -adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol* 2004;65(5):1313–22.
51. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):697-706.
52. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S, et al. Takotsubo

cardiomyopathy the current state of knowledge. *Int J Cardiol.* 2010 Jul 9;142(2):120-5.

53. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, et al. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Dec;42 Suppl 1:S117-9

54. Kurowski V, Radke PW, Schunkert H, et al. Patient care in the acute phase of stress induced cardiomyopathy (Tako-Tsubo cardiomyopathy) –and there - after? *Herz* 2010;35:245–50.

55. De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, et al. Use of levosimendan for cardiogenic shock in a patient with the apical ballooning syndrome. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 2;149(5):365-7.

56. Bonacchi M, Valente S, Harmelin G, et al. Extracorporeal life support as ultimate strategy for refractory severe cardiogenic shock induced by Tako-tsubo cardiomyopathy: a new effective therapeutic option. *Artif Organs.* 2009 Oct;33(10):866-70.

57. Hassid B, Azmoon S, Aronow WS, et al. Hemodynamic support with Tandem Heart in tako-tsubo cardiomyopathy - a case report. *Arch Med Sci.* 2010 Dec;6(6):971-5.

58. Sharkey SW. Takotsubo Cardiomyopathy Natural History. *Heart Failure Clin* 9 (2013) 123–136.

59. Streeter DD, Sponitz HM, Patel DP, et al. Fiber orientation in canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* 1969; 24:339-47.

60. Bochenek A. , Reicher M. *Anatomia Człowieka t. III, PZWL, 1998.*

61. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, et al. Two- and Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: Clinical Applications and Future Directions. *Echocardiography* 2013;30:88-105.

62. Rüssel IK, Götte MJ, Bronzwaer JG, et al. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009

May;2(5):648-55.

63. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 May;1(3):366-76.

64. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351-69.

65. Lower R. *Tractus de Corde*. London, UK. Oxford University Press, 1669.

66. William Harvey. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis*, Frankfurt, 1628.

67. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3149-56.

68. Feigenbaum Harvey, Armstrong WF, Ryan T. *Echokardiografia Feigenbauma*. Medipage 2006.

69. Edyta Płońska Gościniak. *Kompendium echo*. Medical Tribune Polska, 2011.

70. Willenheimer RB, Israelsson BA, Cline CM, et al. Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Scand Cardiovasc J* 1997;31:9-16.

71. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

72. Oh J, Seward JB, Tajik AJ *Podręcznik Echokardiografii*. MediPage 2008.

73. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society

of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.

74. E. Gill. Atlas of 3D Echocardiography. Elsevier Saunders 2013.

75. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-184.

76. Koliaas TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36; 1594.

77. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* (2011) 12, 167–205.

78. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle Tracking Echocardiography. A new technique for assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med* 2011; 30:71-83.

79. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiography* 2006;19:880-5.

80. Reisner S, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 630-3.

81. Fijałkowski M. Ocena zmian w przebudowie serca po wymianie zastawki aortalnej u pacjentów z izolowaną stenozą aortalną za pomocą badania echokardiograficznego oraz ultradźwiękowej charakterystyki tkanek z uwzględnieniem polimorfizmu genów układu renina-angiotensyna-aldosteron, Gdańsk, 2007.

82. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 27;58(14):1401-13.

83. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 21;45(12):2034-41.
84. Chrzanowski Ł. Echokardiograficzna ocena deformacji skrętnej lewej komory: parametry czynnościowe uwarunkowane złożoną strukturą przestrzenną mięśnia sercowego, Łódź, 2010.
85. Gibson DG, Prewitt TA, Brown DJ. Analysis of left ventricular wall movement during isovolumic relaxation and its relation to coronary artery disease. *Br Heart J.* 1976;38:1010-9.
86. Gurev V., J. Constantino, J.J. Rice, et al. Distribution of Electromechanical Delay in the Heart: Insights from a three-dimensional electromechanical model. *Biophysical Journal.* 99(3) 745-754.
87. Gillam LD, Otto CM . *Advanced Approaches in Echocardiography Practical Echocardiography.* Elsevier 2012.
88. Lipiec P, Wiśniewski J, Kasprzak JD. Should we search for linear correlations between global strain parameters and ejection fraction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(11):1301.
89. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J.* 2012;76: 1550-1555.
90. Lipiec P, Szymczyk E, Michalski B et al. Echocardiographic quantitative analysis of resting myocardial function for the assessment of viability after myocardial infarction-comparison with magnetic resonance imaging. *Kardiol Pol.* 2011;69(9):915-922.
91. Choi JO, Cho SW, Song YB, 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. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jul;10(5):695-701.
92. Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, et al. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary

artery disease. *Am J Cardiol.* 2006 Dec 15;98(12):1581-6. Epub 2006 Oct 25.

93. Chen J, Cao T, Duan Y, et al. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography.* 2007 Oct;24(9):940-5.

94. Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, et al. Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Oct;19(10):1238-44.

95. Stefani L, De Luca A, Maffulli N, et al. Speckle tracking for left ventricle performance in young athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jun;10(4):527-31.

96. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Dec;21(12):1331-6.

97. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Aug;21(8):907-11.

98. Bertini M, Nucifora G, Marsan NA, et al. Left ventricular rotational mechanics in acute myocardial infarction and in chronic (ischemic and nonischemic) heart failure patients. *Am J Cardiol.* 2009 Jun 1;103(11):1506-12.

99. Popescu BA, Beladan CC, Calin A. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:945-51.

100. Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2580-6.

101 . Popescu BA, Calin A, Beladan CC, et al. Left ventricular torsional dynamics in aortic stenosis: relationship between left ventricular untwisting and filling pressures. *A*

- two-dimensional speckle tracking study. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Jun;11(5):406-13.
102. Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, et al. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(22):2756-62.
103. Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Jan;20(1):36-44.
104. Borg AN, Harrison JL, Argyle RA, et al. Left ventricular torsion in primary chronic mitral regurgitation. *Heart.* 2008 May;94(5):597-603. Epub 2007 Sep 19.
105. Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, et al. Incidence and Characteristics of Segmental Postsystolic Longitudinal Shortening in Normal, Acutely Ischemic, and Scarred Myocardium. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:415-23.
106. Gibson DG, Prewitt TA, Brown DJ. Analysis of left ventricular wall movement during isovolumic relaxation and its relation to coronary artery disease. *Br Heart J.* 1976;38:1010-9.
107. Palmon LC, Reichek N, Yeon SB, et al. Intramural myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal pump function. *Circulation* 1994;89:122-31.
108. Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Postsystolic shortening is a strong predictor of recovery of systolic function in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Jul;12(7):483-9.
109. Yoshihiro Seo, Tomoko Ishizu, Akiko Atsumi, et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography – A Promising Tool for Cardiac Functional Analysis. *Circ J* 2014; **78**: 1290 – 1301.
110. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, et al. Endocardial surface area tracking for assessment of regional LV wall deformation with 3D speckle tracking imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:358-65.

111. Perez de Isla L, Balcones DV, Fernandez-Golfin C, et al. Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional-wall motion tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:325-30. Erratum in *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:745-e1.
112. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1565–1573.
113. Negishi K, Negishi T, Agler DA. Role of temporal resolution in selection of the appropriate strain technique for evaluation of subclinical myocardial dysfunction. *Echocardiography* 2012;29:334-9.
114. Baranowski R, Wojciechowski D, Maciejewska M et al. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiol Pol* 2010; 68 (supl. IV).
115. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 165-193.
116. Abe Y, Makoto K, Ryota M, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *Journal of the American College of Cardiology* 2003:737-742.
117. Heggemann F, Weiss Ch, Hamm K, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10:760-764.
118. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2006.
119. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277–86
120. Nowak R, Jaguszewski M, Fijałkowski M, et al. CMR to distinguish Takotsubo cardiomyopathy from myocardial infarction in acute course of ischemic stroke in a male patient. *Int J Cardiol* 2015, 24;184C:397-398.

121. Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U, et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 9 (2013) 167–176.
122. Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich MG. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2009;132:291–3.
123. Nakamori S, Matsuoka K, Onishi K, et al. Prevalence and signal characteristics of late gadolinium enhancement on contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2012;76:914–21.
124. Rolf A, Nef HM, Möllmann H, et al. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:1635-42.
125. Naruse Y, Sato A, Kasahara K et al. The clinical impact of late gadolinium enhancement in Takot - subo cardiomyopathy: serial analysis for cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:67.
126. Jaguszewski M, Fijalkowski M, Nowak R, et al. Ventricular rupture in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1027.
127. Kumar S, Kaushik S, Nautiyal A, et al. Cardiac rupture in Takotsubo Cardiomyopathy: A systematic review. *Clin Cardiol* 2011;34:672-676.
128. Nishikage T, Nakai H, Mor-Avi V, et al. Quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009;10:82-88.
129. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal* 2000; 21:1387-1396.
130. Cacciapuoti F. Echocardiographic evaluation of ejection fraction: 3DE versus

2DE and M-Mode. *Heart Views* 2008;9:71-9.

131. Samuelov-Kinori L, Kinori M, Kogan Y, et al. Takot-subo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? *J Electrocardiol* 2009;42:353–357.e1.

132. Citro R, Rigo F, Ciampi Q, et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:542–9.

133. Tsuchuhashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina pectoris — myocardial infarction investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001;38:11–8.

134. Lipiecki J, Durel N, Decalf V, et al. Transient ballooning of the left ventricular apex, 10 new cases of tako-tsubo syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(4):275–80.

135. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472–9.

136. El Mahmoud R, Mansencal N, Pillie`re R, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in tako-tsubo syndrome. *Am Heart J* 2008;156:543–8.

137. Nowak R, Fijałkowska M, Jaguszewski M, et al. Takotsubo cardiomyopathy induced by a suicide attempt. *Kardiol Pol.* 2015;73(2):130.

138. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 16;55(7):700-1.

139. Meimoun P, Passos P, Benali T, et al. Assessment of left ventricular twist mechanics in Tako-tsubo cardiomyopathy by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:931-9.

140. Fung YC. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. Springer; 1993.p.61.

141. Howard EJ, Kerckhoffs RC, Vincent KP. Myofiber prestretch magnitude determines regional systolic function during ectopic activation in the tachycardia-induced failing canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jul 15;305(2):H192-202.

142. Mansencal N, Abbou N, Pillie`re R, et al. Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of tako-tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;103:1020-4.

143. Hanekom L, Cho GY, Leano R, et al. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(14):1765-72. Epub 2007 Jun 15.

