

lek. med. Marcin Fijałkowski

**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**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. Jan Rogowski



Klinika Kardiologii

Akademii Medycznej w Gdańsku

Gdańsk 2007

WYKAZ CZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

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

A	prędkość maksymalna fali przedsionkowej napływu mitralnego
ACE	enzym konwertujący angiotensynę I
Ao	aorta
Ar	wsteczny przepływ w żyłach płucnych
AS	stenozą zastawki aortalnej
AT1R	receptor dla angiotensyny II typu 1
AVA	pole powierzchni ujścia zastawki aortalnej
AVR	operacja wymiany zastawki aortalnej
BMI	wskaźnik masy ciała
BSA	pole powierzchni ciała
CAD	choroba wieńcowa serca
CABG	wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych
cESS	okrężne napięcie końcowoskurczowe mięśnia lewej komory
CH	koncentryczny przerost lewej komory (concentric hyperthrophy)
CR	koncentryczna przebudowa lewej komory (concentric remodeling)
CVIBS	<i>cyclic variation of integrated backscatter</i> - zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych
CVIBS SEPT	zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych dla wybranego obszaru przegrody międzykomorowej
CVIBS POST	zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych dla wybranego obszaru tylnej ściany
D	prędkość maksymalna fali rozkurczowej w żyłach płucnych
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DR	łagodna dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (delayed relaxation)
DT	czas deceleracji fali wczesnego napływu
DM	cukrzyca
E	prędkość maksymalna fali wczesnego napełniania lewej komory
EH	ekscentryczny przerost lewej komory (excentric hyperthrophy)

Em	prędkość maksymalna wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego
EOA	efektywne pole otwarcia protezy zastawkowej/zastawki
FS	frakcja skracania wymiaru poprzecznego lewej komory
HA	nadciśnienie tętnicze
IBS	integrated backscatter – natężenie powracających ech rozproszonych
IVRT	czas izowolumetrycznego rozkurczu
IVSd	grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu
LA	lewy przedsionek
LV	lewa komora
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
LVH	przerost lewej komory serca
LVDd	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LVSd	wymiar końcowoskurczowy lewej komory
LVM	masa mięśnia lewej komory
LVMI	wskaźnik masy mięśnia lewej komory
LVOT	droga odpływu lewej komory
mwFS	frakcja skracania włókien środkowych mięśnia lewej komory
ND	prawidłowa funkcja rozkurczowa lewej komory (norma diastole)
NG	prawidłowa geometria lewej komory (normal geometry)
NYHA	klasyfikacja nasilenia objawów niewydolności serca
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy DNA
PF	umiarkowana dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (pseudonormal filling)
PG	gradient ciśnień, PG max – maksymalny, PG mean - średni
PWDd	grubość mięśnia tylnej ściany lewej komory w rozkurczu
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RF	zawansowana dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (restrictive filling)
RLFP	polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych
RWT	względna grubość ścian lewej komory
S	prędkość maksymalna fali skurczowej w żyłach płucnych
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze
V _{Ao} max	prędkość maksymalna przez zastawkę aortalną
vs	<i>versus</i>

VTI	całka spektrum prędkości przepływu w czasie
VTI Ao	całka spektrum prędkości przepływu przez zastawkę aortalną
VTI Ivt	całka spektrum prędkości przepływu w drodze odpływu lewej komory

Spis treści

I. Wstęp.....	1
1. Przebudowa mięśnia sercowego.....	9
2. Zwężenie zastawki aortalnej.....	12
3. Operacja wymiany zastawki aortalnej.....	14
4. Zmienność natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (Cyclic variation of integrated backscatter - CVIBS)	17
5. Analiza polimorfizmów wybranych genów	21
1. Polimorfizm insercyjno/delecyjny genu enzymu konwertującego ACE ...	22
2. Polimorfizm genu kodującego receptor AT1	23
II. Cel badań i główne hipotezy badawcze	24
III. Materiał i metody	25
1. Grupa badana	25
2. Badanie echokardiograficzne	27
3. Zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (Cyclic variation of integrated backscatter - CVIBS).....	32
4. Izolacja DNA i badania molekularne	34
1. Polimorfizm insercyjno/delecyjny genu enzymu konwertującego ACE ...	34

2. Polimorfizm genu kodującego receptor AT1	35
5. Metody analizy statystycznej.....	36
IV. WYNIKI.....	37
1. WYJŚCIOWA CHARAKTERYSTYKA GRUPY PACJENTÓW PRZED OPERACJĄ WYMIANY ZASTAWKI AORTALNEJ.....	37
1.1. Ogólna charakterystyka kliniczna	37
1.2. Analiza wybranych wyjściowych parametrów echokardiograficznych oraz wartości zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) w zależności od płci	40
1.3. Analiza rodzajów przebudowy mięśnia lewej komory	43
1.4. Analiza zaburzeń funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca.....	45
1.5. Analiza wyjściowych wartości amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS)	47
1.6. Analiza korelacji wartości amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) z parametrami echokardiograficznymi funkcji lewej komory oraz zaawansowania stenozy aortalnej	49
1.7. Zależności rodzaju i wielkości wszczepianych zastawek od wieku i płci	52
2. PORÓWNANIE DANYCH KLINICZNYCH I ECHOKARDIOGRAFICZNYCH PRZED I PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ DLA CAŁEJ BADANEJ GRUPY I W PODGRUPACH ZALEŻNYCH OD PŁCI I RODZAJU WSZCZEPIONEJ ZASTAWKI...	53
2.1. Dane kliniczne	53
2.1.1. Porównanie wybranych danych klinicznych przed i po AVR.....	53

2.	Zmiana klasy funkcjonalnej NYHA w wyniku operacji wymiany zwężonej zastawki aortalnej.....	55
1.	Wybrane parametry echokardiograficzne	56
2.	Masa mięśnia lewej komory.....	57
3.	Funkcja skurczowa lewej komory.....	58
2.4.1.	Parametry opisujące funkcję skurczową lewej komory przed i po AVR.....	58
2.4.2.	Porównanie pacjentów z prawidłową i uszkodzoną funkcją skurczową lewej komory.....	59
2.5.	Parametry rozkurczowe mięśnia lewej komory.....	60
2.6.	Echokardiograficzne parametry zaawansowania stenozы zastawki aortalnej...	62
3.	PORÓWNANIE WARTOŚCI CVIBS PRZED I PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ DLA CAŁEJ GRUPY I W PODGRUPACH W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI I RODZAJU WYMIENIONEJ ZASTAWKI.....	64
3.1.	Porównanie wartości CVIBS przed i po AVR dla całej grupy i w podgrupach w zależności od płci i rodzaju wymienionej zastawki.....	64
3.2.	Analiza wykonana przy podziale na CVIBS powyżej i poniżej 6dB.....	67
3.3.	Analiza wieloczynnikowa wybranych parametrów prawdopodobieństwa osiągnięcia wartości CVIBS powyżej 6 dB po AVR	67
4.	ANALIZA WSTECZNEJ PRZEBUDOWY ORAZ ZMIAN ROZKŁADU FUNKCJI ROZKURCZOWEJ MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY U PACJENTÓW PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ.....	68
4.1.	Analiza zmiany rozkładu typów geometrii mięśnia lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej.....	68
4.2.	Analiza redukcji masy mięśnia lewej komory oraz indeksu masy lewej komory po AVR.....	70
4.3.	Analiza wieloczynnikowa wybranych parametrów na prawdopodobieństwo poprawy geometrii mięśnia lewej komory.....	72

4.4	Analiza wpływu efektywnego pola otwarcia protezy zastawkowej na redukcję masy mięśnia lewej komory.....	73
4.5.	Zmiana rozkładu typów funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory w wyniku implantacji sztucznej zastawki aortalnej.....	74
5.	ANALIZA WPLYWU POLIMORFIZMÓW WYBRANYCH GENÓW NA ZMIANĘ GEOMETRII MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY ORAZ NA WARTOŚCI CVIBS.....	75
5.1.	Polimorfizm <i>I/D</i> genu ACE.....	75
5.1.1.	Rozkład występowania polimorfizmu <i>I/D</i> genu ACE.....	75
5.1.2.	Wartości wybranych parametrów echokardiograficznych w zależności od polimorfizmów <i>I/D</i> genu ACE.....	76
5.1.3.	Analiza wpływu polimorfizmu <i>I/D</i> genu ACE na wybrane dane echokardiograficzne w wieloczynnikowej regresji logistycznej.....	79
5.2.	Polimorfizm <i>A1166C</i> genu receptora AT1.....	80
5.2.1.	Rozkład występowania polimorfizmu <i>A1166C</i> genu receptora AT1... ..	80
5.2.2.	Wartości wybranych parametrów echokardiograficznych w zależności od polimorfizmów <i>A1166C</i> genu receptora AT1.....	81
5.2.3.	Analiza wpływu polimorfizmu <i>A1166C</i> genu receptora AT1 na wybrane dane echokardiograficzne w wieloczynnikowej regresji logistycznej.....	84
V.	DYSKUSJA.....	84
1.	DANE KLINICZNE I ECHOKARDIOGRAFICZNE PRZED OPERACJĄ WYMIANY ZASTAWKI AORTALNEJ	84
1.1.	Charakterystyka kliniczna i echokardiograficzna pacjentów	84

1.2. Analiza znaczenia płci u chorych z AS.....	86
1.3. Analiza nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej.....	87
1.4. Funkcja skurczowa mięśnia lewej komory.....	88
1.5. Funkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory.....	89
1.6. Przerost i przebudowa mięśnia lewej komory.....	90
1.7. Analiza zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych – CVIBS.....	92
1.8. Analiza polimorfizmów wybranych genów.....	95
1.8.1. Polimorfizm <i>I/D</i> ACE.....	96
1.8.2. Polimorfizm <i>A1166C</i> genu AT1R.....	98
1.9. Operacja wymiany zastawki aortalnej.....	99
 2. DANE KLINICZNE I ECHOKARDIOGRAFICZNE PRZED I PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ	100
2.1. Objawy kliniczne.....	100
2.2. Waga pacjentów.....	100
2.3. Analiza ciśnienia tętniczego	101
2.4. Analiza wymiarów lewej komory i aorty.....	102
2.5. Analiza funkcji skurczowej mięśnia lewej komory.....	103
2.6. Analiza funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory.....	103
2.7. Analiza parametrów hemodynamicznych stenozы aortalnej oraz niedopasowania efektywnego pola otwarcia protez zastawkowych.....	106
2.8. Analiza przerostu i wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory.....	108

2.9. Analiza zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS).....	110
2.10. Analiza wybranych polimorfizmów genów.....	112
VI. WNIOSKI	114
VII. STRESZCZENIE.....	116
VIII. PIŚMIENNICTWO.....	119

I. Wstęp

1. Przebudowa mięśnia sercowego

Przebudowa mięśnia sercowego (ang. cardiac remodeling) jest to zmiana kształtu, wymiarów i struktury mięśnia sercowego niezależnie od etiopatogenezy. W sercu narażonym na działanie czynników patogennych, takich jak wzrost obciążenia wstępnego, następczego, ogniskowa martwica, zapalenie, pierwotne kardiomiopatie rozstrzeniowe, różne mutacje genetyczne czy cukrzyca dochodzi do uruchomienia obronnych mechanizmów kompensacyjnych prowadzących do przebudowy^{1, 2}. Przebudowa jest kompleksem zmian morfologicznych obejmujących wszystkie elementy struktury mięśnia sercowego na poziomie komórkowym, tkankowym i narządowym³. Chociaż czynniki wywołujące przerost są różne to wyzwalają one podobne mechanizmy molekularne, biochemiczne i morfologiczne⁴. Początek przebudowy zaczyna się od zmiany ekspresji genów i inicjacji syntezy białek niezbędnych do

jej przebiegu. W odpowiedzi na długotrwałe obciążenie patologiczne prowadzi to do zmian morfologicznych (białko-komórka-tkanka-narząd). Podczas krótkotrwałego obciążenia dochodzi do regulacji homeometrycznej (zwiększenie kurczliwości bez zmiany długości sarkomerów) oraz regulacji heterometrycznej (wzrost kurczliwości przez wydłużenie spoczynkowej długości sarkomerów) – są to regulacje fizjologiczne⁵. Natomiast regulacja strukturalna w kompensacyjnym przerostie masy mięśniowej umożliwia pokonywanie długotrwałych patologicznych obciążeń. Przerost ten indukowany jest przez wzrost obciążenia następczego (stenoza aortalna, nadciśnienie tętnicze), wzrost obciążenia wstępnego (niedomykalność mitralna lub/i aortalna), upośledzoną kurczliwość ogólną lub odcinkową (choroba wieńcowa, zapalenie mięśnia sercowego)⁶.

W początkowej fazie w wyniku działania różnych mechanizmów inicjujących przerost dochodzi do wzrostu aktywności specyficznych czynników neurohormonalnych dla różnych typów przerostu. Jednak w wypadku utrzymywania się czynnika sprawczego przerostu w przebiegu choroby rozwija się niewydolność serca wspólna dla wszystkich typów przerostu⁷. Przerost mięśnia lewej komory serca ma decydujące znaczenie w prognozowaniu funkcji serca. Wykazano, że przerost mięśnia lewej komory znacznie zwiększa ryzyko choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru mózgu oraz chorób naczyń obwodowych⁸. Na podstawie obserwacji z badania Framingham dowiedziono, że u osób z przerostem lewej komory w porównaniu z chorymi w tym samym wieku bez przerostu lewej komory, śmiertelność całkowita jest 4-krotnie większa, zaś śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta aż 7-9-krotnie⁸⁻¹⁰. Komórki tkanki łącznej w mięśniu sercowym stanowią 20% masy mięśnia, jednak aż 80% całkowitej liczby komórek w mięśniu sercowym to fibrocyty, fibroblasty czy komórki sródbłonka. W procesie przebudowy mięśnia

sercowego dochodzi do stymulacji fibroblastów i zwiększonej syntezy kolagenu, co odpowiada za proces włóknienia mięśnia sercowego. Proces ten jest wypadkową pomiędzy wzmożoną aktywnością i proliferacją fibroblastów, a mechanizmami degradacji tkanki włóknistej. Za proces niszczenia kolagenu zewnątrzkomórkowego odpowiadają swoiste enzymy tzw. metaloproteinazy (MMP), których aktywność jest regulowana przez ich tkankowe inhibitory (TIMP)¹¹. Ta skomplikowana równowaga ulega zaburzeniu w miarę rozwoju przerostu mięśnia lewej komory. Nadmiernemu przyrostowi masy mięśnia towarzyszy przyrost bezwzględny i frakcyjny tkanki łącznej w sercu, wzrasta ilość kolagenu oraz dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy ilością kolagenu typu I (sztywnego) i kolagenu typu III (elastycznego). Początkowo wzrasta ilość kolagenu III, a w późniejszej fazie przerostu dominuje kolagen I co zmniejsza elastyczność i podatność lewej komory^{12, 13}.

Przy patologicznym obciążeniu objętościowym dochodzi do wzrostu objętości lewej komory. Wzrost gradientu ciśnień pomiędzy jamą lewej komory, a aortą w wyniku istotnego zwężenia ujścia zastawki aortalnej prowadzi do podwyższenia obciążenia następczego i przerostu koncentrycznego, w którym wzrostowi masy mięśniowej nie towarzyszy początkowo zmiana objętości lewej komory¹⁴. Powolne zwiększanie się objętości lewej komory w przerście dośrodkowym świadczy o wyczerpaniu się rezerwy kurczliwej i przechodzeniu przerostu z formy wyrównanej w niewyrównaną. W analizie charakteru oraz zaawansowania przerostu mięśnia lewej komory ma zastosowanie współczynnik stosunku promienia lewej komory do średniej grubości jej ściany (T_h). W stenozie zastawki aortalnej wartość tego współczynnika maleje co pozwala utrzymać stałe naprężenie ścian mięśnia lewej komory mimo wzrostu ciśnienia w lewej komorze - prawo Laplace'a :

$$T = P \cdot R^2 / Th$$

Gdzie: T – napężenie ściany; P – ciśnienie skurczowe w komorze; R – promień komory;
Th – grubość ściany

Nasilenie odpowiedzi adaptacyjnej różni się pomiędzy pacjentami i jest tylko częściowo skorelowane ze stopniem zwężenia zastawki aortalnej. Niekiedy przerost mięśnia lewej komory jest bardziej wyrażony niż to wynika z prawa Laplace'a i dochodzi do nadmiernego nieproporcjonalnego przerostu mięśnia lewej komory morfologicznie podobnego do tego, który ma miejsce w kardiomiopatii przerostowej¹⁵.

W następstwie powyższych procesów dochodzi początkowo do dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory jest pierwszym sygnałem o zmianie charakteru przerostu na nieadekwatny i wyczerpaniu się mechanizmów kompensacyjnych. Znalazło to potwierdzenie w najnowszych wytycznych dotyczących kwalifikacji pacjentów ze stenozą aortalną do operacji wymiany zastawki.

2. Zwężenie zastawki aortalnej

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) jest jedną z najczęściej występujących nabytych wad zastawkowych u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Uważa się, że około 2-7% populacji w wieku powyżej 65 roku życia jest dotkniętych tym schorzeniem¹⁶. Sprawia to, że AS staje się coraz istotniejszym zagadnieniem dla lekarzy jak i znacznym obciążeniem dla budżetów systemów opieki zdrowotnej. Najczęstszą przyczyną izolowanego zwężenia zastawki aortalnej

są zmiany zwyrodnieniowe powodujące unieruchomienie płatków zastawki złoгами wapnia¹⁷. Zmiany degeneracyjne (sclerosis) płatków zastawki aortalnej bez czynnościowego zwężenia występują u około 25% populacji osób po 65 roku życia^{18, 19}. Depozyty wapnia zaburzają prawidłowy ruch płatków doprowadzając do zmniejszenia pola powierzchni ujścia zastawki. Odkładanie soli wapnia na zastawce aortalnej jest typowym wapnieniem dystroficznym będącym konsekwencją przewlekłego procesu toczącego się na obszarze zastawki podobnego do obserwowanego w blaszkach miażdżycowych²⁰⁻²². Podstawową rolę w rozwoju zmian na zastawce aortalnej, tak jak w przypadku zmian miażdżycowych, odgrywają utlenione cząsteczki LDL. Kolejną wspólną cechą będącą u podłoża zwyrodnieniowej stenozы zastawki aortalnej jak i zmian miażdżycowych w ścianie tętnic jest prozapalna aktywacja śródbłónka zastawki aortalnej i tętnicy²². Wśród najważniejszych czynników predysponujących do rozwoju degeneracyjnej stenozы zastawki aortalnej są: podwyższony poziom cholesterolu LDL we krwi, podwyższone stężenie lipoproteiny (a) we krwi, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu i płeć męska. Obecność AS wiąże się ze wzrostem prawdopodobieństwa współistnienia u tych chorych choroby wieńcowej i aż o 50% wzrasta ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych²³.

Zmiany na zastawce aortalnej mogą się również rozwinąć w przebiegu choroby reumatycznej, prowadząc do powstania zwężenia ujścia aorty poprzez zrośnięcie spoidła oraz zbliznowacenie i zwapnienie płatków. Dwupłatkowa zastawka aortalna jest często występującą wadą wrodzoną, w której zmiany degeneracyjne mogą się pojawić dużo szybciej niż na podłożu zastawki trójpłatkowej²⁴.

Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2006 roku¹⁶ oraz wytycznymi ESC z 2007 roku²⁵ za istotną stenozę zastawki aortalnej uważa się pole powierzchni ujścia zastawki $< 1 \text{ cm}^2$, średni gradient $> 40 \text{ mmHg}$ czy maksymalna prędkość przez zastawkę $> 4,0 \text{ m/s}$ przy prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory. Decyzje terapeutyczne dotyczące operacji wymiany zastawki aortalnej bazują jednak na wystąpieniu lub nie objawów klinicznych tej choroby. Należy pamiętać, że AS może pozostawać przez długi okres bezobjawowa nawet u chorych z echokardiograficznymi wykładnikami istotności tej wady, a z drugiej strony chorzy z jedynie umiarkowaną AS mogą prezentować nasilone objawy kliniczne²⁶.

Szybkość progresji wady jest bardzo zróżnicowana i indywidualna. Przyjmuje się, że od umiarkowanego stopnia zaawansowania AS (AVA $1,0\text{-}1,5 \text{ cm}^2$; prędkość maksymalna przez zastawkę $3,0\text{-}4,0 \text{ m/s}$) obserwuje się wzrost prędkości przez zwężoną zastawkę o $0,3 \text{ m/s}$ na rok, średni gradient przez zastawkę wzrasta o 7 mmHg na rok a AVA maleje o $0,1 \text{ cm}^2$ na rok²⁷⁻²⁹. Należy jednak pamiętać, że postęp choroby jest trudny do przewidzenia u konkretnego pacjenta i jest znacznie szybszy u chorych z AS o etiologii zwyrodnieniowej i z dużymi zwapnieniami na zastawce aortalnej. Rokowanie chorych z AS pogarsza się dramatycznie w momencie pojawienia się pierwszych objawów tej choroby, takich jak dolegliwości stenokardialne, omdlenia czy objawy niewydolności serca a mediana przeżycia wynosi 2-3 lata. Obecnie wiadomo, że ryzyko nagłej śmierci sercowej u chorych bezobjawowych z AS jest niewielkie i wynosi $< 1\%$ na rok a wzrasta znacznie wraz z pojawieniem się objawów wady serca^{30, 31}.

Badanie echokardiograficzne jest najważniejszym i podstawowym narzędziem w rozpoznawaniu, ocenie istotności oraz obserwacji progresji stenozы zastawki aortalnej.

Dodatkowo badanie echokardiograficzne dostarcza nam informacji o funkcji i budowie lewej komory, przeroście mięśnia lewej komory czy współistnieniu innych wad serca^{32, 33}.

Mimo wielu obiecujących doniesień, co do możliwości zapobiegania lub spowalniania progresji stenozы zastawki aortalnej lekami z grupy statyn, w szczególności rosuvastatyny, brak jest jednoznacznych przesłanek opartych na dużych randomizowanych wieloośrodkowych badaniach, że takie postępowanie może mieć obecnie wymierne zastosowanie kliniczne³⁴⁻³⁷.

2. Operacja wymiany zastawki aortalnej

Operacja wymiany zastawki aortalnej jest jedynym efektywnym sposobem leczenia objawowej stenozы zastawki aortalnej bez względu na jej etiologię. Stenoza aortalna stanowi obecnie najczęstsze wskazanie do wymiany zastawki serca²⁶. Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2006 roku¹⁶ oraz wytycznymi ESC z 2007 roku²⁵ (nieznaczne różnice pomiędzy wytycznymi w klasie wskazań) operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu jej stenozы powinni (klasa I i IIa) być poddani chorzy:

- z istotną objawową AS
- z istotną AS bez względu na występowanie objawów jeżeli u chorych będzie wykonywane CABG, operacja aorty lub operacja innej zastawki
- z istotną AS i dysfunkcją lewej komory zdefiniowaną jako obniżenie frakcji wyrzucania < 50%

- z umiarkowaną AS u chorych, u których będzie wykonywane CABG, operacja aorty lub operacja innej zastawki (IIa)
- z ciasną AS i niskim średnim gradientem <40 mmHg i dysfunkcją lewej komory ale z rezerwą kurczliwości

Operacja wymiany zastawki aortalnej z powodu jej stenozy może być wykonana (klasa IIb) u chorych :

- bezobjawowych, u których doszło podczas próby wysiłkowej do wystąpienia objawów klinicznych lub spadku ciśnienia tętniczego (dotyczy to szczególnie chorych aktywnych fizycznie)
- z istotną bezobjawową AS, u których mamy dowody lub podejrzewamy szybką progresję wady (np. na podstawie nasilonych zwapnień, czy wzrostu prędkości przez zastawkę powyżej 0,3 m/s na rok)
- bezobjawowych z krytycznie ciasną AS ($AVA < 0,6\text{cm}^2$; średni PG > 60 mmHg; prędkość przez zastawkę > 5 m/s) kiedy ryzyko operacji jest poniżej 1%
- z ciasną AS i niskim średnim gradientem <40 mmHg i dysfunkcją lewej komory bez rezerwy kurczliwości
- bezobjawowych z dużym przerostem mięśnia lewej komory ($>15\text{mm}$) po wykluczeniu innych przyczyn przerostu

Tak jak widać z wytycznych jedynie u chorych objawowych z istotną AS wskazania do operacji wymiany zastawki są bezdyskusyjne. U chorych z istotną AS w ocenie echokardiograficznej bez objawów klinicznych może jednak dochodzić do nieodwracalnych zmian związanych z przerostem i włóknieniem mięśnia lewej komory, a opóźnienie operacji

do momentu wystąpienia objawów klinicznych może uniemożliwić osiągnięcie optymalnej poprawy po zabiegu^{11, 38, 39}.

Śmiertelność zabiegu izolowanej wymiany zastawki aortalnej wynosi od 3 do 5 % u chorych poniżej 70 roku życia oraz od 5 do 15% u starszych pacjentów⁴⁰. Pomimo wzrostu ryzyka operacji u osób starszych wyraźnie podkreślono w ostatnich wytycznych, że sam wiek nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu operacji wymiany zastawki aortalnej. Czynnikiem pogarszającym rokowanie operacji AVR są: płeć żeńska, wyższa klasa NYHA, operacja w trybie ratunkowym, dysfunkcja mięśnia lewej komory, nadciśnienie płucne, współistniejąca choroba wieńcowa, jednoczasowa operacja CABG lub wymiana innej zastawki^{41, 42}.

Wymiana zastawki aortalnej (AVR) przeprowadzona w odpowiednim czasie przynosi doskonałe wyniki wczesne i odległe. Przeżywalność 5-letnia chorych poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej wynosi 80-94% a 10-letnia 68-89%⁴³⁻⁴⁶. Jest ona uzależniona od wyjściowego stopnia upośledzenia kurczliwości lewej komory, współistnienia niedomykalności zastawki aortalnej lub mitralnej, migotania przedsionków, choroby wieńcowej a w szczególności przebytego wcześniej zawału serca⁴⁷.

Na podstawie analizy parametrów geometrii i funkcji lewej komory po wymianie zastawki aortalnej obserwuje się regresję niektórych daleko posuniętych zmian strukturalnych i czynnościowych mięśnia lewej komory⁴⁸. Wraz z remisją przerostu ścian lewej komory, zmniejszeniu ulega masa mięśnia lewej komory, poprawia się jego geometria oraz u pacjentów z dysfunkcją mięśnia lewej komory poprawie ulega zarówno funkcja skurczowa jak i rozkurczowa⁴⁹. Redukcja masy lewej komory rozpoczyna się już bezpośrednio po operacji AVR. Dodatkowo operacja AVR wpływa na poprawę jakościową mięśnia lewej komory

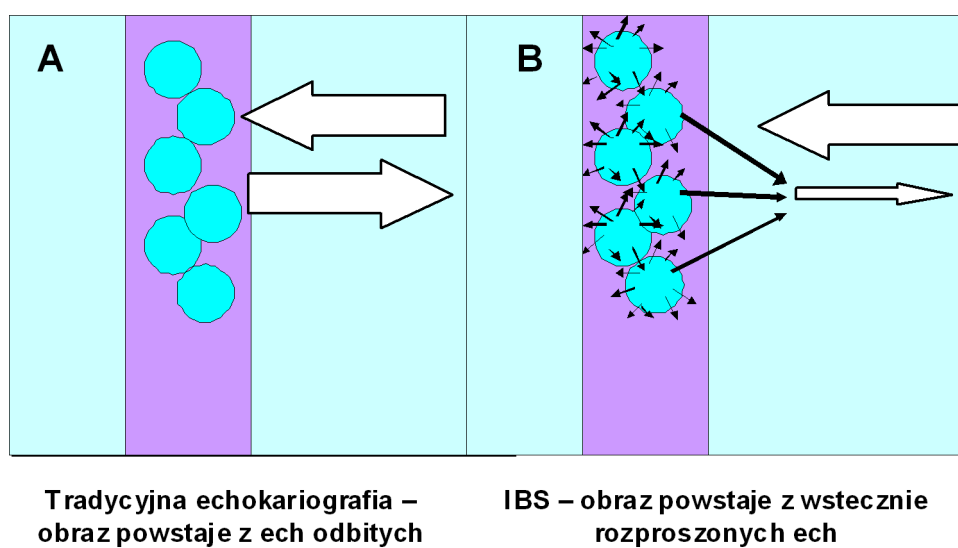
poprzez redukcję zawartości tkanki włóknistej. Wykazano istotną redukcję włóknienia mięśnia sercowego w okresie 18 miesięcy po operacji AVR⁵⁰. Jednakże w biopsjach wykonanych nawet 6-7 lat po operacji AVR stwierdza się nieprawidłowości a mięsień lewej komory nie powraca nawet po tak długim okresie całkowicie do stanu prawidłowego⁵¹. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Niektóre opracowania podają, że okres najbardziej dynamicznych przemian przypada na pierwsze 12 miesięcy po zabiegu kardiochirurgicznym i osiąga stan stacjonarny po upływie około roku po wymianie zastawki aortalnej.

4. Zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (Cyclic variation of integrated backscatter - CVIBS)

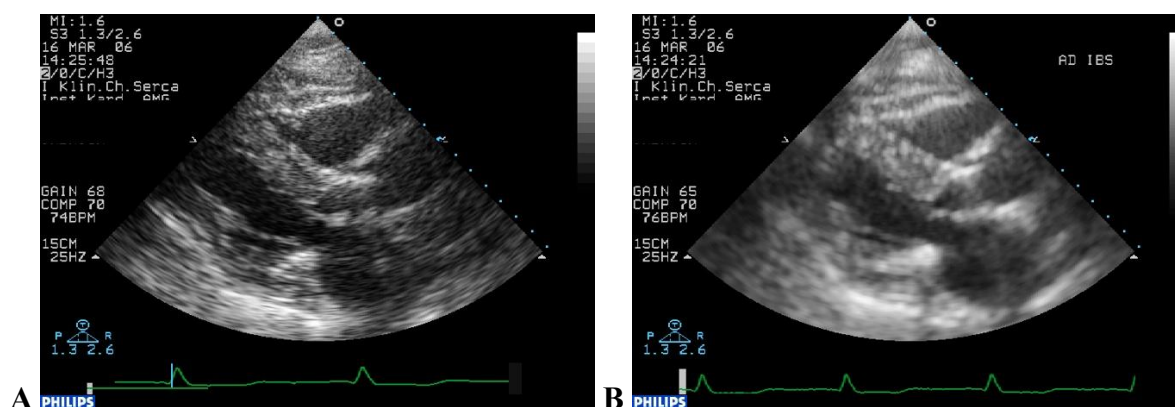
Prace nad szerszym wykorzystaniem ultradźwięków do oceny jakościowej mięśnia sercowego w różnych stanach patologicznych trwają od ponad 20 lat. Jedną z metod dodatkowego zastosowania ultradźwięków do charakterystyki mięśnia sercowego jest ocena zmienności w cyklu serca natężenia powracających ech rozproszonych ultradźwięków (ang. cyclic variation of integrated backscatter – CVIBS). Natężenie, które podlega analizie (ang. integrated backscatter - IBS) jest energią ech rozproszonych od struktur serca w kierunku głowicy fal ultradźwiękowych⁵²⁻⁵⁵. Stosując pewne uproszczenia można określić ten pomiar jako ultradźwiękową charakterystykę tkanek (ang. ultrasonic tissue characterization).

Fale ultradźwiękowe rozchodzą się w tkankach głównie jako fale podłużne. Prędkość rozchodzenia się fali ultradźwiękowej ($c \approx 1540$ m/s w miękkich tkankach ludzkich) zależy od takich parametrów środowiska jak: gęstość ośrodka i impedancja akustyczna. Ultradźwięki przechodząc przez tkanki ulegają kilku procesom: odbiciu, zagięciu, atenuacji oraz rozproszeniu. 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 strukturę w niejednorodnym środowisku, której wielkość jest mniejsza od długości fali ultradźwiękowej (włókna mięśniowe, fragmenty tkanki łącznej, kapilary), fale emitowane przez głowicę ulegają rozproszeniu we wszystkich kierunkach. Część rozproszonych ultradźwięków powraca wstecznie do głowicy (Rycina 1). Zjawisko to wykorzystywane jest w module doplerowskim do pomiarów przepływów krwi, gdzie ultradźwięki ulegają rozproszeniu od wiele mniejszych składników krwi. W module do analizy ultradźwiękowej charakterystyki tkanek analizowane są sygnały rozproszone wyłącznie w miokardium z pominięciem fal odbitych od granic ośrodków takich jak krew-tkanka, czy tkanka-płyn osierdziowy (Rycina 2).



Rycina 1. Powstawanie obrazu w tradycyjnej echokardiografii (panel A) oraz w module IBS (panel B)



Rycina 2. Projekcja przymostkowa w osi długiej uzyskana od tego samego pacjenta; **A** - obraz w standardowych ustawieniach echokardiografu; **B** - obraz w module do oceny gęstości akustycznej miokardium

Analiza IBS z natywnego sygnału odbitego od tkanek jest procesem wieloetapowym. Do analizy służą nam fale odbite od tkanek miokardium. W tym celu bramkę próbkującą umieszczamy tak, aby uzyskać sygnał odbity od wybranego fragmentu mięśnia serca, unikając umieszczania bramki na granicy ośrodków np. krew-miokardium. Ten bramkowany sygnał odpowiada objętości tkanki determinowanej długością bramki i efektywnym przekrojem poprzecznym fali ultradźwiękowej. Następnie wykonywana jest analiza Fourier'a odebranego sygnału, która pozwala na określenie spektrum mocy sygnału ultradźwiękowego. W celu określenia bezwzględnej ilości energii zawartej w sygnale, jego widmo jest normalizowane do widma o znanej mocy. Wartość IBS podlega dynamicznym zmianom w trakcie trwania cyklu pracy serca. W czasie skurczu obserwuje się obniżenie wartości IBS, z kolei rozkurczowi towarzyszy wzrost wartości IBS. Amplituda skurczowo-rozkurczowa wartości energii powracających ech rozproszonych jest miarą ilościową CVIBS, przy pomocy, której próbujemy scharakteryzować ultradźwiękowo stan mięśnia sercowego.

Badania przeprowadzone zarówno na ludziach jak i zwierzętach potwierdziły przypuszczenia, że wartość CVIBS w poszczególnych stanach patologicznych różni się od wartości uzyskanych z analizy zdrowego mięśnia sercowego. Opisano różne składniki miokardium, które mogą istotnie wpływać na jego właściwości akustyczne. Uważa się, że zawartość kolagenu jest jednym z głównych czynników wpływających na sygnał IBS. Zawartość płynu w badanej tkance (obrzęk), czy przepływ krwi również wpływają na wartość IBS⁵⁶⁻⁵⁸. Wiele stanów patologicznych charakteryzuje się zmianami struktury miokardium, sercowej tkanki

łącznej czy zaburzeniami przepływu krwi przez mięsień sercowy⁵⁹. Choć wartość kliniczna CVIBS nie jest jeszcze precyzyjnie ustalona, pojawiło się wiele opracowań badających rozmaite zastosowania tej metody w praktyce klinicznej. Wykazano spadek wartości CVIBS w obszarze uszkodzenia w wyniku zawału mięśnia sercowego^{60, 61}. Obniżenie wartości CVIBS obserwowano również w niedokrwionym mięśniu sercowym⁶². Interesującym przykładem wykorzystania tego parametru jest próba oceny żywotności mięśnia sercowego⁶³. Milunsky i wsp. wykazał utrzymanie zmienności IBS w cyklu serca w żywotnym mięśniu sercowym pomimo istotnych zaburzeń kurczliwości w przebiegu zawału⁵². Analiza CVIBS dokonana była w grupie pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, gdzie wykazano korelację amplitudy skurczowo-rozkurczowej IBS ze stopniem zwłóknienia i atrofii miocytów w mięśniu sercowym⁶⁴⁻⁶⁶. Autor poniższej rozprawy wykazał, iż u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przed dializą obserwuje się paradoksalnie wysoką wartość CVIBS, a po dializie dochodzi do spadku wartości CVIBS⁵⁶. Spadek amplitudy skurczowo-rozkurczowej IBS obserwowano również w przerostcie lewej komory spowodowanym nadciśnieniem tętniczym⁶⁷⁻⁶⁹. Jedynie w pracach zespołu kierowanego przez Di Bello podjęto próbę analizy przydatności CVIBS u pacjentów ze stenozą aortalną. Autor ten wykazał niższe wartości CVIBS u osób z przerostem lewej komory w przebiegu stenozы aortalnej w porównaniu z grupą kontrolną^{67, 70}. W kolejnym badaniu ten sam autor wykazał różnice w wartościach CVIBS u osób z fizjologicznym przerostem lewej komory w porównaniu do przerostu w przebiegu nadciśnienia tętniczego⁷⁰. Głównymi determinantami wartości IBS i CVIBS wydają się być zmiany strukturalne, a szczególnie ilość i jakość tkanki łącznej zawartej w miokardium, co potwierdziły prace oceniające korelacje CVIBS ze stopniem włóknienia

mięśnia sercowego ocenianego w biopsatach mięśnia lewej komory⁷¹. Brak publikacji dotyczących wykorzystania tej metody echokardiograficznej do oceny miokardium podczas poprawy geometrii lewej komory oraz regresji przerostu lewej komory u chorych poddanych AVR z powodu AS stał się istotną przesłanką do podjęcia tych badań na materiale własnym, co jest przedmiotem niniejszej rozprawy.

4. Analiza polimorfizmów wybranych genów

Zmiany w układzie krążenia w AS są wynikiem złożonych mechanizmów wyrównawczych, zapoczątkowanych przez wzrost obciążenia lewej komory⁷². Jednym z mechanizmów jest aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron. Zasadniczym elementem tego układu jest enzym konwertujący angiotensynę I (ACE), odpowiedzialny głównie za powstawanie aktywnego oktapeptydu - angiotensyny II. Jest ona silnym czynnikiem troficznym dla komórek mięśnia serca, stymuluje ekspresję genów i produkcję białek w tych komórkach. Angiotensyna działa bezpośrednio wazokonstrykcyjnie w łożyskach naczyniowych przyczyniając się do wzrostu przeciążenia ciśnieniowego mięśnia lewej komory oraz poprzez wzrost napięcia układu współczulnego pośrednio stymuluje wzrost miocytów. Wzrost przeciążenia zarówno ciśnieniowego i objętościowego powoduje wzrost aktywności konwertazy angiotensyny. Dodatkowo angiotensyna powoduje wzrost syntezy kolagenu I i III i ekspresji mRNA fibronektyny oraz hamuje aktywność metaloproteinazy-1 odpowiadającej za degradację kolagenu⁷³. W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że angiotensyna powoduje przerost mięśnia lewej komory niezależnie od wpływu na wzrost ciśnienia tętniczego. Ostatnio podkreśla się znaczenie stymulacji sekrecji aldosteronu przez

angiotensynę II, który jak się wydaje ma istotny udział w regulacji przerostu ścian lewej komory i wzrostu jej masy. Angiotensyna II zwiększa również kurczliwość mięśnia sercowego^{74, 75}. Większość powyższych działań angiotensyna II wywiera poprzez swoisty receptor AT1⁷⁶.

Od kilku lat przedmiotem zainteresowania wielu badaczy jest powiązanie polimorfizmu genów kodujących poszczególne składowe RAAS: reniny, angiotensynogenu, enzymu konwertującego angiotensynę I, syntetazy aldosteronu oraz receptora AT1 z predyspozycją do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ze skutecznością prewencji i leczenia farmakologicznego jak też interwencyjnego^{72, 77}.

5.1. Polimorfizm insercyjno/delecyjny genu enzymu konwertującego ACE

Szczególnie dużo uwagi poświęcono wariantom polimorficznym genu enzymu konwertującego ACE, który jest zlokalizowany na 17 chromosomie, zawiera 26 eksonów i 25 intronów o łącznej długości 21 kb. W obrębie intronu 16 opisano polimorfizm typu insercja/delecja (*I/D*), polegający na obecności (*I*) lub braku (*D*) sekwencji repetytywnej allelu o długości 287 bp (par zasad). Rigat i wsp. oszacowali, że polimorfizm *I/D* genu enzymu konwertującego odpowiada za około 47% zmienności całkowitego stężenia konwertazy angiotensyny I w osoczu⁷⁸. Wykazano istotny związek pomiędzy polimorfizmem *I/D*, a stężeniem ACE w osoczu. Najwyższe stężenie ACE w surowicy stwierdzono u homozygot *DD*, najniższe u homozygot *II*, zaś heterozygoty *ID* charakteryzowało stężenie pośrednie ACE⁷⁹. Wydaje się, iż analogiczny jest wpływ polimorfizmu *I/D* na aktywność ACE.

Według niektórych badaczy genotyp *DD*, któremu towarzyszy wyższe stężenie enzymu ACE w surowicy, może być niezależnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i przerostu

lewej komory w jego przebiegu, choroby wieńcowej, zawału serca, nawrotu zwężenia po zabiegach angioplastyki wieńcowej, kardiomiopatii przerostowej i rozstrzeniowej oraz nagłego zgonu sercowego^{80, 81}. Pacjenci homozygotyczni dla delekcji genu konwertującego mogą rozwijać przerost mięśnia lewej komory serca poprzez hiperplazję miocytów, jak również akumulację kolagenu aktywnie syntezowanego przez fibroblasty. U osób z allelem *D* stwierdzono większą masę lewej komory w nadciśnieniu tętniczym, kardiomiopatii przerostowej czy przy uprawianiu sportu wyczynowego oraz wykazano większą regresję przerostu lewej komory po leczeniu farmakologicznym^{82, 83}. Dostępne dane, co do związku polimorfizmu *I/D* genu enzymu konwertującego ze stopniem przerostu mięśnia lewej komory u chorych z AS oraz stopniem redukcji tego przerostu po AVR są sprzeczne^{77, 84, 85}.

5.2. Polimorfizm genu kodującego receptor AT1

Badania podłoża genetycznego chorób układu sercowo-naczyniowego dotyczą także genu kodującego receptor AT1, zlokalizowanego w genomie człowieka na chromosomie trzecim. Opisano kilka polimorfizmów tego genu polegających na zamianie pojedynczej zasady w nici DNA⁷⁹.

Przedmiotem zainteresowania badaczy stał się przede wszystkim polimorfizm zlokalizowany bliżej części 3' niekodującej genu, polegający na zamianie adeniny na cytozynę w pozycji 1166 (*A1166C*). W populacji ludzkiej stwierdzono występowanie trzech rodzajów genotypów: homozygot *AA* i *CC* oraz heterozygoty *AC*. Patofizjologiczne działanie tego polimorfizmu wiąże się z większą reaktywnością osób z allelem *C* na angiotensynę II. Polimorfizm *A/C* stał się podstawą do wysunięcia hipotezy o związku allelu *C* z upośledzonym procesem

zmniejszania gęstości receptora w warunkach wysokiego stężenia angiotensyny II (upośledzone down-regulation). Dotychczasowe wyniki badań wykazały możliwy związek allelela *C* z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych oraz przerostem lewej komory serca. U osób z allelelem *C* wykazano zwiększoną kurczliwość naczyń wieńcowych, wzrost odpowiedzi na angiotensynę II oraz związek z większym stopniem przerostu mięśnia lewej komory^{86, 87}. Jednak wyniki badań dotyczące polimorfizmu genu receptora *AT1* oparte na różnych populacjach nie są jednoznaczne²⁸.

Można spodziewać się, iż istnieje prawdopodobnie związek pomiędzy polimorficznymi wariantami genów układu renina-angiotensyna-aldosteron np.: polimorfizmu *I/D* genu *ACE* czy polimorfizmu *A1166C* genu receptora *AT1* a stopniem przerostu lewej komory w przebiegu zwężenia zastawki aortalnej oraz tempem regresji przebudowy mięśnia serca po operacji zastawki aortalnej. Podstawowe znaczenie produktów tych genów dla procesów związanych z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego jest istotną przesłanką do kontynuacji badań w tym kierunku wśród chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

II. Cel badań i główne hipotezy badawcze

Cel badania _

Celem prowadzonych badań w grupie pacjentów poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej (AVR) z powodu izolowanej stenozy aortalnej jest ocena zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (Cyclic variation of integrated

backscatter - CVIBS) oraz ocena związku następujących wariantów polimorficznych wybranych genów:

- insercyjno/delecyjnego genu enzymu konwertującego angiotensynę I - *I/D ACE*,
- *A1166C* genu receptora dla angiotensyny II typu 1 *A1166C AT1R*,

ze stopniem regresji przerostu i poprawą geometrii lewej komory serca (ang. reverse remodeling) po zabiegu AVR, ocenianych na podstawie parametrów echokardiograficznych.

Główne hipotezy badawcze .

I. U pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej w wyniku operacji wymiany zastawki dochodzi do redukcji przerostu i wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory serca jak również do poprawy funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia lewej komory serca

II. Pomiar zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (CVIBS) wśród chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej poddanych operacji wymiany zastawki może być ważnym parametrem korelującym z funkcją i stopniem włóknienia mięśnia lewej komory serca

III. Występowanie wybranych alleli badanych polimorfizmów związane jest z zaawansowaniem wady serca oraz wpływa na modyfikację przebudowy, przerostu oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca w zmienionych warunkach hemodynamicznych, jakie występują po wymianie zastawki aortalnej u pacjentów ze stenozą aortalną

Potwierdzenie postulowanych związków ułatwiłoby optymalne kwalifikowanie pacjentów z AS do zabiegu wymiany zastawki, szczególnie tych bez objawów podmiotowych, a u których doszło już do zmian jakościowych mięśnia lewej komory w wyniku przeciążenia ciśnieniowego. Umożliwiłoby to selekcję chorych, dla których korzyści z przeprowadzonej operacji mogłyby być największe oraz możliwe byłoby przewidywanie powrotu funkcji mięśnia lewej komory po zabiegu AVR u pacjentów z dysfunkcją lewej komory w przebiegu AS.

III. Materiał i metody

1. Grupa badana

Do badania zakwalifikowano 73 pacjentów hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik Kliniki: prof. dr hab. Andrzej Rynkiewicz) celem kwalifikacji do zabiegu wymiany zastawki aortalnej z powodu izolowanej stenozy tej zastawki. Pacjenci ci spełniali kryteria włączenia oraz długości okresu obserwacji od wymiany zastawki aortalnej. Kryterium włączenia była stenoza zastawki aortalnej w stopniu zaawansowania kwalifikującym do operacji wymiany zastawki oraz rytm zatokowy. O kwalifikacji do zabiegu decydowało spełnienie kryteriów wytycznych ACC/AHA i ESC: objawy kliniczne stenozy aortalnej oraz echokardiograficzne cechy istotnej stenozy ($AVA < 1.0 \text{ cm}^2$, $AVA/BSA < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ lub średni gradient przez zastawkę $> 40 \text{ mmHg}$ lub maksymalna prędkość przez zastawkę $> 4 \text{ m/s}$). Wszyscy włączeni do projektu pacjenci mieli objawy stenozy zastawki aortalnej oraz spełniali minimum jedno z powyższych kryteriów echokardiograficznych. Do badania włączeni zostali pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę

na udział w badaniu po zapoznaniu się z projektem badania. Plan doktoratu został zaaprobowany przez Terenową Komisję Etyki Badań Naukowych przy AM w Gdańsku. Wyłączeni zostali pacjenci z innymi towarzyszącymi wadami zastawkowymi (umiarkowaną lub istotną niedomykalnością aortalną oraz wadami zastawki mitralnej, trójdzielnej czy pnia płucnego), poddani wcześniejszym operacjom kardiochirurgicznym, po przebytych zawałach mięśnia sercowego serca, z utrwalonym migotaniem przedsionków lub rytmem stymulatorowym oraz z cechami zawężania drogi wypływu lewej komory. Nie wyłączała udziału pacjenta w badaniu współtowarzysząca potwierdzona angiograficznie choroba wieńcowa, planowany zabieg CABG, nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca.

Wszyscy chorzy byli operowani w trybie planowym w Klinice Kardiochirurgii Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jan Rogowski). Dane kliniczne dotyczące rodzaju wszczepionej zastawki, przebiegu samej operacji oraz wczesnego okresu pooperacyjnego zostały zebrane na podstawie opisów operacji oraz kart wypisowych z Kliniki Kardiochirurgii. Przebieg późniejszego okresu pooperacyjnego został opracowany w oparciu o ankiety wypełniane przez pacjentów podczas drugiej kontrolnej wizyty.

Pierwsze badanie echokardiograficzne zostało przeprowadzone w okresie ok. 2 miesięcy przed zabiegiem kardiochirurgicznym w Pracowni Echokardiografii I Katedry i Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik Pracowni: dr Andrzej Koprowski). Drugie kontrolne badanie zostało przeprowadzone nie wcześniej niż 12 i nie później niż 24 miesiące od zabiegu wymiany zastawki aortalnej.

2. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne składało się z oceny budowy i czynności lewej komory oraz oceny istotności stenozы zastawki aortalnej w oparciu o rejestrację przepływów przez zastawkę aortalną. Rejestracja badań wykonana została u wszystkich pacjentów w podobnych warunkach otoczenia. Obrazy uzyskane były w sposób typowy w projekcjach: przymostkowej w osi długiej i krótkiej oraz koniuszkowej, cztero-, dwu- i trójjamowej, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego. Do oceny wymiarów lewej komory wykorzystano obrazy uzyskane z projekcji przymostkowej w osi długiej. Pomiarów dokonywano zgodnie ze standardami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego, metodą *leading edge*.⁸⁸ Wszystkie badania echokardiograficzne zostały zarejestrowane aparatem Philips Sonos 5500 (oprogramowanie D 2.0) wyposażonym w głowicę s3 o częstotliwości 1,3 – 3,6 MHz. W czasie badań rejestrowany był jednocześnie sygnał EKG z odprowadzeń kończynowych. Wszystkie badania echokardiograficzne zostały zarejestrowane na dyskach magnetoptycznych. 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 (LVDd) dokonano na szczycie wychylenia skurczowego przegrody międzykomorowej. Uzyskane dane zostały wykorzystane do obliczenia parametrów i wskaźników czynności i budowy lewej komory serca⁸⁹. Objętość jamy lewej komory oraz frakcję wyrzutową lewej komory obliczano korzystając ze wzoru Teichholtza. Frakcja skracania włókien środkowych (mwFS) części ściany LV została obliczona metodą zaproponowaną przez de Simone^{90, 91}.

$$\text{Inner shell} = \left(\left[\text{LVIDd} + \text{SWTd}/2 + \text{PWTd}/2 \right]^3 - \text{LVIDd}^3 + \text{LVIDs}^3 \right)^{1/3} - \text{LVIDs}$$

$$\text{MWFS} = \frac{(\text{LVIDd} + \text{SWTd}/2 + \text{PWTd}/2) - [\text{LVIDs} + \text{inner shell}]}{(\text{LVIDd} + \text{SWTd}/2 + \text{PWTd}/2) \times 100}$$

LVIDd – wymiar końcoworozkurczowy jamy lewej komory; LVIDs – wymiar skurczowy jamy lewej komory; SWTd – grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej; PWTd – grubość rozkurczowa tylnej ściany;

Masa lewej komory została obliczona ze wzoru zaproponowanego przez Deveraux z uwzględnieniem korekcji anatomicznej⁹².

$$\text{LV mass} = 0.8 \times (1.04[(\text{LVIDd} + \text{PWTd} + \text{SWTd})^3 - (\text{LVIDd})^3]) + 0.6 \text{ g}$$

LVIDd – wymiar końcoworozkurczowy jamy lewej komory; LVIDs – wymiar skurczowy jamy lewej komory; SWTd – grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej; PWTd – grubość rozkurczowa tylnej ściany;

LVM indeksowano do pola powierzchni ciała (LVMI) oraz przez wzrost podniesiony do potęgi 2,7 (LVM/Height^{2,7}). Względną grubość ściany mięśnia lewej komory (RWT) obliczono ze wzoru: $2 \times \text{PTWd}/\text{LVDd}$ (PTW- grubość rozkurczowa tylnej ściany, LVDd-wymiar rozkurczowy LV) uznając za normę wartość <0,43.

Ocena istotności zwężenia zastawki aortalnej dokonana została za pomocą pomiarów prędkości przepływu krwi przez zastawkę uzyskanych za pomocą badania dopplerowskiego metodą fali ciągłej z projekcji koniuszkowej pięcio- i trójjamowej oraz z projekcji wysokiej prawej i ślepą głowicą z projekcji nadmostkowej. Do dalszej analizy brano pod uwagę maksymalną zmierzoną prędkość przez stenotyczną zastawkę aortalną. Przy użyciu wzoru Bernoulliego (z uwzględnieniem prędkości w LVOT) obliczano maksymalny i średni gradient

przez zastawkę. Pole czynnej powierzchni ujścia zastawki aortalnej zostało obliczone za pomocą równania ciągłości. Obliczano również współczynnik stosunku prędkości krwi w drodze odpływu mięśnia lewej komory do prędkości krwi przez zastawkę aortalną (VTI_{lvot}/VTI_{Ao})^{93, 94}.

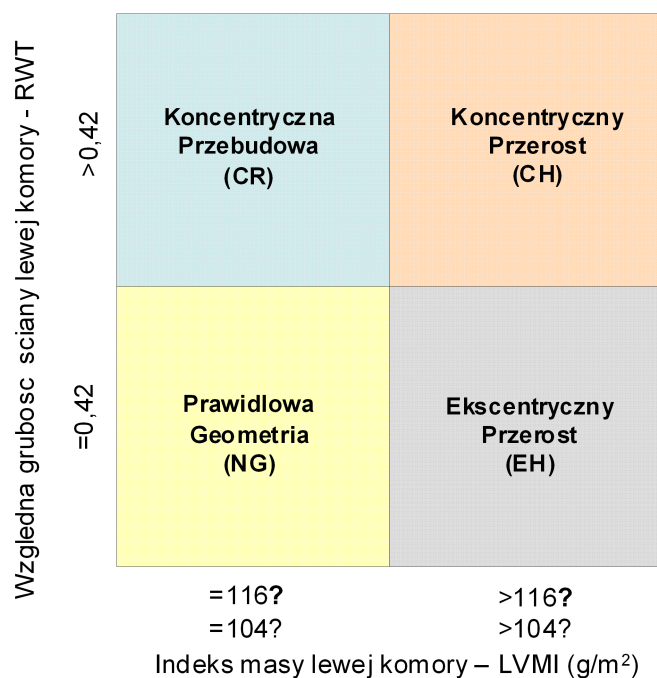
Istnieje wiele kryteriów opisujących przebudowę mięśnia lewej komory. Do poniższej pracy wybrano najczęściej prezentowany w literaturze⁹⁵⁻⁹⁷. Echokardiograficznie przerost lewej komory rozpoznawano w ocenianym materiale w przypadku wartości indeksu masy lewej komory (LVMI) przekraczającego 116 g/m^2 dla mężczyzn, a powyżej 104 g/m^2 dla kobiet. Typy geometrii oraz przebudowy lewej komory wśród badanych chorych klasyfikowane były na podstawie wartości wskaźników LVMI i RWT według następujących kryteriów (Rycina 3):

a/ typ prawidłowy $LVMI < 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn, a $< 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet; $RWT < 0,43$

b/ przebudowa koncentryczna $LVMI < 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn, a $LVMI < 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet; $RWT > 0,43$

c/ przerost koncentryczny $LVM > 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn, a $< 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet; $RWT > 0,43$

d/ przerost ekscentryczny $LVM > 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn, a $< 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet; $RWT < 0,43$



Rycina 3. Typy przebudowy i przerostu mięśnia LK w zależności od LVMI i RTW

Została również wykonana analiza spektrum przepływu przez zastawkę mitralną 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 (A). Czas izowolumetrycznego rozkurczu (IVRT) obliczano umieszczając bramkę doplera pulsacyjnego o wymiarach 3-5 mm w drodze wypływu LK pomiędzy zastawką mitralną i aortalną. Napływ z żył płucnych obliczano umieszczając bramkę doplera pulsacyjnego 1-2 cm powyżej ujścia w prawej górnej żyły płucnej rejestrując falę skurczową

(S), rozkurczową (D) oraz wsteczny przepływ wywołany skurczem przedsionków (Ar) ³². Na podstawie powyższych parametrów zgodnie z klasyfikacją według Canadian Cardiovascular Society u włączonych do badania pacjentów wyznaczono następujące typy funkcji rozkurczowej⁹⁸ (Tabela 1):

a/ bez zaburzeń - norma

b/ łagodna dysfunkcja oraz łagodna/umiarkowana

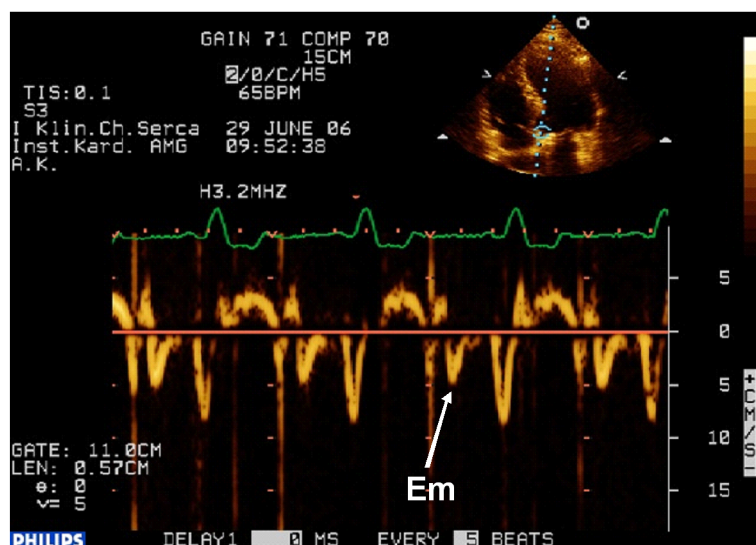
c/ umiarkowana dysfunkcja

d/ciężka dysfunkcja

Typy funkcji rozkurczowej	Napływ mitralny		Żyły płucne		
	<i>E/A</i>	<i>DT(ms)</i>	<i>S/D</i>	<i>Ar(ms)</i>	<i>czasAr-czasA(ms)</i>
Norma	1-2	150-200	≥ 1	$<0,35$	<20
Łagodna	<1	>200	≥ 1	$<0,35$	<20
Łagodna/umiarkowana	<1	>200	≥ 1	$\geq 0,35$	≥ 20
Umiarkowana	1-2	150-200	0,5-1	$\geq 0,35$	≥ 20
Ciężka	>2	<150	$<0,5$	$\geq 0,35$	≥ 20

Tabela 1. Typy funkcji rozkurczowej zależnie od napływu mitralnego i żył płucnych

Oceniano również prędkość ruchu pierścienia mitralnego za pomocą doplera tkankowego umieszczając 2 mm bramkę próbującą w części bocznej i przyśrodkowej pierścienia mitralnego w projekcji 4-jamowej wyznaczając prędkość maksymalną wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego E_m ^{99, 100} (Rycina 4). Wyznaczano stosunek prędkości wczesnej fali napełniania mitralnego do wczesnej fali ruchu pierścienia mitralnego – E/E_m .



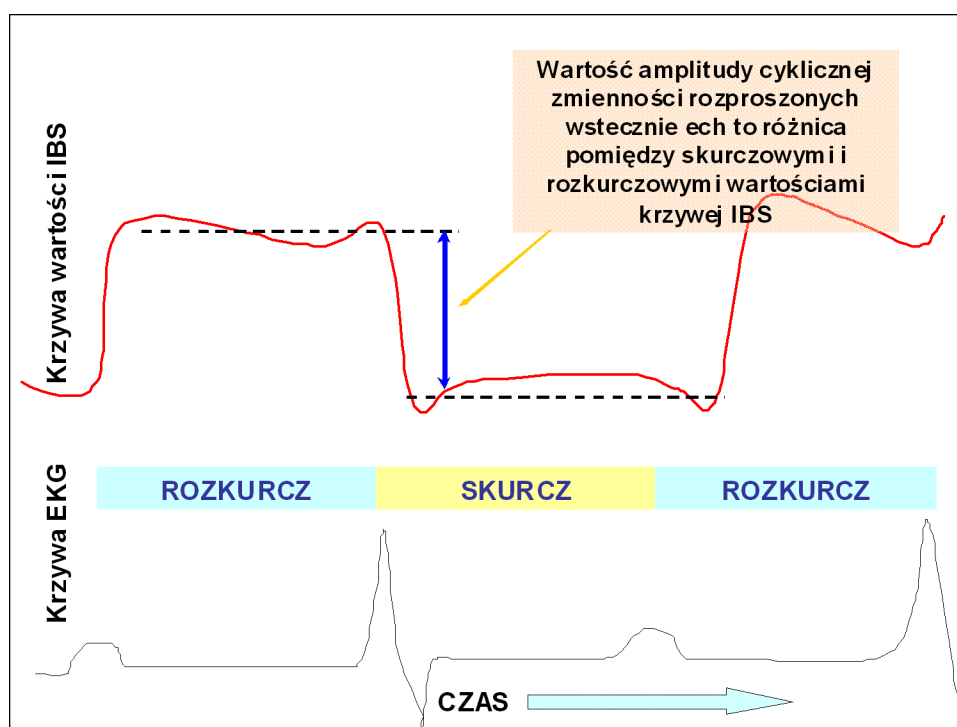
Rycina 4. Zapis doplera tkankowego ruchu przyśrodkowej części pierścienia mitralnego, Em prędkość wczesnego ruchu rozkurczowego.

Okrężne napięcie końcowoskurczowe mięśnia lewej komory (ang. *circumferential end systolic stress* cESS) będące miarą obciążenia następczego było obliczane za pomocą modelu zaproponowanego przez Gaascha'a ¹⁰¹⁻¹⁰³.

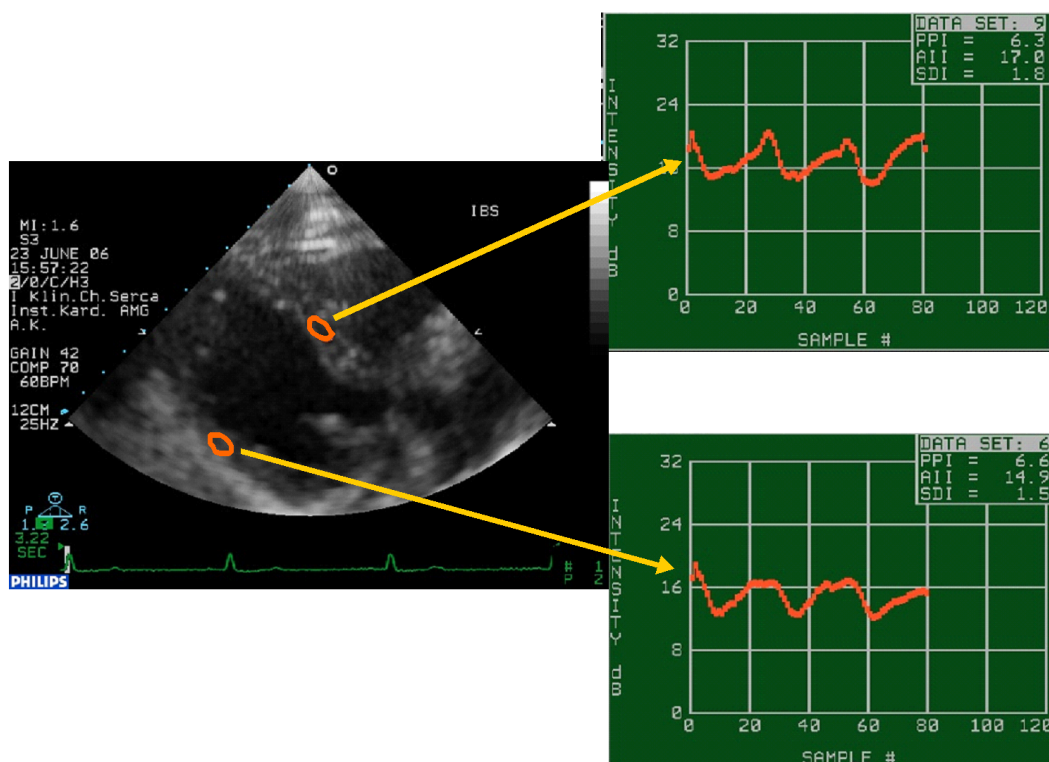
3. Zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (Cyclic variation of integrated backscatter - CVIBS)

Badanie ultradźwiękowej charakterystyki tkanek zostało wykonane u każdego włączonego do programu pacjenta dwukrotnie przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej aparatem Philips Sonos 5500 (oprogramowanie D 2.0). Wykorzystano oprogramowanie Acoustic Densitometry Agilent Technologies umożliwiające analizę intensywności sygnału IBS w wybranym przez użytkownika fragmencie mięśnia sercowego (ROI-region of interest) próbując mięsień lewej komory z częstotliwością 30Hz. Bramka próbująca o kształcie elipsy o wielkości stałej dla wszystkich badań umieszczana była tak, aby wyizolować sygnał odbity od wybranego fragmentu mięśnia sercowego unikając ech granic wsierdzia oraz jasno świecących punktowych obszarów odbijających ultradźwięki w samym mięśniu LV. Bramka próbująca była ręcznie dopasowywana dla każdej klatki obrazu do obszaru badanego mięśnia, aby analizować ten sam obszar miokardium w trakcie cyklu pracy serca. Wartość IBS była wyznaczana przez uśrednienie intensywności powracających ech odbitych z obszaru bramki dla każdej klatki z analizy obrazu. Analiza odebranego sygnału pozwoliła więc na ilościowe określenie intensywności IBS w czasie pełnego cyklu serca z bramkowanego fragmentu miokardium, co pozwoliło wyznaczyć wartość amplitudy skurczowo-rozkurczowej tego sygnału. Wartość zarówno skurczowa jak i rozkurczowa IBS była uśredniana z 4 kolejnych ramek odpowiednio skurczowych (z najniższą wartością IBS) i rozkurczowych (z najwyższą wartością IBS), a następnie dla różnicy tych wartości była wyznaczana wartość amplitudy IBS w cyklu serca, czyli CVIBS (Rycina 5). Wartość CVIBS była wyznaczana i uśredniana dla kilku cykli serca, co w rezultacie dawało wartość końcową. Do analizy wykorzystane zostały obrazy uzyskane w projekcji przymostkowej w osi długiej (Rycina 6). Dla każdego pacjenta w celu uzyskania jak najlepszej jakości obrazów indywidualnie została

dobrana wartość wzmocnień (gain i TGC - time gain compensation) oraz głębokość obrazu. Parametry te były takie same dla tego samego pacjenta podczas badania wstępnego oraz kontrolnego. Każde badanie było zarchiwizowane w formie cyfrowej na dyskach magneto-optycznych. Bramka próbkująca umieszczona była w segmentach środkowych przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory. Powtarzalność i odtwarzalność (zmiennosć tego samego badacza oraz pomiędzy badaczami) analizy CVIBS testowana była przed podjęciem tego projektu i uznana za zadowalającą^{56, 104}.



Rycina 5 . Schematyczne przedstawienie obliczania wartości CVIBS



Rycina 6. Obraz zapisu krzywej CVIBS z segmentów środkowych przegrody m-k i ściany tylnej uzyskanych w osi długiej przymostkowej.

4. Izolacja DNA i badania molekularne

Badania molekularne wykonywano w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki AMG (kierownik prof. dr hab. Janusz Limon). Materiał stanowiła krew obwodowa pobrana do probówki zawierającej etylenodwuaminoczeroctan (EDTA). Izolacji genomowego DNA z

krwi obwodowej dokonano wykorzystując trawienie proteinazą K, a następnie ekstrakcję fenolem/chloroformem i precypitację etanolem. Po rozpuszczeniu w wodzie podwójnie destylowanej rozcieńczano roztwór do stężenia 30ng/μl wg pomiaru spektrofotometrycznego.

4.1. Polimorfizm inercyjno/dylecyjny genu enzymu konwertującego ACE

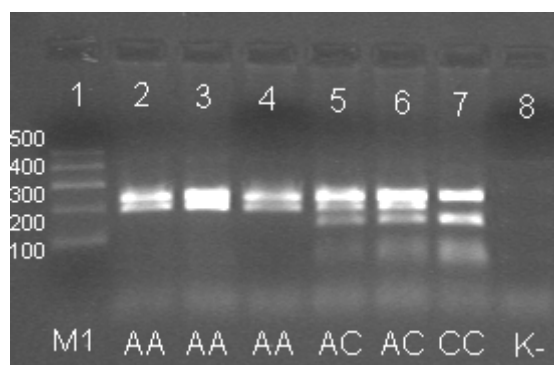
Badanie polimorfizmu *I/D* genu ACE wykonano za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy DNA (*PCR- polymerase chain reaction*) metodą wg Rigat i wsp⁷⁸. W zależności od obecności w amplifikowanym regionie genu fragmentu 287 pz na podstawie obrazu elektroforetycznego uzyskanych produktów PCR, na 2% żelach agarozowych barwionych bromkiem etydyny, identyfikowano w świetle UV allele *I* i *D*. Ze względu na opisywaną preferencję do amplifikacji krótszych fragmentów (allel *D*) i związaną z tym możliwością błędnego określenia heterozygoty *ID* jako homozygoty *DD*, wszystkie wyniki *DD* potwierdzano reakcją PCR z parą starterów specyficzną dla allelu *I*, zgodnie z metodą opisaną przez Linpaintner i wsp¹⁰⁵.

4.2. Polimorfizm *A1166C* genu kodującego receptor AT1

Badanie polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 wykonano z wykorzystaniem techniki RFLP-PCR (*RFLP- restriction fragment length polymorphism*) zgodnie z modyfikacją metody wg Bellwon i wsp.¹⁰⁶

Uzyskany produkt reakcji PCR (440 pz) poddawano trawieniu enzymem restrykcyjnym DdeI (Fermentas Life Sciences), według procedury zalecanej przez producenta. Produkty trawienia nanoszono na żełe agarozowe 2% barwione bromkiem etydyny i poddawano rozdzielowi

elektroforetycznemu. Na podstawie wzoru prążków zidentyfikowano trzy różne genotypy: *AA*, *AC* i *CC* (Rycina 7).



Rycina 7. Przykładowy żel agarozowy, wybarwiony bromkiem etydyny. Zamplifikowane fragmenty genu receptora AT1 trawiono w poszukiwaniu polimorfizmu *A1166C*.

M1-marker wielkości; ścieżki 2-7 – wybrane próbki poddane trawieniu; 8-kontrola negatywna.

5. Metody analizy statystycznej

Rozkład zmiennych ciągłych pod kątem jego zgodności z rozkładem normalnym testowano stosując test Kołmogorowa-Smirnowa. Znamienność statystyczną różnic między średnimi zmiennych zależnych o rozkładzie normalnym oceniano testem *t*-Studenta, a dla zmiennych zależnych o rozkładzie nie zgodnym z normalnym testem kolejności par Wilcoxona. Zmienne niezależne o rozkładzie normalnym testowano za pomocą testu *t*-Studenta, a średnie zmienne o rozkładzie różnym od normalnego testem U Mana Whitneya. W przypadku porównywania więcej niż dwóch średnich posługiwano się testem wariancji

ANOVA/MANOVA z testem post hoc poprawką Bonferoniego lub testem Kruskala-Wallisa. Zmienne kateryczne oceniano za pomocą testu χ^2 Pearsona, a dla tablic dwudzielnych z poprawką Yatesa. Test χ^2 został również użyty do analizy zgodności uzyskanych rozkładów genotypów z równowagą Hardy-Weinberga oraz dla porównania rozkładów genotypów między poszczególnymi podgrupami. Korelację oceniano dla zmiennych o rozkładzie normalnym testem korelacji Pearsona, a dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego testem Spearmana. Dla oceny związku wybranych parametrów ze stopniem wstecznej przebudowy zastosowano metodę wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Wszystkie wyniki podano jako średnie arytmetyczne $\pm$ odchylenie standardowe lub jako proporcje. Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programu STATISTICA for Windows, wersja 5.1 (StatSoft, Stany Zjednoczone). Wartość $p < 0.05$ przyjęto za statystycznie znaczącą.

IV. WYNIKI

1. WYJŚCIOWA CHARAKTERYSTYKA GRUPY PACJENTÓW PRZED OPERACJĄ WYMIANY ZASTAWKI AORTALNEJ

1.1. Ogólna charakterystyka kliniczna

Grupa pacjentów spełniających kryteria włączenia, u których przeprowadzono pełne przewidziane protokołem projektu badanie echokardiograficzne i u których wykonano operację wymiany zastawki aortalnej w okresie ponad roku od planowanej wizyty kontrolnej

stanowiła wyjściowo 73 osoby. Z powyższej grupy wykluczono z włączenia do dalszego badania 15 pacjentów:

- 5 pacjentów nie wyraziło zgody na kontrolne badanie echokardiograficzne
- 3 osoby wykluczono z powodu rytmu stymulatorowego - miały wszczepiony stymulator serca w wyniku powikłań operacji wymiany zastawki aortalnej
- 2 osoby podczas badania kontrolnego miały migotanie przedsionków
- u 1 pacjentki podczas badania kontrolnego stwierdzono masywną niedomykalność okołozastawkową aortalną z niestabilnym pierścieniem sztucznej biologicznej zastawki aortalnej (chora reoperowana w trybie pilnym)
- u 1 pacjenta stwierdzono aktywny proces zapalenia wsierdza z wegetacjami na sztucznej biologicznej zastawce aortalnej z towarzyszącą masywną niedomykalnością tej zastawki (chory reoperowany w trybie przyspieszonym)
- 3 osoby zmarły w okresie obserwacji - dwie z powikłań krwotocznych, u jednej osoby przyczyna zgonu była nieznana

Ostatecznie do projektu włączono 58 osób, co stanowiło 80% grupy wyjściowej. Średni wiek badanych pacjentów wynosił 68 ± 10 lat, mężczyzn było 40 (69%) a kobiet 18 (31%). Średni czas obserwacji wynosił 18 ± 5 miesięcy - nie mniej niż 12 miesięcy nie dłużej niż 24 miesiące od wymiany zastawki aortalnej. Wszczepiono 25 mechanicznych sztucznych protez w pozycję aortalną oraz 32 biologiczne stentowe zastawki i jedną bezstentową - średni rozmiar zastawek 23 ± 2 mm (18 pacjentów, tj. 31% otrzymało zastawki o rozmiarze < 23 mm). Średni czas krążenia pozaustrojowego wyniósł 108 ± 31 minut. U 27 osób tj. 46% okres pooperacyjny był powikłany (nadmierne krwawienia, napady AF czy objawy zespołu małego rzutu). Równoczesną operację pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) przeprowadzono u 17 osób, tj. 29%.

Podczas wizyty kontrolnej 10 pacjentów tj 17% nie zgłaszało poprawy po operacji lub czuło się gorzej niż przed operacją wymiany zastawki aortalnej. W trakcie obserwacji 7 osób tj. 12% chorych było hospitalizowanych z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego lub powikłań doustnego leczenia przeciwkrzepliowego – dwukrotnie przyczyną hospitalizacji było krwawienie z przewodu pokarmowego, dwukrotnie przyczyną był krwimocz, jeden z chorych wymagał pobytu w szpitalu z powodu udaru mózgu, a dwóch pacjentów było hospitalizowanych z powodu objawów miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych. Charakterystyka kliniczna badanej grupy zawarta została w Tabeli 2.

Wiek (lata)	68±10
Kobiety n (%)	18 (31%)
Mężczyźni n (%)	40 (69%)
Masa ciała (kg)	75±1
Wzrost (cm)	167±9
BMI (kg/m²)	26,6±2,9

BSA (m²)	1,8±0,2
HR (u/min)	73±12
SBP (mmHg)	130±14
DBP (mmHg)	76±11
Mean BP (mmHg)	94±12
NYHA n (%)	
I	4 (7%)
II	31(53%)
III-IV	23(40%)
Nadciśnienie tętnicze n (%)	27 (46%)
Choroba wieńcowa n (%)	24 (41%)
CCS n (%)	
I	29 (50%)
II	27 (46,5%)
III-IV	2(3,5%)
Cukrzyca n (%)	7 (12%)
Nadciśnienie tętnicze + choroba wieńcowa	14 (24%)

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Wybrane parametry echokardiograficzne struktury lewej komory oraz istotności stenozy aortalnej pacjentów stanowiących badaną grupę umieszczone są w Tabeli 3.

IVSd (mm)	14±3
LVIDd (mm)	47±9
PWTd (mm)	13±2
LVISd (mm)	31±2
RWT	0,6±0,17
LVM (g)	262±88
LVMl (g/m²)	143±45
LVM/Heigh^{2,7}	65±20
LVEF (%)	72±13

FS (%)	36±9
V_{Ao} max (cm/s)	460±83
PG max (mmHg)	87±13
PG mean (mmHg)	56±22
AVA (cm²)	0,8±0,3
AVA index (cm²/m²)	0,4±0,15
Ratio VTI_{lvot} /VTI_{Ao}	0,24±0,1

Tabela 3. Wybrane parametry echokardiograficzne struktury lewej komory oraz istotności stenozy aortalnej.

1.2. Analiza wybranych wyjściowych parametrów echokardiograficznych oraz wartości zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) w zależności od płci

Średnia wartość amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) wyjściowo wynosiła dla przegrody międzykomorowej $5,4 \pm 1,6$ dB, a dla ściany tylnej $6,1 \pm 2,0$ dB. Średnia wartość CVIBS dla mięśnia lewej komory u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej przed zabiegiem wymiany tej zastawki wynosiło $5,8 \pm 1,7$ dB.

Parametry kliniczne oraz echokardiograficzne zostały porównane pomiędzy kobietami a mężczyznami. W badanej grupie kobiety były istotnie starsze od mężczyzn. Nie było istotnych statystycznie różnic w zależności od płci w zakresie ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca czy BMI (Tabela 4). Nie było istotnych różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami w zakresie wymiarów jam serca (Tabela 5) oraz parametrów funkcji skurczowej (Tabela 6) czy masy lewej komory (Tabela 7). Jedynie statystycznie istotnie mężczyźni mieli większy wymiar części wstępującej aorty. Pole powierzchni zastawki aortalnej, indeks pola powierzchni zastawki aortalnej oraz wskaźnik VTI_{IVOT}/VTI_{AO} nie różniły się istotnie w zależności od płci. Prędkości i gradienty przez stenotyczną zastawkę aortalną były podobne zarówno dla kobiet jak i dla mężczyzn (Tabela 8). Nie było również istotnych różnic w zakresie parametrów rozkurczu mięśnia lewej komory (Tabela 9). Wartość amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (CVIBS) nie różniła się statystycznie pomiędzy kobietami a mężczyznami (Tabela 10).

	Kobiety	Mężczyźni	p
Wiek (lata)	72 ± 6	65 ± 11	$<0,05$
Waga (kg)	68 ± 11	78 ± 7	$<0,001$

BMI (kg/m²)	27±3,3	26,4±2,8	NS
BSA (m²)	1,7±0,2	1,9±0,1	<0,001
HR (u/min)	75±11	72±12	NS
SBP (mmHg)	129±16	130±19	NS
DBP (mmHg)	76±8	76±12	NS
Mean BP (mmHg)	94±9	94±13	NS

Tabela 4. Dane kliniczne w zależności od płci.

	Kobiety	Mężczyźni	p
IVSDd (mm)	14±2	14±3	NS
LVDd (mm)	44±9	48±8	NS
PWDd (mm)	13±2	13±2	NS
LVSs (mm)	30±11	31±10	NS
LA (mm)	39±6	41±6	NS
Ao (mm)	37±6	41±6	<0,05

Tabela 5. Wybrane wymiary echokardiograficzne w zależności od płci.

Dodatkowe parametry	Kobiety	Mężczyźni	p
EF (%)	71±14	72±12	NS
FS (%)	35±11	36±9	NS
mwFS (%)	11,6±2,8	12,4±3,2	NS
cESS (kdynes/cm²)	93±47	102±55	NS

Tabela 6. Wybrane echokardiograficzne parametry funkcji skurczowej mięśnia lewej komory.

	Kobiety	Mężczyźni	p
RWT	0,63±0,21	0,57±0,15	NS
LVM (g)	233±69	275±94	NS
LVMi (g/m²)	139±40	145±47	NS
LVM/Height ^{2,7}	68±19	64±21	NS

Tabela 7. Wybrane parametry dotyczące przebudowy i przerostu mięśnia lewej komory w zależności od płci.

	Kobiety	Mężczyźni	p
V_{Ao} max (cm/s)	480±83	450±84	NS
VTI Ao (cm)	109±32	100±25	NS
VTI lvot (cm)	26±7	22±6	NS
RatioVTI_{lvot}/VTI_{Ao}	0,26±0,11	0,23±0,06	NS
AVA (cm²)	0,7±0,3	0,8±0,2	NS
AVA/BSA (cm²/m²)	0,42±0,17	0,42±0,10	NS
PG max (mmHg)	93±33	84±30	NS
PG mean (mmHg)	61±25	53±20	NS

Tabela 8. Echokardiograficzne parametry istotności stenozы zastawki aortalnej.

	Kobiety	Mężczyźni	p
IVRT (ms)	100±20	97±21	NS
E (cm/s)	79±21	76±24	NS
A (cm/s)	105±22	77±28	<0,05
E/A	0,8±0,5	1,3±1,1	NS
DT (ms)	279±111	237±85	NS
A time (ms)	149±22	129±28	NS
S (cm/s)	55±12	52±17	NS
D (cm/s)	42±22	40±13	NS
S/D	1,6±0,6	1,5±0,6	NS
Ar (cm/s)	27±4	29±7	NS
Em (cm/s)	7,9±2,4	7,2±2,4	NS
E/Em	11,0±4,9	11,9±6,6	NS

Tabela 9. Echokardiograficzne parametry rozkurczu w zależności od płci.

	Kobiety	Mężczyźni	p
CVIBS SEPT (dB)	5,3±1,6	5,5±1,7	NS
CVIBS POST (dB)	5,9±2,2	6,2±1,8	NS

CVIBS mean (dB)	5,6±1,8	5,8±1,7	NS
------------------------	---------	---------	----

Tabela 10. Wartość amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) w zależności od płci.

1.3. Analiza rodzajów przebudowy mięśnia lewej komory

- u 43 pacjentów, tj 74% wartość LVMI była powyżej normy, czyli występował przerost mięśnia lewej komory serca

Nie wykazano korelacji pomiędzy istotnością stenozы zastawki aortalnej wyrażonej jako prędkość maksymalna przez zastawkę aortalną $V_{AO} \text{ max}$, pole powierzchni AVA czy VTI_{IVOT}/VTI_{AO} z zaawansowaniem przerostu mięśnia lewej komory (LVM i LVMI).

Wykazano jedynie dodatnią istotną statystycznie korelację gradientów ciśnień przez zastawkę zarówno maksymalnego jak i średniego (PG max i mean) z grubością przegrody międzykomorowej i ściany tylnej (dla IVS $r=0,32$ $p<0,05$; $r=0,34$ $p<0,05$ odpowiednio PG max i mean, a dla PW $r=0,36$ $p<0,05$; $r=0,34$ $p<0,05$ odpowiednio PG max i mean).

Dodatkowo wykazano dodatnią korelację pomiędzy cEES a LVM i LVMI ($r=0,33$ $p<0,05$ oraz $r=0,35$ $p<0,05$ odpowiednio dla LVM i LVMI)

- Rozkład typów przebudowy w całej badanej grupie wyjściowo był następujący:

Prawidłowa geometria lewej komory (NG) - 3 pacjentów (5,2%); koncentryczna przebudowa (CR) 20 pacjentów (34,5%); koncentryczny przerost (CH) 28 pacjentów (48,3%); ekscentryczny przerost (EH) 7 pacjentów (12,1%) (Rycina 8).

Rycina 8. Rozkład różnych typów przebudowy lewej komory serca w grupie badanej

- Różnica w rozkładzie różnych rodzajów przebudowy lewej komory w grupie wyjściowej zależnie od płci (Rycina 9):

Rycina 9. Rozkład różnych typów przebudowy lewej komory w zależności od płci.

Różnice rozkładu różnych typów przerostu w zależności od płci w teście χ^2 Pearsona nie były statystycznie istotne: ($\chi^2 = 5,0$; p NS).

1.4. Analiza zaburzeń funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca

- Rozkład typów zaburzeń funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory w całej badanej grupie wyjściowo był następujący:

Prawidłowa funkcja rozkurczowa (ND) - 13 pacjentów (22,4%), łagodna oraz łagodna/umiarkowana dysfunkcja rozkurczowa (DR) - 34 chorych (59%), umiarkowana dysfunkcja rozkurczowa (PF) - 6 chorych (10,2%), a z zawansowanym istotnym zaburzeniem funkcji rozkurczowej (RF) - 5 pacjentów (8,4%) (Rycina 10).

Rycina 10. Rozkład różnych typów zaburzeń rozkurczu lewej komory w grupie badanej.

- Ocena różnic w rozkładzie różnych rodzajów zaburzeń rozkurczu w grupie wyjściowej zależnie od płci (Rycina 11):

Rycina 11. Rozkład różnych typów zaburzeń rozkurczu lewej komory w zależności od płci.

Różnice rozkładu różnych typów rozkurczu w zależności od płci w teście χ^2 Pearsona były istotne statystycznie – bardziej zaawansowane formy zaburzeń rozkurczu (typu pseudonormalnego i restrykcyjnego) mięśnia lewej komory częściej występowały u kobiet. ($\chi^2 = 8,3$; $p < 0,05$).

Częstość rozkładu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy nie różniła się istotnie statystycznie w zależności od płci. Nie było również istotnych statystycznie różnic w rozkładzie różnych typów przerostu u pacjentów w zależności od współistnienia lub nie choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy. Różnice rozkładu różnych

typów rozkurczu nie były również istotne statystycznie u pacjentów z lub bez choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy.

1.5. Analiza wyjściowych wartości amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (CVIBS)

- Wartość amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (CVIBS) była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów z ekscentrycznym przerostem (EH) niż u pacjentów z innymi typami przebudowy mięśnia lewej komory ($p < 0,05$) (Rycina 12).
- Wartość amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (CVIBS) nie różniła się istotnie statystycznie u pacjentów z różnym zaawansowaniem dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory oraz z prawidłową funkcją rozkurczową (Rycina 13).

* $p < 0,05$

* *

	NG	CR	CH	EH	EH vs. CR, CH
CVIBS SEPT	6,2±1,8	5,9±1,7	5,4±1,7	3,9±1,8	p<0,05
CVIBS POST	6,6±1,6	6,8±2,0	6,1±2,0	3,9±2,0	p<0,05
CVIBS mean	6,4±1,6	6,3±1,7	5,7±1,7	3,9±1,8	p<0,05

Rycina 12. Rozkład wartości CVIBS w różnych typach przebudowy lewej komory

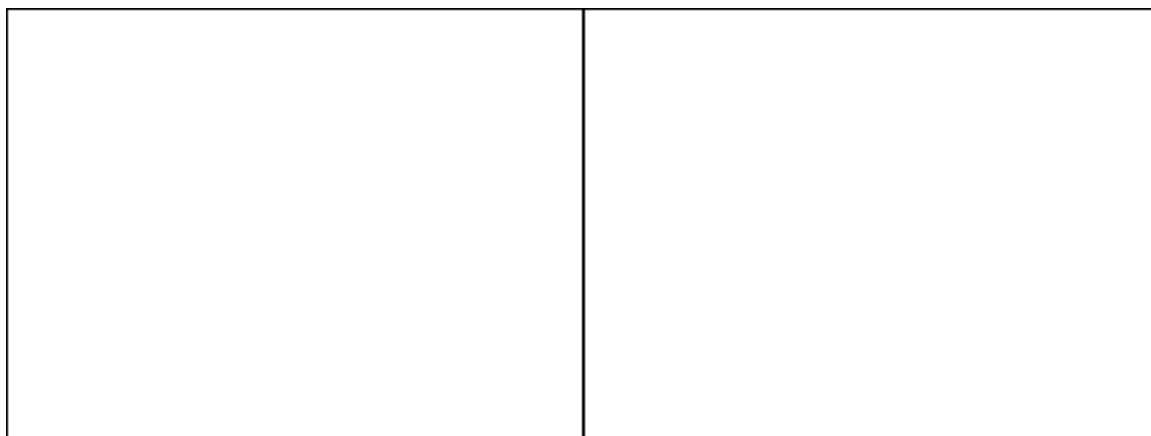
	ND	DR	PF	RF	RF vs. PF, DR, ND
CVIBS SEPT	5,5±1,7	5,6±1,6	4,8±1,9	4,5±1,8	NS
CVIBS POST	6,3±2,0	6,5±2,0	4,7±2,1	4,6±2,0	NS
CVIBS mean	5,9±1,7	6,0±1,7	4,75±1,9	4,55±1,8	NS

Rycina 13. Rozkład wartości CVIBS w różnych typach zaburzeń rozkurczu lewej komory

1.6. Analiza korelacji wartości amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) z parametrami echokardiograficznymi funkcji lewej komory oraz zaawansowania stenozы aortalnej

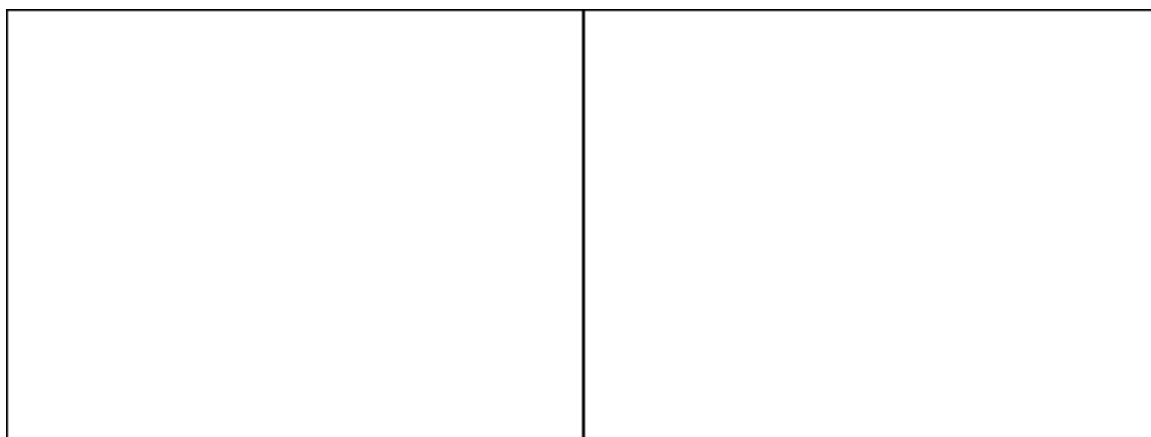
Wykazano następujące korelacje:

- dodatnią korelację wartości CVIBS zarówno dla przegrody m-k (CVIBS SEPT) jak i ściany tylnej (CVIBS POST) z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF (odpowiednio $r=0,32$; $p<0,05$ i $r = 0,35$; $p<0,05$) (Rycina 14)

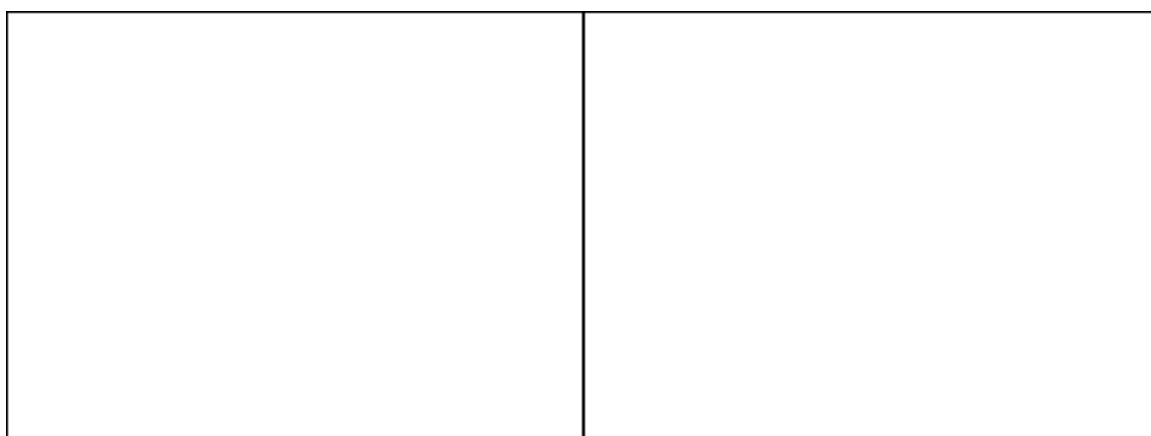


Rycina 14. Korelacja CVIBS dla przegrody m-k (A) i dla ściany tylnej (B) z frakcją wyrzutową lewej komory

- ujemne korelacje CVIBS zarówno dla przegrody m-k jak i ściany tylnej z LVM (odpowiednio $r=-0,31$; $p<0,05$ i $r=-0,24$; $p<0,05$) oraz z LVMI (odpowiednio $r=-0,34$; $p<0,05$ i $r=-0,27$; $p<0,05$) (Rycina 15 i 16).



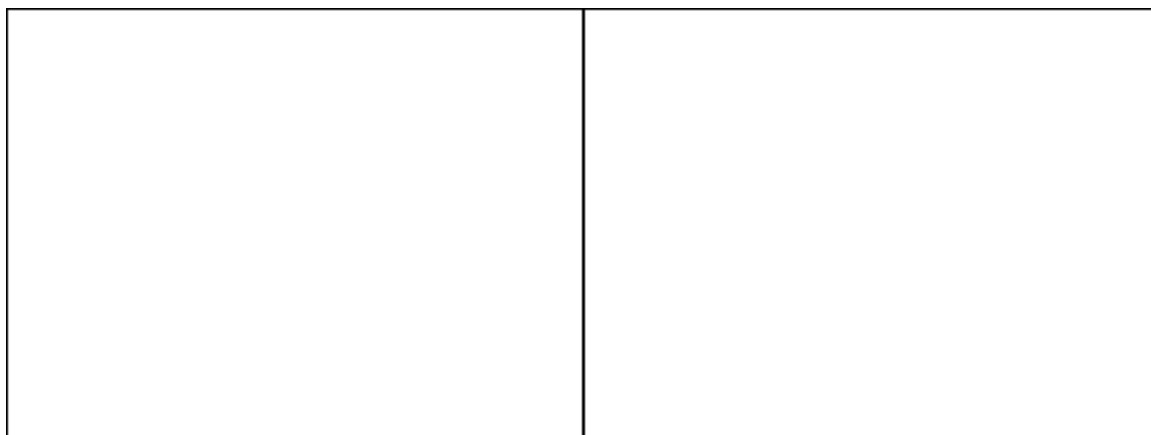
Rycina 15. Korelacja CVIBS dla przegrody m-k (A) i dla ściany tylnej (B) z masą mięśnia lewej komory



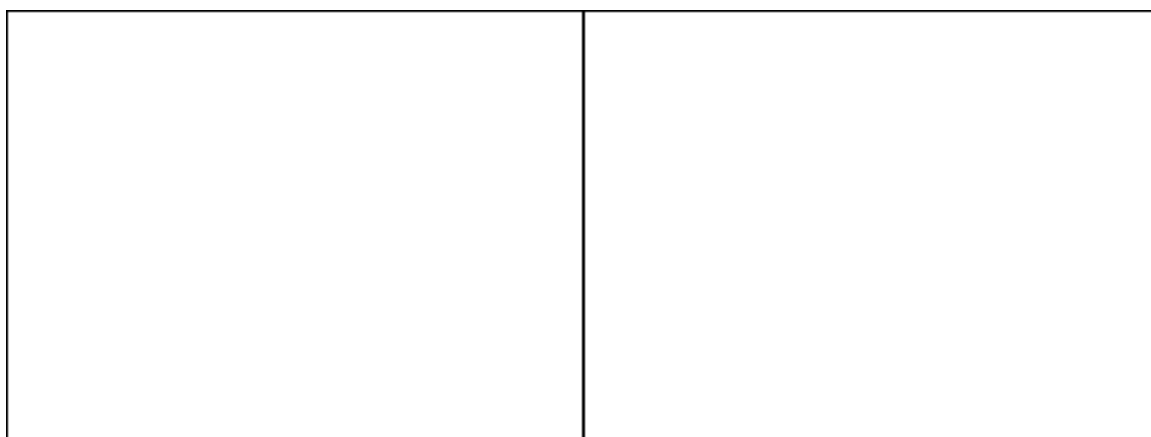
Rycina 16. Korelacja CVIBS dla przegrody m-k (A) i dla ściany tylnej (B) z indeksem masy lewej komory

- dodatnią korelację CVIBS zarówno dla przegrody m-k jak i ściany tylnej z maksymalną prędkością wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia (Em) (odpowiednio $r=0,5$; $p<0,05$ i $r=0,42$; $p<0,05$) oraz ujemną korelację ze stosunkiem wczesnej fali napelniania mitralnego do

wczesnej fali ruchu pierścienia mitralnego (E/Em) (odpowiednio $r=-0,39$; $p<0,05$ i $r=-0,44$; $p<0,05$) (Rycina 17 i 18).

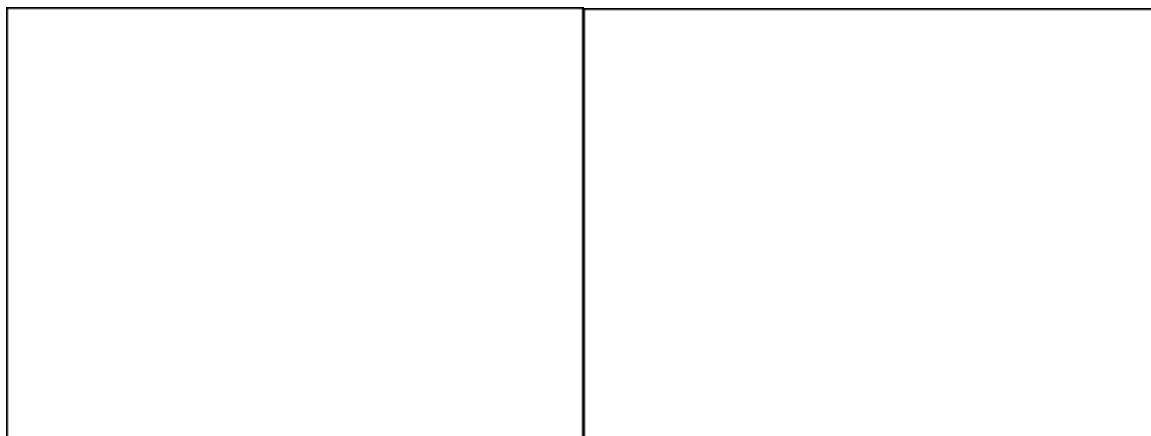


Rycina 17. Korelacja CVIBS dla przegrody m-k (A) i dla ściany tylnej (B) z maksymalną prędkością wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia (Em)



Rycina 18. Korelacja CVIBS dla przegrody m-k (A) i dla ściany tylnej (B) ze stosunkiem wczesnej fali napelniania mitralnego do wczesnej fali ruchu pierścienia mitralnego

- obserwowano również ujemną korelację CVIBS zarówno dla przegrody m-k jak i ściany tylnej z okrężnym napięciem końcowoskurczowym mięśnia lewej komory (cESS) (odpowiednio $r=-0,36$; $p<0,05$ i $r=-0,39$; $p<0,05$) (Rycina 19)



Rycina 19. Korelacja CVIBS dla przegrody m-k (A) dla ściany tylnej (B) z okrężnym napięciem końcowoskurczowym mięśnia lewej komory

Nie wykazano korelacji wartości amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) z innymi niż Em parametrami rozkurczu (napływu mitralnego i z żył płucnych) jak również z echokardiograficznymi parametrami opisującymi zaawansowanie stenozы aortalnej (VTI_{Ao} , VTI_{lvot} , AVA, Ratio VTI_{lvot}/VT_{Ao} , PG maks. i śr.).

1.7. Zależności rodzaju i wielkości wszczepianych zastawek od wieku i płci

Rozmiary implantowane zastawek biologicznych i mechanicznych różniły się istotnie statystycznie - średni rozmiar biologicznych zastawek to $22\pm 1,3$ mm a mechanicznych $23\pm 1,8$ mm ($p<0,05$).

Biologiczną zastawkę implantowano istotnie statystycznie starszym pacjentom – średnia wieku chorych, którym wszczepiono zastawkę biologiczną to 75 ± 5 lat, a średnia wieku chorych z mechaniczną protezą zastawki aortalnej to 58 ± 8 lat ($p < 0,001$).

Różnica rozkładu biologicznych i mechanicznych typów zastawek była istotna statystycznie w zależności od płci – więcej biologicznych zastawek wszczepiono u kobiet (χ^2 Pearsona z poprawką Yatesa 7,4 ; $p < 0,05$) (Tabela 11)

Płeć		Biologiczna	Mechaniczna
Kobiety	n (%)	15 (83%)	3 (17%)
Mężczyźni	n (%)	18 (45%)	22 (55%)

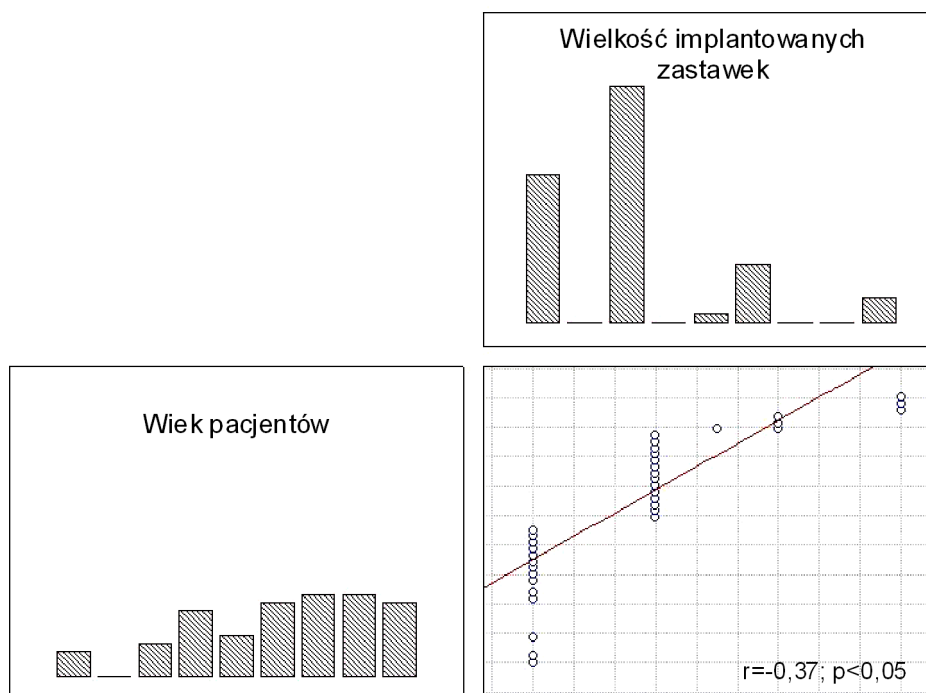
Tabela 11. Rozkład biologicznych i mechanicznych zastawek w zależności od płci

Nie było różnic w wielkości implantowanych zastawek w zależności od płci oraz różnic w rozkładzie zastawek $< 23\text{mm}$ lub $> 23\text{ mm}$ w zależności od płci (χ^2 Pearsona z poprawką Yatesa 2,2; p NS) (Tabela 12)

Płeć		$> 23\text{mm}$	$< 23\text{mm}$
Kobiety	n (%)	12 (66%)	6 (34%)
Mężczyźni	n (%)	28 (70%)	12 (30%)

Tabela 12. Rozkład wielkości implantowanych zastawek w zależności od płci

Starsi pacjenci otrzymywali mniejsze rozmiary zastawek – korelacja porządku rang Spearmana $r = -0,37$; $p < 0,05$ ($r = -0,30$ dla kobiet; $r = -0,58$ dla mężczyzn) (Rycina 20).



Rycina 20. Korelacja porządku rang Spearmana dla rozmiaru implantowanej zastawki i wieku pacjentów

2. PORÓWNANIE DANYCH KLINICZNYCH I ECHOKARDIOGRAFICZNYCH PRZED I PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ DLA CAŁEJ BADANEJ GRUPY I W PODGRUPACH ZALEŻNYCH OD PŁCI I RODZAJU WSZCZEPIONEJ ZASTAWKI

2.1. Dane kliniczne

2.1.1. Porównanie wybranych danych klinicznych przed i po AVR

W badanej grupie pacjentów po wymianie zastawki aortalnej obserwowano statystycznie istotny wzrost ciśnienia tętniczego oraz wagi ciała (Tabela 13). Po podziale na płeć znamienność statystyczna utrzymywała się jedynie w zakresie SBP oraz mean BP u

kobiet (Tabela 14). Po podziale w zależności od rodzaju wszczepionej zastawki znaczącość statystyczna utrzymywała się jedynie w zakresie SBP u pacjentów z implantowanymi mechanicznymi zastawkami. (Tabela 15). Porównano również wartości powstałe z różnic przed i po AVR (delty).

Dane kliniczne	Przed AVR	Po AVR	p
HR (u/min)	73±12	71±10	NS
SBP (mmHg)	130±14	141±18	<0,05
DBP (mmHg)	76±11	80±12	<0,05
Mean BP (mmHg)	94±12	101±13	<0,05
Waga (kg)	75±11	78±11	<0,001
BMI (kg/m ²)	26,6±2,9	27,9±3,3	<0,001
BSA (m ²)	1,8±0,2	1,9±0,2	<0,001

Tabela 13. Wybrane dane kliniczne przed i po operacji wymiany zastawki.

	Kobiety			Mężczyźni		
Dane kliniczne	Przed AVR	Po AVR	P	Przed AVR	Po AVR	p
HR (u/min)	75±11	72±11	NS	72±12	70±10	NS
SBP (mmHg)	129±16	149±15	<0,05	130±19	137±19	NS
DBP (mmHg)	76±8	83±14	NS	76±12	79±11	NS
mean BP (mmHg)	94±9	105±12	<0,05	94±13	98±12	NS
Masa ciała (kg)	68±11	72±10	<0,05	78±7	81±11	<0,001
BMI (kg/m ²)	27±3,3	28,7±3,2	<0,05	26,4±2,8	27,6±3,2	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 14. Wybrane dane kliniczne przed i po operacji wymiany zastawki w zależności od płci

Dane kliniczne	Biologiczna			Mechaniczna		
	Przed AVR	Po AVR	P	Przed AVR	Po AVR	p
HR (u/min)	73±12	72±11	NS	72±12	70±10	NS
SBP (mmHg)	131±19	141±18	NS	130±17,1	140±19	<0,05
DBP (mmHg)	76±10	81±13	NS	76±11	80±12	NS
mean BP (mmHg)	95±12	101±13	NS	94±12	100±12	<0,05
Masa ciała (kg)	74±11	78±13	<0,001	75±11	78±10	<0,001
BMI (kg/m ²)	25±2	27±3	<0,001	27,5±2,9	28,8±3,1	<0,05

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

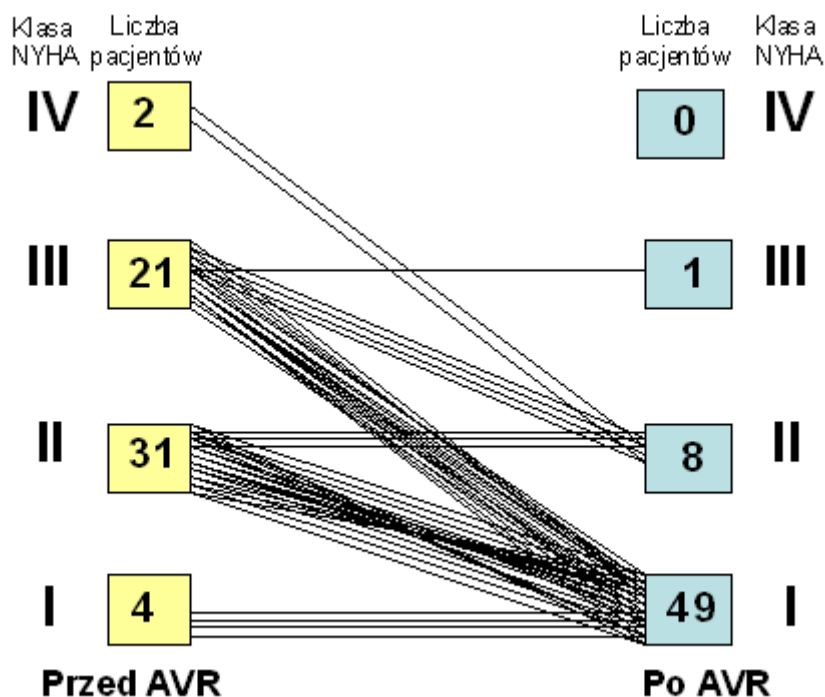
Tabela 15. Wybrane dane kliniczne przed i po operacji wymiany zastawki w zależności od rodzaju implantowanej protezy

Obserwowano wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego średnio o 10%, a średniego o 9% po operacji wymiany zastawki aortalnej. U 38 pacjentów tj 65% obserwowano wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do ciśnienia sprzed AVR. U 25 pacjentów, tj 43% chorych przed AVR skurczowe ciśnienie tętnicze było powyżej 130 mmHg. Aż u 41 chorych tj 71% pacjentów skurczowe ciśnienie tętnicze po operacji AVR było powyżej 130 mmHg.

U chorych, u których po operacji AVR doszło do wzrostu SBP w porównaniu do pomiarów sprzed AVR redukcja LVM i LVMI była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do podgrupy chorych bez wzrostu SBP (redukcja LVM odpowiednio o 49±56g vs 92±89 g; p<0,05; redukcja LVMI odpowiednio o 30±32 g/m² vs 50±45 g/m²; p<0,05). Wartość CVIBS nie różniła się przed i po AVR w obu podgrupach w zależności od wzrostu lub nie skurczowego ciśnienia tętniczego po AVR.

2.1.2 Zmiana klasy funkcjonalnej NYHA w wyniku operacji wymiany zwężonej zastawki aortalnej

Tylko 4 pacjentów spośród chorych mających objawy kliniczne przed AVR pozostało po operacji AVR w tej samej klasie funkcjonalnej NYHA. Oznacza to, że u znacznej większości pacjentów poddanych AVR doszło do poprawy klasy funkcjonalnej NYHA (Rycina 21).



Rycina 21. Zmiana klasy funkcjonalnej NYHA przed i po zabiegu AVR

2.2. Parametry echokardiograficzne – wymiary lewej komory, lewego przedsionka i aorty

Po wymianie zastawki aortalnej obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie grubości ścian oraz wymiarów jamy lewej komory (Tabela 16). Po podziale badanej grupy w zależności od płci i rodzaju wszczepionej zastawki znamienne istotne zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory występowało jedynie u mężczyzn i u pacjentów z biologiczną protezą (Tabela 17 i 18). Dodatkowo istotnie statystycznie szersza była po AVR aorta wstępująca u kobiet oraz w podgrupie chorych z implantowaną mechaniczną protezą.

Wymiary	Przed AVR	Po AVR	p
IVSd (mm)	14±3	13±2	<0,001

LVDd (mm)	47±9	44±6	<0,001
PWd (mm)	13±2	12±2	<0,001
LVDs (mm)	31±10	27±6	<0,001
LA (mm)	40±6	41±5	NS
Asc Ao (mm)	39±6	40±5	NS

Tabela 16. Wybrane parametry echokardiograficzne przed i po operacji wymiany zastawki w zależności od rodzaju implantowanej protezy

	Kobiety			Mężczyźni		
Wymiary Echo	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
IVSd (mm)	14±2	12±2	<0,001	14±3	12±2	<0,001
LVDd (mm)	44±9	42±5	NS	48±8	45±6	<0,05
PWd (mm)	13±2	12±2	<0,001	13±2	12±2	<0,001
LVDs (mm)	30±11	25±5	<0,05	31±10	27±7	<0,001
LA (mm)	49±6	40±5	NS	41±6	42±6	NS
Asc Ao (mm)	37±6	39±6	<0,05	41±6	41±5	NS

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 17. Wybrane parametry echokardiograficzne przed i po operacji wymiany zastawki w zależności od płci

	Biologiczna			Mechaniczna		
Wymiary Echo	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
IVSd (mm)	14±1,9	12±1,4	<0,001	15±3	13±2	<0,05
LVDd (mm)	48±7,5	46±5,6	<0,05	46±10	43±7	NS
PWd (mm)	13±1,5	11±1,2	<0,001	14±3	12±2	<0,001
LVDs (mm)	32±8,9	28±6,7	<0,001	30±11	26±6	<0,05
LA (mm)	39±5,5	40±5,5	NS	41±7	42±5	NS
Asc Ao (mm)	42±6	42±6	NS	37,5±5	39±4	<0,05

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 18. Wybrane parametry echokardiograficzne przed i po operacji wymiany zastawki w zależności od rodzaju implantowanej protezy.

2.3. Masa mięśnia lewej komory

Po operacji wymiany zastawki aortalnej obserwowano zmienną statystycznie redukcję masy lewej komory jak i indeksu masy lewej komory (Tabela 19). Redukcja ta była obserwowana również w podgrupach pacjentów w zależności od płci i rodzaju wszczepionej protezy (Tabela 20 i 21).

	Przed AVR	Po AVR	p
RWT	0,59±0,17	0,55±0,14	NS
LVM (g)	262±88	198±58	<0,001
LVMi (g/m²)	143±45	106±29	<0,001
LVM/Height 2,7	65±20	49±14	<0,001

Tabela 19. Wartości parametrów opisujących masę lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej.

	Kobiety			Mężczyźni		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
RWT	0,63±0,21	0,6±0,15	NS	0,57±0,15	0,5±0,13	NS
LVM (g)	233±69	181±43	<0,05	275±94	206±63	<0,001
LVMi (g/m²)	139±40	105±26	<0,001	145±47	106±31	<0,001
LVM/Height 2,7	68±19	53±14	<0,001	64±21	48±14	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 20. Wartości parametrów opisujących masę lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od płci

	Biologiczna			Mechaniczna		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
RWT	0,55±0,11	0,50±0,07	NS	0,62±0,20	0,59±0,17	NS
LVM (g)	257±65	190±51	<0,001	266±103	204±63	<0,001
LVMi (g/m²)	140±39	100±23	<0,001	146±49	110±32	<0,001
LVM/Height 2,7	61±17	45±10	<0,001	68±22	53±16	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 21. Wartości parametrów opisujących masę lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od rodzaju wszczepionej zastawki.

2.4. Funkcja skurczowa lewej komory

2.4.1. Parametry opisujące funkcję skurczową lewej komory przed i po AVR

Po operacji wymiany zastawki aortalnej w zakresie parametrów opisujących funkcję skurczową mięśnia lewej komory obserwowano istotną statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory (EF) oraz istotną statystycznie poprawę zarówno tradycyjnej frakcji skracania (FS) jak i frakcji skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (mwFS) (Tabela 21). Po podziale ze względu na płeć wzrost średnich wartości EF i FS w wyniku AVR nie był istotny statystycznie u kobiet. (Tabela 22). Nie obserwowano istotnej statystycznie zmiany okrężnego napięcia końcowoskurczowego mięśnia lewej komory (cESS) w wyniku AVR (Tabela 23).

	Przed AVR	Po AVR	P
LVEF (%)	72±13	77±9	<0,05
FS (%)	36±9	40±8	<0,05
mwFS (%)	12,2±3,1	14,1±3,1	<0,001
cESS(kdynes/cm2)	99,7±52,6	93,4±33,1	NS

Tabela 21. Wybrane parametry opisujące funkcję skurczową lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej

	Kobiety			Mężczyźni		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
LVEF (%)	71±14	77±7	NS	72±12	77±10	<0,05
FS (%)	35±11	39±6	NS	36±9	40±9	<0,05
mwFS (%)	11,6±2,8	13,5±2,9	<0,05	12,4±3,2	14,7±3,1	<0,05
cESS(kdynes/cm2)	93±47	96±29	NS	102±55	92±35	NS

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 22. Wybrane parametry opisujące funkcję skurczową lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od płci

	Biologiczna			Mechaniczna		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
LVEF (%)	72±12	76±10	<0,05	72±13	77±9	<0,05
FS (%)	35±8,2	39±8,2	<0,05	36±10	40±8	<0,05
mwFS (%)	12,7±3,2	15,3±2,6	<0,05	11,8±3,0	13,7±3,3	<0,05
cESS(kdynes/cm2)	100±46	102±37	NS	99±58	87±28	NS

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 23. Wybrane parametry opisujące funkcję skurczową lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od rodzaju implantowanej zastawki

2.4.2. Porównanie pacjentów z prawidłową i uszkodzoną funkcją skurczową lewej komory

Tylko u 6 pacjentów, tj 10 % całej badanej grupy, LVEF przed AVR była poniżej 50%. Pacjenci z wyjściową LVEF < 50% mieli przed zabiegiem operacyjnym znamienne statystycznie mniejszą średnią grubość przegrody m-k i nie znamienne statystycznie mniejszą średnią grubość ściany tylnej. W tej grupie pacjentów rysowała się również tendencja do większej masy lewej komory (LVM i LVMI).

Również w tej podgrupie chorych wymiary jamy lewej komory były wyraźnie większe. Dodatkowo pacjenci z wyjściową LVEF < 50% mieli przed zabiegiem operacyjnym znamienne statystycznie niższe gradienty przez stenotyczną zastawkę aortalną, niższą wartość CVIBS dla przegrody m-k oraz dla ściany tylnej oraz wyższe cESS niż chorzy z wyjściową LVEF ≥ 50%. Dodatkowo, w grupie pacjentów z upośledzoną wyjściową funkcją skurczową lewej komory znamienne statystycznie niższa była prędkość Em oraz wyższy był stosunek E/Em (Tabela 24).

	Pacjenci z EF ≥ 50%	Pacjenci z EF < 50%	p
IVSd (mm)	14,6±2,8	11,7±2,2	< 0,05
PWd (mm)	13,5±2,3	11,8±2,0	NS
LVDd	45±7	61±11	<0,001
LVDs	28±6	50±11	<0,001
LVM (g)	256±85	318±108	NS
LVMI (g/m²)	140±43	168±53	NS
PG max (mmHg)	90±31	61±23	< 0,05
PG mean (mmHg)	58 ±22	38 ±14	<0,05
CVIBS SEPT (dB)	5,6±1,5	3,4±1,3	<0,001
CVIBS POST (dB)	6,4±1,8	3,4 ±1,3	<0,001
CVIBS mean (dB)	6,0 ±1,5	3,4±1,2	<0,001
Em (cm/s)	7,7±2,3	5,4±1,8	<0,05
E/Em	11,1±5,8	16,6±7,4	<0,05
cESS	85±27	227±51	<0,001

Tabela 24. Wybrane wartości echokardiograficzne u chorych z wyjściowo upośledzoną i prawidłową funkcją skurczową lewej komory

U chorych z wyjściowym upośledzeniem funkcji skurczowej poniżej 50% przed AVR dochodziło do większej poprawy w wyniku AVR niż u chorych z zachowaną wyjściowo funkcją skurczową (odpowiednio wzrost LVEF o 18% vs. 3,7%; $p<0,05$) ale mimo to osiągnięta po AVR frakcja wyrzutowa lewej komory pozostawała nadal niższa niż u chorych z wyjściowo dobrą frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF po AVR odpowiednio: $61\pm 14\%$ vs $79\pm 6,8\%$; $p<0,001$).

Wartości CVIBS oraz prędkość Em i stosunek E/Em po AVR wyrównały się i nie różniły się istotnie w obu podgrupach.

2.5. Parametry rozkurczowe mięśnia lewej komory

Po operacji zastawki aortalnej w zakresie echokardiograficznych parametrów funkcji rozkurczowej LK zaobserwowano warty podkreślenia istotny statystycznie wzrost prędkości fali wczesnej ruchu pierścienia mitralnego (Em) oraz istotną statystycznie redukcję stosunku fali wczesnej napełniania mitralnego (E) do wczesnej fali ruchu pierścienia mitralnego (E/Em) (Tabela 25).

	Przed AVR	Po AVR	p
IVRT (ms)	98±20	101±12	NS
E (cm/s)	77±23	85±24	<0,05
A (cm/s)	86±34	89±27	NS
E/A	1,2±1,0	1,1±0,6	NS
DT (ms)	250±95	254±78	NS
A time (ms)	136±28	146±24	<0,05
S (cm/s)	53±16	62±15	<0,001
D (cm/s)	41±16	45±12	NS
S/D	1,5±0,6	1,5±0,5	NS
Ar (cm/s)	29±6	28±6	NS
Em (cm/s)	7,4±2,4	9,6±2,0	<0,05
E/Em	11,6±6,1	9,3±3,5	<0,001

Tabela 25. Parametry echokardiograficzne funkcji rozkurczowej lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej

	Kobiety			Mężczyźni		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
IVRT (ms)	100±20	100±14	NS	97±21	101±12	NS

E (cm/s)	79±21	96±27	NS	76±24	82±22	NS
A (cm/s)	105±22	101±25	NS	77±28	84±26	NS
E/A	0,8±0,5	1,0±0,3	NS	1,3±1,1	1,1±0,6	NS
DT (ms)	279±111	265±82	NS	237±85	250±77	NS
A time (ms)	149±22	139±17	NS	129±28	147±26	<0,05
S (cm/s)	55±12	68±12	<0,05	52±17	59±15	<0,001
D (cm/s)	42±22	52±15	NS	40±13	43±11	NS
S/D	1,6±0,6	1,4±0,5	NS	1,5±0,6	1,5±0,5	NS
Ar (cm/s)	27±4	26±6	NS	29±7	29±5	NS
Em (cm/s)	7,9±2,4	8,7±1,9	NS	7,2±2,4	9,9±2,3	<0,001
E/Em	11,0±4,9	11,4±2,4	NS	11,9±6,6	8,2±2,8	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 26. Parametry echokardiograficzne funkcji rozkurczowej lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od płci

	Biologiczna			Mechaniczna		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
IVRT (ms)	95±19	96±10	NS	100 ±22	104±13	NS
E (cm/s)	77±22	82±18	NS	78±24	88±28	NS
A (cm/s)	75±30	79±23	NS	95±34	96±27	NS
E/A	1,3±0,8	1,1±0,4	NS	1,1±1,1	1,0±0,6	NS
DT (ms)	235±85	229±66	NS	262±102	272±82	NS
A time (ms)	128±24	140±25	NS	141±29	150±23	NS
S (cm/s)	54±19	59±17	NS	52±13	64±12	<0,001
D (cm/s)	43±10	44±9	NS	38±19	46±14	<0,05
S/D	1,3±0,6	1,4±0,5	NS	1,6±0,6	1,5±0,5	NS
Ar (cm/s)	32±8	29±7	NS	27±3	27±4	NS
Em (cm/s)	7,7±2,1	10,1±1,7	<0,001	7,3±2,6	9,1±2,1	<0,001
E/Em	10,7±4,3	8,4±2,4	<0,05	12,3±7,2	10,1±4,1	<0,05

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 27. Parametry echokardiograficzne funkcji rozkurczowej lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od implantowanej zastawki

2.6. Echokardiograficzne parametry zaawansowania stenozы zastawki aortalnej

Znamiennie statystycznie po zabiegu operacji wymiany zastawki aortalnej zmalała średnia prędkość maksymalna przez zastawkę aortalną ($V_{Ao\max}$), zmalały średnie gradienty maksymalne i średnie przez ujście aortalne oraz doszło do wzrostu średniego efektywnego pola ujścia aortalnego (AVA), jego indeksu (AVA/BSA) jak i stosunku VTI_{Ao}/VTI_{lvot} (Tabela 28). Zależności te utrzymywały się w podgrupach powstałych z podziału na płeć jak i rodzaj implantowanej protezy (Tabela 29 i 30). Jedynie prędkość w drodze wypływu lewej komory (VTI_{lvot}) nie uległa istotnej statystycznie zmianie po operacji w stosunku do wartości przed zabiegiem, choć w podgrupie chorych z mechaniczną protezą wykazano istotny statystycznie wzrost prędkości w drodze wypływu lewej komory.

	Przed AVR	Po AVR	p
$V_{Ao\max}$ (cm/s)	460±83	277±85	<0,001
VTI_{Ao} (cm)	103±28	55±17	<0,001
VTI_{lvot} (cm)	23±7	25±7	NS
$RatioVTI_{Ao}/VTI_{lvot}$	0,24±0,1	0,48±0,1	<0,001
AVA (cm ²)	0,8±0,3	1,6±0,6	<0,001
AVA/BSA (cm ² /m ²)	0,4±0,1	0,8±0,3	<0,001
PG max (mmHg)	87±31	34±22	<0,001
PG mean (mmHg)	56±22	19±14	<0,001

Tabela 28. Echokardiograficzne parametry stenozы zastawki aortalnej przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej.

	Kobiety			Mężczyźni		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
$V_{Ao\max}$ (cm/s)	480±83	263±57	<0,001	450±84	285±94	<0,001
VTI_{Ao} (cm)	109±32	58±15	<0,001	100±25	53±17	<0,001

VTI lvot (cm)	26±7	27±7	NS	22±6	24±6	NS
RatioVTI_{Ao}/VTI_{lvot}	0,26±0,11	0,48±0,1	<0,001	0,23±0,06	0,48±0,14	<0,001
AVA (cm²)	0,7±0,3	1,3±0,4	<0,001	0,8±0,2	1,7±0,6	<0,001
AVA/BSA (cm²/m²)	0,42±0,17	0,77±0,23	<0,001	0,42±0,10	0,9±0,31	<0,001
PG max (mmHg)	93±33	29±11	<0,001	84±30	36±26	<0,001
PG mean (mmHg)	61±25	17±7	<0,001	53±20	21±16	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 29. Echokardiograficzne parametry stenozы zastawki aortalnej przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od płci

	Biologiczna			Mechaniczna		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
V_{Ao} max (cm/s)	458±67	311±77	<0,001	469±100	237±76	<0,001
VTI Ao (cm)	107±32	64±14	<0,001	100±24	43±12	<0,001
VTI lvot (cm)	24±8	26±6	NS	23±6	23±7	NS
RatioVTI_{Ao}/VTI_{lvot}	0,23±0,07	0,43±0,11	<0,001	0,24±0,09	0,54±0,12	<0,001
AVA (cm²)	0,8±0,2	1,3±0,4	<0,001	0,7±0,3	1,9±0,6	<0,001
AVA/BSA (cm²/m²)	0,43±0,12	0,70±0,20	<0,001	0,41±0,14	1,03±0,3	<0,001
PG max (mmHg)	89±39	41±23	<0,001	86±25	24±17	<0,001
PG mean (mmHg)	58±28	24±15	<0,001	54±17	13±11	<0,001

Wartości delt dla powyższych parametrów (z wyłączeniem VTI_{lvot}) były istotne statystycznie (p<0,05) – na korzyść zastawek mechanicznych

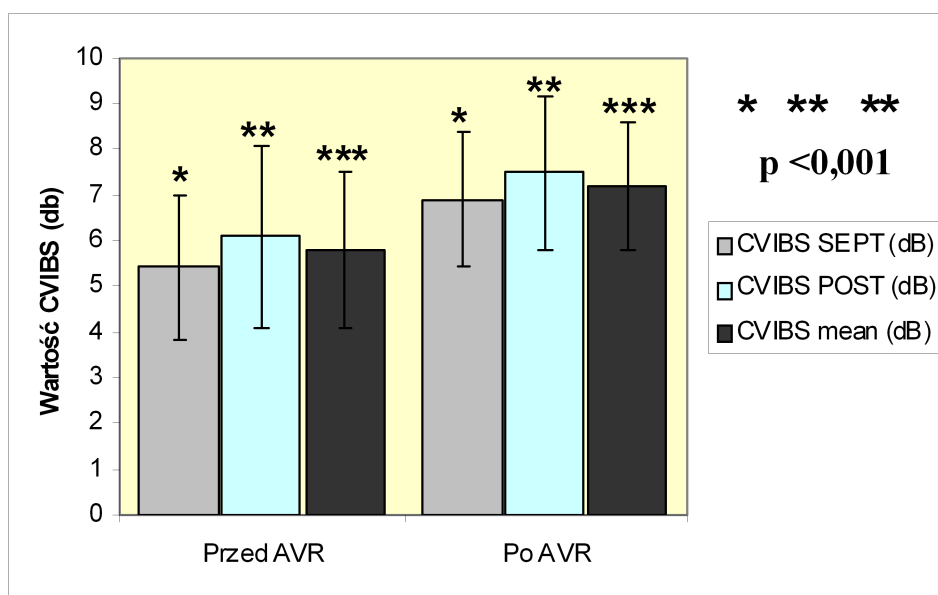
Tabela 30. Echokardiograficzne parametry stenozы zastawki aortalnej przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od implantowanej protezy

3. PORÓWNANIE WARTOŚCI CVIBS PRZED I PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ DLA CAŁEJ GRUPY I W PODGRUPACH W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI I RODZAJU WYMIENIONEJ ZASTAWKI

3.1 Porównanie wartości CVIBS przed i po AVR dla całej grupy i w podgrupach w zależności od płci i rodzaju wymienionej zastawki

U pacjentów po wymianie zastawki aortalnej doszło do statystycznie istotnie wzrostu wartości zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS). Po operacji AVR obserwowano poprawę średniej wartości CVIBS o 35% (40% dla CVIBS przegrody m-k a 30% dla CVIBS ściany tylnej) (Rycina 22).

Wzrost ten utrzymywał się w podgrupach powstałych zarówno z podziału pacjentów w zależności od płci, jak i rodzaju implantowanej protezy (Tabela 31 i 32).



	Przed AVR	Po AVR	p
--	-----------	--------	---

CVIBS SEPT (dB)	5,4±1,6	6,9±1,5	<0,001
CVIBS POST (dB)	6,1±2,0	7,5±1,7	<0,001
CVIBS mean (dB)	5,8±1,7	7,2±1,4	<0,001

Rycina 22. Wartości zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej

	Kobiety			Mężczyźni		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
CVIBS SEPT (dB)	5,3±1,6	6,7±1,3	<0,05	5,5±1,7	7,0±1,6	<0,001
CVIBS POST (dB)	5,9±2,2	7,3±1,6	<0,05	6,2±1,8	7,5±1,8	<0,001
CVIBS mean (dB)	5,6±1,8	7,0±1,2	<0,05	5,8±1,7	7,3±1,5	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 31. Wartości amplitudy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od płci

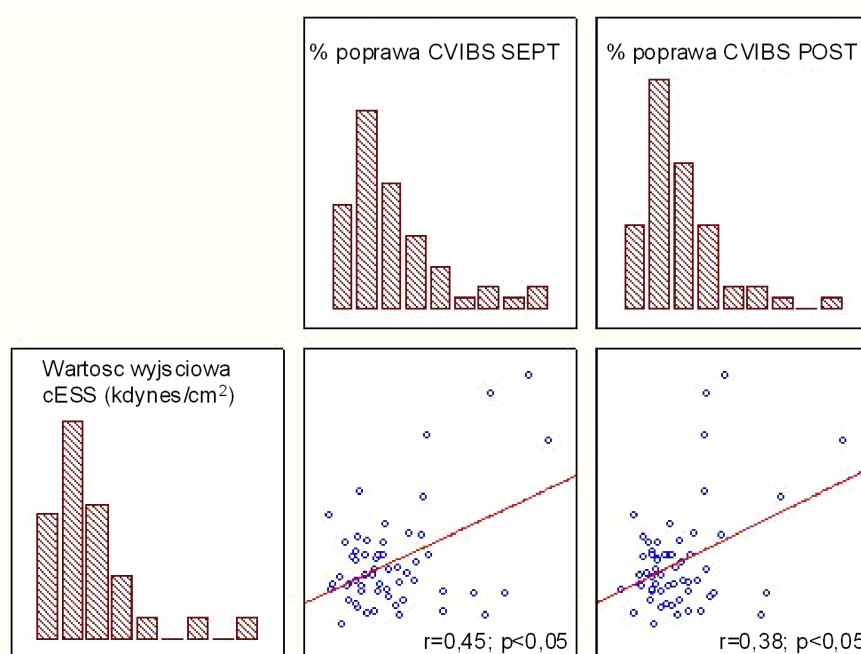
	Biologiczna			Mechaniczna		
	Przed AVR	Po AVR	p	Przed AVR	Po AVR	p
CVIBS SEPT (dB)	5,5±1,6	7,6±1,5	<0,001	5,3±1,7	6,4±1,3	<0,05
CVIBS POST (dB)	6,4±2,0	7,9±1,8	<0,001	5,9±2,0	7,1±1,6	<0,001
CVIBS mean (dB)	5,9±1,7	7,7±1,5	<0,001	5,6±1,7	6,8±1,3	<0,001

Wartości delt powyższych parametrów nie różniły się istotnie statystycznie

Tabela 32. Wartości zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej w zależności od rodzaju implantowanej protezy

Procentowa poprawa CVIBS w wyniku AVR zarówno dla przegrody m-k jak i ściany tylnej wykazywała istotną statystycznie dodatnią korelację z cESS przed operacją AVR (odpowiednio $r=0,45$; $p<0,05$; $r=0,38$; $p<0,05$) (Rycina 23) jak i również ze spadkiem cESS w wyniku AVR (odpowiednio $r=0,35$; $p<0,05$; $r=0,30$; $p<0,05$). Dodatkowo istniała również ujemna korelacja procentowej poprawy CVIBS z wyjściową frakcją wyrzutowej lewej komory

(odpowiednio $r=-0,33$; $p<0,05$; $r=-0,39$; $p<0,05$) jak i dodatnia korelacja z wyjściową wartością stosunku E/Em (odpowiednio $r=0,28$; $p<0,05$; $r=0,31$; $p<0,05$). Oznacza to, że istotnie statystycznie CVIBS wzrastał po AVR u chorych z wyjściowo wyższym cESS i E/Em, a niższą wyjściową frakcją wyrzutową lewej komory.



Rycina 23. Przykładowa korelacja porządku rang Spearmana dla procentowej poprawy CVIBS przegrody m-k i ściany tylnej po AVR do wyjściowej wartości cESS

3.2 Analiza wykonana przy podziale na CVIBS powyżej i poniżej 6 db

Za prawidłową przyjęto wartość CVIBS ≥ 6 db. Przed zabiegiem 23 osoby z 58, tj. 40% miały prawidłową wartość CVIBS, a po AVR liczba osób z CVIBS ≥ 6 db wzrosła do 47, tj. do 81%. Grupa pacjentów, u których CVIBS przed AVR wynosił poniżej 6 db miała wyjściowo istotnie statystycznie niższą prędkość Em i większy stosunek E/Em w porównaniu do chorych z prawidłowymi wyjściowymi wartościami CVIBS (odpowiednio $6,9 \pm 2,5$ cm/s vs $8,3 \pm 2,0$ cm/s; $p<0,05$ dla Em i $13 \pm 7,2$ vs $9,6 \pm 2,9$; $p<0,05$ dla E/Em). W grupie pacjentów z wyjściowym CVIBS < 6 dB doszło również do statystycznie istotnie większego wzrostu

wartości CVIBS w wyniku operacji wymiany zastawki aortalnej. W grupie chorych, u których CVIBS był nadal poniżej 6 db po AVR, obserwowano, że wartości LVM i LVMI osiągnięte po AVR były znamienne statystycznie wyższe, a EF istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów z prawidłowym CVIBS po AVR (Tabela 33).

	CVIBS po AVR < 6 dB	CVIBS po AVR > 6 dB	p
LVM (g)	233±88	190±46	<0,05
LVMI (g/m²)	121±41	102±24	<0,05
EF (%)	70±13	79±8	<0,05

Tabela 33. Różnice w wartościach LVM, LVMI oraz EF uzyskanych po AVR w grupie chorych z CVIBS poniżej lub powyżej 6 dB poAVR

3.3 Analiza wieloczynnikowa wybranych parametrów prawdopodobieństwa osiągnięcia wartości CVIBS powyżej 6 dB po AVR

W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej metodą eliminacji wstecznej wykazano, że na wystąpienie u pacjentów wartości CVIBS powyżej 6 db po AVR miał wpływ rodzaj wszczepionej zastawki ($p<0,05$; OD 10,6), tj. większą szansę na uzyskanie CVIBS >6 dB po AVR mieli chorzy, u których wszczepiono zastawkę mechaniczną.

Nie miał wpływu na wzrost CVIBS powyżej 6 dB po AVR rozmiar zastawki (< lub > 23mm), wystąpienie lub nie wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory ani wiek chorych (< lub > 65 r.ż.).

Z drugiej strony na to, że pacjenci zgłosili poprawę stanu klinicznego po AVR miała wpływ płeć ($p<0,05$; OD 15,1) oraz fakt osiągnięcia lub nie wartości CVIBS > 6 dB po AVR ($p<0,05$; OD 8,2) tj. większą szansę na zgłoszenie subiektywnej poprawy stanu klinicznego mieli mężczyźni oraz pacjenci z CVIBS po operacji > 6 db.

4. ANALIZA WSTECZNEJ PRZEBUDOWY ORAZ ZMIAN ROZKŁADU FUNKCJI ROZKURCZOWEJ MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY U PACJENTÓW PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ

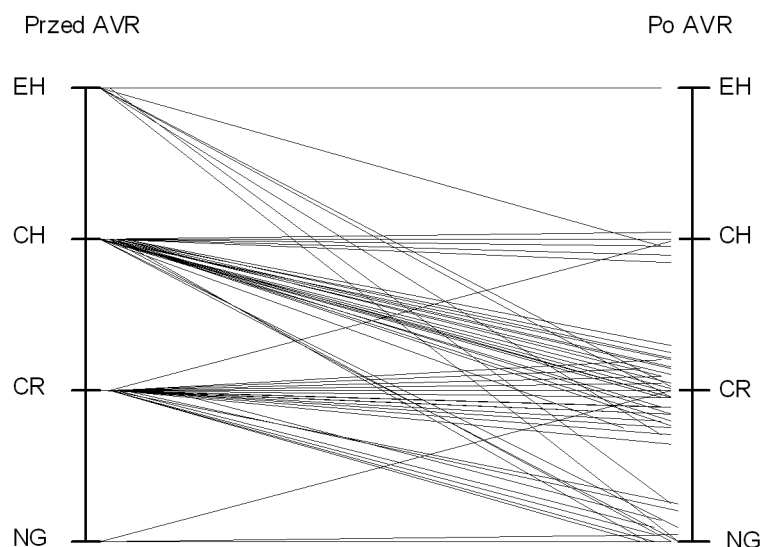
4.1. Analiza zmiany rozkładu typów geometrii mięśnia lewej komory przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej

Po operacji wymiany zastawki aortalnej obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ilości bardziej zaawansowanych form zaburzeń geometrii mięśnia lewej komory. Rozkład typów geometrii mięśnia lewej komory przed i po AVR zmienił się istotnie statystycznie (χ^2 Pearsona 16,9; $p < 0,05$) (Rycina 26).

Rycina 26. Rozkład typów przebudowy przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej

W wyniku AVR istotnemu statystycznie zmniejszeniu uległa liczba typów geometrii mięśnia lewej komory pod postacią koncentrycznego i ekscentrycznego przerostu mięśnia lewej komory. Obserwowano istotną statystycznie różnicę w rozkładzie rodzajów geometrii mięśnia lewej komory przed i po operacji AVR przy zablokowaniu prawidłowej geometrii lewej komory z koncentryczną przebudową (NG+CH) oraz koncentrycznego i ekscentrycznego przerostu mięśnia lewej komory (CH+EH). (χ^2 Pearsona z poprawką Yatesa 4,4; $p < 0,05$) (Rycina 27)

Rycina 27. Rozkład rodzajów geometrii mięśnia lewej komory przed i po operacji AVR przy zblokowaniu prawidłowej geometrii lewej komory z koncentryczną przebudową (NG+CH) oraz koncentrycznego i ekscentrycznego przerostu mięśnia lewej komory (CH+EH)



Rycina 27. Kierunek wstecznej przebudowy po operacji wymiany zastawki aortalnej – (większość linii skierowana jest ku dołowi, co oznacza poprawę)

4.2. Analiza redukcji masy mięśnia lewej komory oraz indeksu masy lewej komory po AVR

W wyniku AVR obserwowaliśmy 23% redukcję LVM (przed AVR $262 \pm 88\text{g}$ vs po AVR $198 \pm 58\text{g}$; $p < 0,001$) oraz istotną redukcję LVMI (przed AVR $143 \pm 45\text{g/m}^2$ vs po AVR $106 \pm 29\text{g/m}^2$; $p < 0,001$). Przed AVR 15 osób (26%) miało prawidłowe LVMI a po AVR liczba chorych z prawidłowym LVMI wzrosła do 37 (64%):

W podgrupie mężczyzn 12 na 40 (30%) mężczyzn miało przed AVR prawidłowe LVMI, a po AVR 28 na 40 (70%). W grupie kobiet 3 na 18 (17%) kobiet przed operacją miało prawidłowy LVMI, a po AVR 9 na 18 (50%) (Rycina 28).

Rycina 28. Procentowy rozkład chorych z prawidłową wartością LVMI przed i po AVR

U pacjentów z prawidłowym indeksem masy lewej komory po AVR w porównaniu do chorych z utrzymującym się przerostem lewej komory po AVR obserwowano znamienne statystycznie niższe ciśnienie skurczowe SBP (137 ± 17 mmHg vs 147 ± 20 mmHg; $p < 0,05$) oraz znamienne niższą średnią wartość cESS (84 ± 22 kdynes/cm² vs. 109 ± 42 kdynes/cm²; $p < 0,05$). Parametry CVIBS nie różniły się istotnie w podgrupach pacjentów z prawidłowym lub utrzymującym się podwyższonym LVMI po AVR.

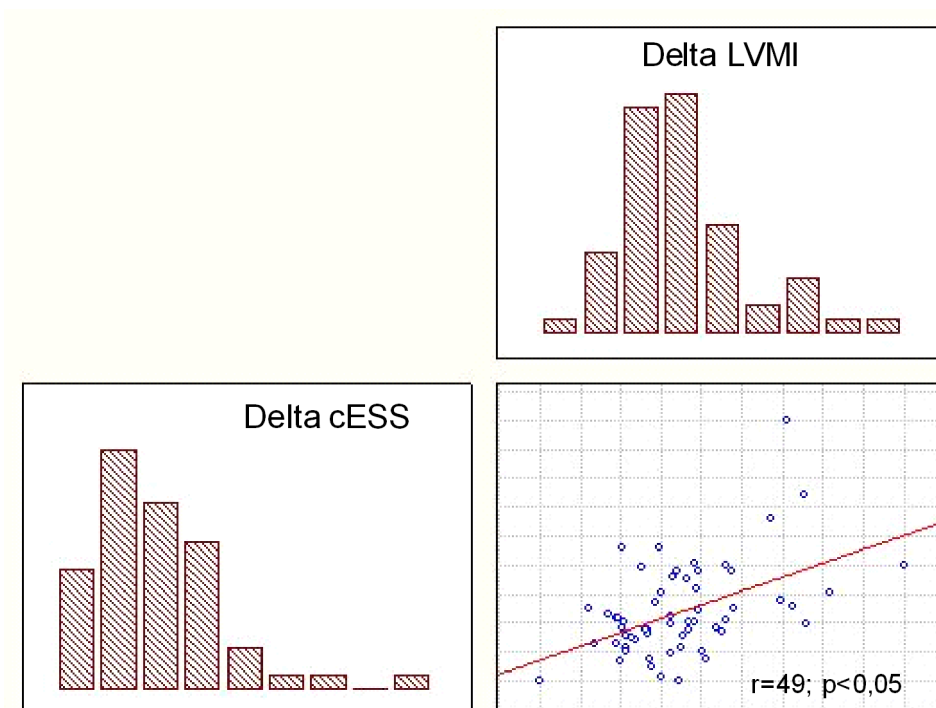
Dodatkowo chorzy, którzy nie zgłosili subiektywnej poprawy stanu klinicznego lub czuli się gorzej po operacji wady, mieli znamienne statystycznie niższą redukcję masy lewej komory oraz indeksu masy lewej komory po operacji wymiany zastawki aortalnej niż chorzy z subiektywną poprawą mimo braku istotnych statystycznie różnic w wartościach bezwzględnych masy lewej komory oraz indeksu masy lewej komory zarówno wyjściowych jak i po AVR.

Redukcja w wyniku AVR	Subiektywna poprawa stanu klinicznego po AVR		p
	TAK	NIE	
LVM (g)	73±71	20±57	<0,05
LVMI (g/m ²)	42± 38	12±31	<0,05

Tabela 34. Różnica w redukcji LVM i LVMI w wyniku AVR w zależności od zgłoszenia lub nie poprawy stanu klinicznego po AVR

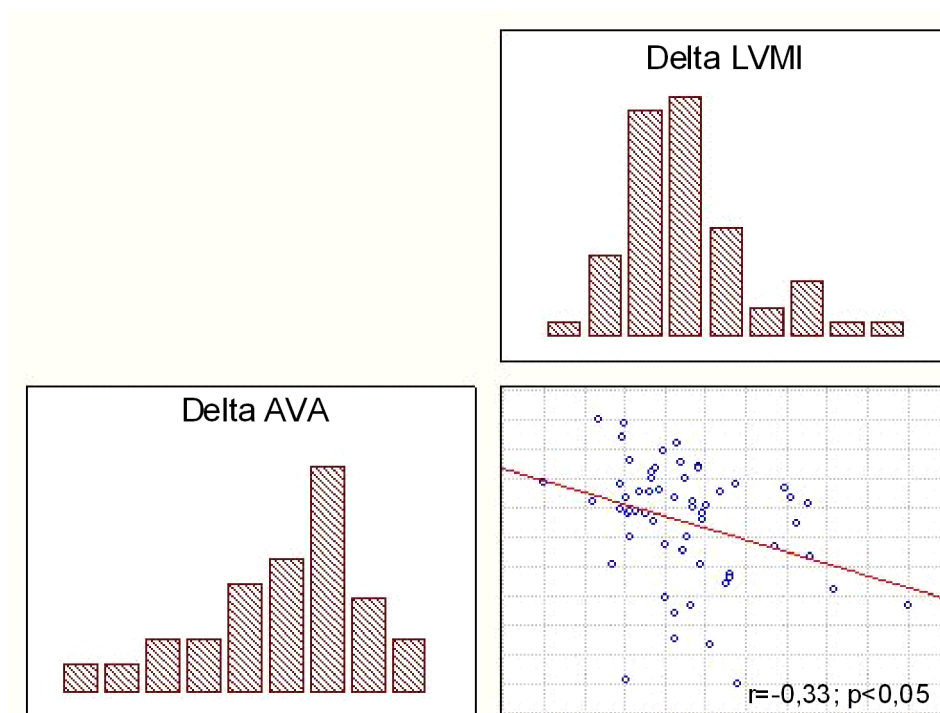
Zarówno przed AVR jak po operacji wartości LVM i LVMI korelowały dodatnio z wartościami cEES ($r=0,34$; $p<0,05$ dla LVM i $r=0,33$; $p<0,05$ dla LVMI – przed AVR; $r=0,42$; $p<0,05$ dla LVM i $r=0,39$; $p<0,05$ dla LVMI – po AVR).

Zaobserwowano, że delta (redukcja) LVM i LVMI korelowała dodatnio z deltą (spadkiem) cESS (odpowiednio $r=0,49$; $p<0,05$ i $r=0,49$; $p<0,05$) (Rycina 29) oraz ujemnie z deltą prędkości Em ($r=-0,34$; $p<0,05$; $r=-0,33$; $p<0,05$).



Rycina 29. Przykładowa korelacja porządku rang Spearmana dla delt LVMI i delt cESS

Dodatkowo obserwowano dodatnią korelację delt (redukcji) LVM i LVMI z deltą skurczowego ciśnienia tętniczego SBP ($r=0,29; p<0,05$; $r=0,26$; $p<0,05$). Także stwierdzono ujemną korelację delt (redukcji) LVM i LVMI z deltą (zmniejszeniem) AVA i AVA/BSA w wyniku AVR ($r=-0,32$; $p<0,05$ i $r=-0,33$; $p<0,05$ dla AVA i $r=-0,30$; $p<0,05$ i $r=-0,32$; $p<0,05$ dla AVA/BSA) (Rycina 30).



Rycina 30. Przykładowa korelacja porządku rang Spearmana dla delt LVMI i delt AVA

Tak więc, redukcja LVM i LVMI w wyniku AVR towarzyszyła spadkowi cESS, SBP oraz wzrostowi Em i przyrostowi AVA i AVA/BSA.

Nie było istotnych statystycznie korelacji redukcji LVM i LVMI z deltą wartości CVIBS.

4.3. Analiza wieloczynnikowa wybranych parametrów na prawdopodobieństwo poprawy geometrii mięśnia lewej komory

W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej metodą eliminacji wstecznej wykazano, że 3 czynniki mają wpływ na poprawę geometrii mięśnia lewej komory po AVR i są to: płeć ($p < 0,05$, OD 5,02), obecność lub nie wyjściowo nadciśnienia tętniczego ($p < 0,05$, OD 0,2) oraz wielkość efektywnego pola powierzchni protezy zastawki aortalnej ($p < 0,05$; OD 5,1). Tak więc, większą szansę na poprawę geometrii lewej komory po AVR mają mężczyźni wyjściowo bez nadciśnienia tętniczego oraz z efektywnym polem powierzchni wszczepionej zastawki $> 0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Nie wykazano wpływu powyższych parametrów na poprawę wartości CVIBS po AVR.

Oceniano również związki wybranych parametrów z zaistnieniem wstecznej przebudowy lewej komory po operacji wymiany zastawki aortalnej definiowanej jako poprawa przynajmniej o jedną klasę geometrii lewej komory. Pod uwagę wzięto wpływ płci, wieku (poniżej lub powyżej 65 r.ż.), wielkości wszczepionej protezy (poniżej lub powyżej 23 mm), jednoczesowe z AVR wykonanie CABG oraz współistnienia nadciśnienia tętniczego. Nie wykazano istotnego statystycznego wpływu powyższych parametrów na przebieg wstecznej przebudowy po operacji.

4.4 Analiza wpływu efektywnego pola sztucznej zastawki na redukcję masy mięśnia lewej komory

U 35 pacjentów, tj 60% badanych chorych wystąpiło niedopasowanie efektywnego pola powierzchni protezy zastawkowej (PPM – prosthesis-patients mismatch) definiowanego jako indeks efektywnego pola powierzchni protezy zastawki aortalnej EOA/BSA poniżej $0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Różnica średnich wartości indeksu EOA pomiędzy chorymi z lub bez PPM była istotna statystycznie ($0,6 \pm 0,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ z PPM vs $1,1 \pm 0,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bez PPM; $p < 0,05$).

U chorych z PPM dochodziło do mniejszej redukcji LVM i LVMI. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartości LVM i LVMI po AVR pomiędzy obiema podgrupami chorych. Obserwowano również, że chorzy z PPM mieli tendencję do wyższych gradientów przez protezę zastawki niż chorzy z prawidłowym EOA. Przyrost zarówno AVA jak i AVA/BSA u chorych z PPM był istotnie statystycznie mniejszy niż u chorych z

prawidłowym EOA (Tabela 35). Nie było różnic w średnich wartościach CVIBS w obu podgrupach chorych.

Wielkość zastawki tj $<$ lub $>$ 23mm nie miała wpływu na stopień redukcji LVM i LVMI.

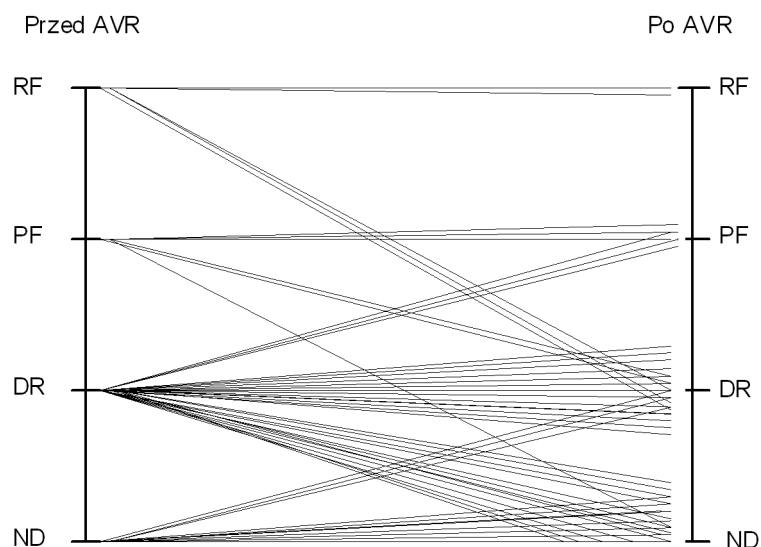
	pacjenci z PPM	pacjenci bez PPM	p
redukcja LVM (g)	42±58	98± 78	<0,05
redukcja LVMI (g/m ²)	25± 32	56± 40	<0,05
PG max przez protezę (mmHg)	38±22	27±21	0,056
PG mean przez protezę (mmHg)	22±14	15±12	0,061
przyrost AVA (cm ²)	0,46±0,27	1,3±0,49	<0,001
przyrost AVA/BSA (cm ² /m ²)	0,24±0,15	0,71±0,27	<0,001

Tabela 35. Różnice w wartościach wybranych parametrów w zależności od wystąpienia lub nie PPM

4.5. Zmiana rozkładu typów funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory w wyniku implantacji sztucznej zastawki aortalnej

Różnica rozkładów typów funkcji rozkurczu mięśnia lewej komory sprzed i po operacji wymiany zastawki aortalnej była istotna statystycznie. (χ^2 Pearsona 38,9; $p < 0,001$) (Rycina 31).

Rycina 31. Porównanie rozkładu różnych typów funkcji rozkurczowej mięśnia LK komory u pacjentów przed i po operacji wymiany zastawki aortalnej.



Rycina 32. Kierunek zmian zaburzeń rozkurczu u pacjentów po operacji wymiany zastawki aortalnej – (większość linii nie zmieniła położenia lub skierowana jest ku dołowi co oznacza poprawę)

5. ANALIZA WPŁYWU POLIMORFIZMÓW WYBRANYCH GENÓW NA ZMIANĘ GEOMETRII MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY ORAZ NA WARTOŚĆ CVIBS

5.1 Polimorfizm *I/D* genu *ACE*

5.1.1. Rozkład występowania polimorfizmu *I/D* genu *ACE*

W badanej grupie 58 chorych stwierdzono następujący rozkład częstości genotypów polimorfizmu *I/D* *ACE*: *DD*-36%, *ID*-43% i *II*-21% (Rycina 33), który pozostawał w

zgodzie z równowagą Hardy-Weinberga. Poszczególne allele występowały z częstością: *D*- 0.58, *I*- 0.42, $p=0,82$.

Rycina 33. Rozkład częstości występowania genotypów polimorfizmu *I/D* genu *ACE* w badanej grupie

5.1.2. Wartości wybranych parametrów echokardiograficznych w zależności od polimorfizmów *I/D* genu ACE

	DD	ID	II	p
AVA (cm²)	0,7±0,2	0,7±0,2	0,9±0,3	NS
AVA/BSA (cm²/m²)	0,40±0,12	0,40±0,11	0,48±0,16	NS
VTI_{Ivot}/VTI_{Ao}	0,21±0,06	0,29±0,12	0,22±0,07	p<0,05 DD vs. ID
PG max (mmHg)	87±31	86±31	90±35	NS
PG mean (mmHg)	55±21	54±23	59±23	NS
IVSd (mm)	14,6±3,6	13,8±2,4	14,6±2,2	NS
PWd (mm)	13,8±2,5	12,6±2,2	13,9±2,0	NS
RWT	0,22±0,06	0,22±0,07	0,29±0,11	NS
LVM (g)	297±100	234±75	261±78	p=0,052 DD vs. ID
LVMI (g/m²)	159±50	131±40	141±38	NS
CVIBS SEPT (dB)	5,6±1,6	5,3±1,8	5,2±1,6	NS
CVIBS POST (dB)	6,2±2,0	6,6±2,3	5,6±1,7	NS
Em (cm/s)	6,6±2,4	7,6±2,2	8,4±2,5	NS
E/Em	13,6±8,2	10,6±3,9	10,4±5,0	NS
mwFS (%)	12,1±3,6	12,5±2,9	11,9±2,6	NS
cESS (kdynes/cm²)	108±56	96±53	94±49	NS

Tabela 33. Wartości wybranych parametrów echokardiograficznych w zależności od częstości występowania polimorfizmu *I/D* genu ACE.

	DD	ID	II	p
procentowa zmiana SBP po AVR (%)	14±28	5±16	15±21	NS
zmiana LVM po AVR (g)	93±86	43±53	59±67	p=0,053 DD vs. ID
zmiana LVMI po AVR (g/m²)	53±46	26±29	33±35	p=0,055 DD vs. ID
procentowa zmiana CVIBS SEPT (%)	39±62	36±53	49±50	NS
procentowa zmiana CVIBS POST (%)	35±48	40±53	28±45	NS

Tabela 34. Dynamika zmian skurczowego ciśnienia tętniczego, LVM, LVMI oraz wartości CVIBS po AVR w zależności od częstości występowania polimorfizmu *I/D* genu ACE.

	DD+ID (n=46)	II (n=12)	p
AVA (cm²)	0,7±0,2	0,9±0,3	p<0,05
AVA/BSA (cm²/m²)	0,39±0,11	0,48±0,16	P<0,05
VTI_{lvot}/VTI_{Ao}	0,22±0,07	0,29±0,11	p<0,05
PG max (mmHg)	86±30	90±35	NS
PG mean (mmHg)	55±22	59±23	NS

IVSD (mm)	14,2±3,0	14,6±2,2	NS
PWD (mm)	13,1±2,4	13,9±2,0	NS
RWT	0,22±0,07	0,29±0,11	NS
LVM (g)	262±100	261±75	NS
LVMI (g/m²)	143±47	140±38	NS
CVIBS SEPT (dB)	5,4±1,6	5,3±1,8	NS
CVIBS POST (dB)	5,9±1,8	6,6±2,3	NS
Em (cm/s)	7,2±2,3	8,4±2,5	NS
E/Em	11,9±6,4	10,4±4,9	NS
mwFS (%)	12,3±3,2	11,9±2,6	NS
cESS (kdynes/cm²)	101±53	94±49	NS

Tabela 35. Wartość wybranych parametrów echokardiograficznych w podziale na podgrupy chorych z *allelelem D* i bez *allela D*

Wartości redukcji LVM i LVMI oraz procentowy wzrost wartości CVIBS dla przegrody m-k oraz ściany tylnej nie różniły się istotnie statystycznie w podziale na grupy chorych z *allelelem D* i bez *allela D*

Rozkład chorych z lub bez *allelu D* nie różnił się statystycznie znamienne w ocenie testu Ch² w poszczególnych grupach pacjentów:

- z prawidłowym lub nieprawidłowym LVM po zabiegu
- z wystąpieniem lub nie wstecznej przebudowy lewej komory po AVR;
- z redukcją lub brakiem redukcji LVM po AVR
- z wzrostem lub nie skurczowego ciśnienia tętniczego po AVR
- z poprawą lub brakiem poprawy CVIBS po AVR

- z CVIBS o wartościach > 6 dB lub < 6 dB po AVR

5.1.3. Analiza wpływu polimorfizmu *I/D* genu ACE na wybrane dane echokardiograficzne w wieloczynnikowej regresji logistycznej

Nie wykazano istotnie statystycznego wpływu polimorfizmu *I/D* genu ACE w wieloczynnikowej regresji logistycznej na:

- wystąpienie lub nie poprawy geometrii mięśnia lewej komory po AVR
- wystąpienie lub nie redukcji LVM, LVMI po AVR
- wystąpienie lub nie poprawy CVIBS po AVR

W analizie regresji logistycznej analizującej wpływ obecności następujących alleli:

- *allelu D* (ACEI)
- *allelu C* (ATR1)

na wystąpienie lub nie prawidłowego indeksu masy lewej komory po operacji AVR

wykazano, że jedynie obecność *allelu D* (ACEI) ma wpływ na wystąpienie prawidłowego LVMI u osób po AVR ($p < 0,05$, OR= 4,3).

5.2. Polimorfizm A1166C genu receptora AT1

5.2.1. Rozkład występowania polimorfizmu A1166C genu receptora AT1

W badanej grupie 58 chorych stwierdzono następujący rozkład częstości genotypów polimorfizmu *A1166C AT1R*: AA-35%, AC-55% i CC-10 % (Rycina 34), który pozostawał w

zgodzie z równowagą Hardy-Weinberga. Poszczególne allele występowały z częstością: *A*- 0.62, *C*- 0.38, $p=0,64$

Rycina 34. Rozkład częstości występowania genotypów polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 w badanej populacji

5.2.2. Wartości wybranych parametrów echokardiograficznych w zależności od polimorfizmów *A1166C* genu receptora AT1

	CC	AC	AA	p
AVA (cm²)	0,9±0,3	0,7±0,2	0,7±0,2	NS
AVA/BSA (cm²/m²)	0,52±0,13	0,40±0,12	0,39±0,12	NS
VTI_{Ivot}/VTI_{Ao}	0,29±0,08	0,23±0,1	0,23±0,07	NS
PG max (mmHg)	76±17	89±31	90±32	NS
PG mean (mmHg)	42±11	57±23	57±22	NS
IVSd (mm)	13,9±2,3	14,5±3,0	14,1±2,8	NS
PWd (mm)	13,3±2,1	13,4±2,4	13,1±2,3	NS
RWT	0,61±0,16	0,59±0,15	0,59±0,20	NS
LVM (g)	236±31	263±100	266±80	NS
LVMI (g/m²)	134±15	142±49	147±45	NS
CVIBS SEPT (dB)	5,7±1,8	5,2±1,4	5,7±1,9	NS
CVIBS POST (dB)	6,6±2,3	6,1±1,6	6,0±2,4	NS
Em (cm/s)	8,4±2,6	7,3±2,4	7,4±2,4	NS
E/Em	8,3±2,4	11,9±7,1	12,2±5,0	NS
mwFS (%)	13,1±3,8	12,4±2,8	11,6±3,3	NS
cESS (kdynes/cm²)	87±28	98±51	105±61	NS

Tabela 36. Wartości wybranych parametrów echokardiograficznych w podziale na polimorfizmy ATR1

	CC	AC	AA	p
procentowa zmiana SBP po AVR (%)	9±23	6±20	17±23	NS
zmiana LVM po AVR (g)	57±21	73±79	52±68	NS
zmiana LVMI po AVR (g/m²)	35±13	40±40	32±40	NS
procentowa zmiana CVIBS SEPT (%)	51±55	36±44	43±70	NS
procentowa zmiana CVIBS POST (%)	34±33	28±39	41±65	NS

Tabela 37. Dynamika zmian skurczowego ciśnienia tętniczego, LVM, LVMI oraz wartości CVIBS po AVR w podziale na polimorfizmy ATR1

Wyjściowe parametry echokardiograficzne oraz wybrane dane kliniczne nie różniły się istotnie statystycznie w poszczególnych polimorfizmach genu ATR1. Również nie było istotnych statystycznie różnic w dynamice zmian regresji LVM, LVMI oraz poprawie procentowej wartości CVIBS w zależności od występowania poszczególnych polimorfizmów genu dla receptora AT1.

	CC+AC (n=38)	AA (n=20)	p
AVA (cm²)	0,8±0,3	0,7±0,2	NS
AVA/BSA (cm²/m²)	0,42±0,12	0,39±0,13	NS
VTI_{lvot}/VTI_{Ao}	0,24±0,07	0,22±0,09	NS
PG max (mmHg)	86±31	90±32	NS

PG mean (mmHg)	51±21	61±23	NS
IVSd (mm)	14,3±3,0	14,4±2,2	NS
PWd (mm)	13,3±2,4	13,7±2,0	NS
RWT	0,24±0,07	0,28±0,11	NS
LVM (g)	262±93	263±81	NS
LVMI (g/m2)	140±45	147±45	NS
CVIBS SEPT (dB)	5,2±1,4	5,7±1,9	NS
CVIBSPOST (dB)	6,0±1,7	6,1±2,4	NS
Em (cm/s)	7,4±2,4	7,4±2,3	NS
E/Em	11,4±6,7	12,1±5,0	NS
mwFS (%)	12,5±2,9	11,6±3,2	NS
cESS (kdynes/cm2)	97±48	105±61	NS

Tabela 38. Wartość wybranych parametrów echokardiograficznych w podziale na grupy chorych z *allelelem C* i bez *allela C*

Wyjściowe wartości wybranych parametrów echokardiograficznych oraz wartości CVIBS nie różniły się istotnie statystycznie w podziale na grupy chorych z *allelelem C* lub bez tego allelela. Również wartości redukcji LVM i LVMI oraz procentowy wzrost wartości CVIBS dla przegrody m-k oraz ściany tylnej nie różniły się istotnie statystycznie w podziale na grupy chorych z *allelelem C* i bez allelela *C*.

Rozkład chorych z lub bez allelelu *C* nie różnił się statystycznie znamienne w ocenie testu Ch2 w poszczególnych grupach pacjentów:

- z prawidłowym lub nieprawidłowym LVM po zabiegu
- z wystąpieniem lub nie wstecznej przebudowy lewej komory po AVR;

- z redukcją lub brakiem redukcji LVM po AVR
- z wzrostem lub nie skurczowego ciśnienia tętniczego po AVR
- z poprawą lub brakiem poprawy CVIBS po AVR
- z CVIBS o wartościach > 6 dB lub < 6 dB po AVR

5.2.3. Analiza wpływu polimorfizmu A1166C genu receptora AT1 na wybrane dane echokardiograficzne w wieloczynnikowej regresji logistycznej

Nie wykazano istotnie statystycznego wpływu polimorfizmu *A1166C* genu receptora *AT1* w wieloczynnikowej regresji logistycznej na:

- wystąpienie lub nie poprawy geometrii mięśnia lewej komory po AVR
- wystąpienie lub nie redukcji LVM, LVMI po AVR
- wystąpienie lub nie poprawy CVIBS po AVR

V. DYSKUSJA

1. DANE KLINICZNE I ECHOKARDIOGRAFICZNE PRZED OPERACJĄ WYMIANY ZASTAWKI AORTALNEJ

1.1. Charakterystyka kliniczna i echokardiograficzna pacjentów

Stenoza zastawki aortalnej jest postępującą chorobą, która w efekcie poprzez utrudnienie wypływu krwi z lewej komory, a więc wzrost obciążenia następczego lewej komory prowadzi do przerostu mięśnia lewej komory. W początkowym okresie zwiększeniu ulega masa mięśnia lewej komory bez poszerzenia jamy lewej komory. Przez wiele lat stenoza zastawki aortalnej jest bezobjawową chorobą, a pojawienie się pierwszych objawów klinicznych dramatycznie pogarsza rokowanie oraz jest jednym z podstawowych kryteriów kwalifikujących pacjenta do

operacji wymiany zastawki aortalnej^{26, 107}. Podstawowym badaniem służącym do rozpoznania i oceny zaawansowania wady jest przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Pomimo pewnych ograniczeń i niedoskonałości metodycznych mierzona w badaniu echokardiograficznym grubość przegrody międzykomorowej i ściany tylnej oraz obliczona masa mięśnia lewej komory (LVM) i jej indeks (LVMI) są parametrami powszechnie akceptowanymi i stosowanymi w większości prac naukowych jak i codziennej praktyce klinicznej^{32, 93}. Wykorzystywane są one do oceny przerostu mięśnia lewej komory oraz jego regresji w wyniku przeprowadzonego leczenia. Z powodu złożonej natury przerostu dotychczas nie udało się jednoznacznie ocenić wszystkich czynników, w tym genetycznych, wpływających na szybkość i stopień wystąpienia przerostu mięśnia lewej komory u chorych z AS jak i jego cofnięcia się w wyniku przeprowadzonego zabiegu operacyjnego AVR.

Wszyscy chorzy stanowiący grupę osób badanych w prezentowanej pracy spełniali kryteria najnowszych wytycznych AHA/ACC i ESC kwalifikujące ich do operacji wymiany zastawki aortalnej¹⁰⁷. Mieli ciasną stenozę aortalną ze średnią maksymalną prędkością przepływu przez zastawkę 460 ± 83 cm/s, średnim AVA $0,8 \pm 0,3$ cm², średnim gradientem przez zastawkę 56 ± 22 mmHg oraz wszyscy chorzy mieli objawy kliniczne wady serca. Tylko 4 pacjentów przed zabiegiem nie miało objawów niewydolności serca. W badanej grupie nie było chorych, u których wymagana była dodatkowa diagnostyka (próba wysiłkowa, echo dobutaminowe czy inwazyjna ocena gradientów przez zastawkę aortalną) celem oceny wskazań do operacji AVR. Badana grupa pacjentów dzięki licznym i restrykcyjnym kryteriom wyłączenia była stosunkowo jednorodna - byli to chorzy z izolowaną stenozą zastawki aortalnej (bez innych wad serca) i nie przebyli wcześniej zawału mięśnia serca. Zamiarem moim było takie dobranie kryteriów kwalifikujących do projektu, aby stworzyć jak najbardziej

jednorodną grupę, gdzie efekt izolowanej ciasnej stenozы zastawki aortalnej można by było traktować jako model czystego przeciążenia ciśnieniowego mięśnia lewej komory.

1.2. Analiza znaczenia płci u chorych z AS

W badanej grupie kobiety stanowiły mniejszość oraz były istotnie statystycznie starsze od mężczyzn. Jest to zgodne z danymi epidemiologicznymi, że większość pacjentów z AS stanowią mężczyźni. W 1999 roku w Stanach Zjednoczonych (Cardiovascular Health Study) 85% operacji AVR u osób powyżej 65 roku życia z powodu AS było przeprowadzonych u mężczyzn. Wraz z wiekiem zwiększa się odsetek kobiet chorujących na AS, ale dopiero około 90 roku życia liczba chorych kobiet na AS przewyższa liczbę chorych mężczyzn¹⁰⁸. Liczne badania podkreślają różnice w adaptacji mięśnia lewej komory do obciążenia ciśnieniowego pomiędzy kobietami a mężczyznami¹⁰⁹⁻¹¹¹. Hiperkinetyczna lewa komora, mniejsze jej wymiary, grubsze ściany mięśnia lewej komory w odpowiedzi na przeciążenie w przebiegu nadciśnienia tętniczego są częściej obserwowane u kobiet niż u mężczyzn. Również liczne publikacje podkreślają, że u kobiet chorujących na stenozę zastawki aortalnej częściej dochodzi do hiperkinezy mięśnia lewej komory, większego RWT, częściej i w większym stopniu dochodzi do koncentrycznego przerostu, występuje wyższy gradient przy tym samym AVA oraz odnoszą większe korzyści po AVR^{112, 113}. Wielu autorów podkreśla fakt lepszej frakcji wyrzutowej u kobiet w porównaniu do mężczyzn chorującymi na AS, między innymi zjawisko to opisywali w swoich pracach Aurigemma, Carrol, i Villari,^{110, 112, 114}. Autorzy jednak nie potrafili uzasadnić powyższej obserwacji. Kontrowersyjne jest również znaczenie nadmiernego przerostu mięśnia lewej komory w odpowiedzi na AS występujący stosunkowo

częściej u kobiet. Orsinelli i wsp. udowodnili, że podwyższony RWT spotykany właśnie częściej u kobiet związany jest ze zwiększoną śmiertelnością operacyjną wymiany zastawki aortalnej¹¹⁵. W grupie chorych biorących udział w tym badaniu nie było istotnych różnic w parametrach echokardiograficznych oceniających budowę i funkcję lewej komory jak i dotyczących stopnia zaawansowania wady serca. W swojej pracy nie obserwowałem istotnych różnic w rozkładzie różnych typów przebudowy i zmiany geometrii lewej komory w zależności od płci. Może to wynikać z nierównej ilości kobiet i mężczyzn jak i stosunkowo małej liczebności kobiet w badanej przeze mnie grupie. Jedynie wykazałem, że statystycznie szersza była aorta wstępująca w grupie mężczyzn. Nie było też różnic w masie lewej komory jak i jej indeksie pomiędzy kobietami a mężczyznami. Jest to zgodne z obserwacjami innych badaczy np. Aurigemma, który stwierdził podobną LVM i LVMI u kobiet i mężczyzn chorujących na stenozę aortalną powyżej 60 roku życia¹¹⁰. Mimo różnic w fizjologicznej masie lewej komory pomiędzy płciami różnica ta zaciera się w stanach patologicznych. Próbuje to zjawisko tłumaczyć hipoteza zaproponowana przez Haywarda i wsp., że istotną rolę odgrywa fizjologiczny spadek hormonów płciowych, który ma przeciwstawne działanie na masę lewej komory u kobiet i mężczyzn¹¹⁶. W wieku rozrodczym lewa komora zwiększa swoją masę w stopniu większym u mężczyzn (działanie anaboliczne androgenów) niż u kobiet, które są poddane działaniu estrogenów (działanie antyproliferacyjne). Obserwowałem dodatkowo, iż u kobiet statystycznie istotnie częściej występowały bardziej zaawansowane formy zaburzeń funkcji rozkurczowej, co znajduje potwierdzenie w doniesieniach innych autorów¹¹⁷. Częstość występowania choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy nie była różna w zależności od płci. Nie znalazłem również różnic w ultradźwiękowej charakterystyce mięśnia lewej komory za pomocą CVIBS w zależności od płci.

1.3. Analiza nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej

Nadciśnienie tętnicze występowało u 27 pacjentów tj. 46%, a choroba wieńcowa u 24 pacjentów tj. 41%. Badana przeze mnie grupa chorych nie różniła się pod względem nasilenia przerostu mięśnia lewej komory ani wielkości jam serca jak również pod względem częstości występowania zaburzeń funkcji skurczowej lub rozkurczowej w zależności od występowania lub nie nadciśnienia tętniczego czy choroby wieńcowej serca. Podobne wyniki przedstawili w swojej pracy inni autorzy^{29, 109, 118}. Warto zauważyć, że rozpoznanie nadciśnienia tętniczego u chorych z AS jest utrudnione poprzez maskowanie objawów w wyniku zmniejszonego rzutu serca, a leczenie utrudnione z powodu wpływu tego leczenia na specyficzne warunki hemodynamiczne. Powoduje to, że leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z AS jest często zaniechane z powodu obawy przed wystąpieniem lub nasileniami objawów wady serca.

1.4. Funkcja skurczowa mięśnia lewej komory

W większości pacjenci włączeni do badania mieli zachowaną funkcję skurczową mięśnia lewej komory ze średnią frakcją wyrzutową $72 \pm 13\%$. Tak relatywnie wysoka wartość LVEF w badanej grupie wynikała między innymi z faktu, że żaden z pacjentów włączonych do badania nie przeżył wcześniej zawału mięśnia sercowego. Warto zaznaczyć, że obecnie przy dostępnych narzędziach diagnostycznych i metodach leczniczych nie tak często są hospitalizowani pacjenci, u których dochodzi do znacznego upośledzenia funkcji skurczowej w wyniku zaawansowania wady serca. Istotne jest również, że w wyniku mechanizmów adaptacyjnych dochodzi do przerostu mięśnia lewej komory, zmniejszenia wymiaru oraz objętości późnoskurczowej lewej komory, a nawet do hiperkinezy mięśnia lewej komory, co

skutkuje wysokim odsetkiem opróżniania lewej komory. Jedynie u 6 pacjentów, tj 10 % całej badanej grupy, wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory przed AVR była $< 50\%$. W tej grupie chorych grubość mięśnia lewej komory była niższa, a masa mięśnia lewej komory wykazywała tendencję wzrostową, co można tłumaczyć istotnie statystycznie powiększonymi wymiarami zarówno końcowoskurczowymi jak i końcoworozkurczowymi mięśnia lewej komory. Może to być wynikiem niewystarczających mechanizmów adaptacyjnych do przeciążenia ciśnieniowego lub świadczyć o wyczerpaniu się tych mechanizmów w wyniku trwania i progresji wady serca. Potwierdzeniem tej hipotezy jest fakt, iż wartość CVIBS w tej grupie chorych była istotnie statystycznie niższa, co pośrednio może świadczyć o szczególnie nasilonym procesie włóknienia w tej grupie chorych. Dodatkowo lewa komora u chorych z obniżoną frakcją wyrzucania była bardziej obciążana zarówno w skurczu, o czym świadczy podwyższona wartość napięcia końcowoskurczowego mięśnia lewej komory cESS jak i w rozkurczu, o czym świadczy z kolei podwyższony stosunek E/Em , który dobrze koreluje z podwyższonym ciśnieniem późnorozkurczowym^{119, 120}.

1.5. Funkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory

W badanej grupie chorych przed operacją AVR ponad $\frac{3}{4}$ pacjentów miała zaburzoną funkcję rozkurczową. Większość zaburzeń rozkurczu stanowiła łagodna dysfunkcja pod postacią zwolnionej relaksacji mięśnia lewej komory. Jedynie u 11 chorych tj. 19% występowały bardziej zaawansowane formy zaburzeń rozkurczu (pseudonormalny czy restrykcyjny profil napływu). Częstość dysfunkcji rozkurczowej była wyraźnie większa w badanej przez mnie grupie chorych niż dysfunkcja skurczowa, co sugeruje, że u chorych z istotną stenoza zastawki aortalnej dochodzi w pierwszej kolejności lub w większym stopniu do zaburzeń rozkurczu. Ta obserwacja jest zgodna z wynikami innych badaczy^{27, 28, 121}.

Należy zwrócić uwagę, że w badanej przeze mnie grupie bardziej zaawansowane formy dysfunkcji rozkurczowej, które świadczą o podwyższonym ciśnieniu późnorozkurczowym oraz wzroście sztywności i spadku podatności mięśnia lewej komory nie są zbyt częste. Warto podkreślić, że średnia prędkość maksymalna wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego E_m w badanej grupie przed AVR była poniżej wartości prawidłowych, a jej stosunek do maksymalnej prędkości wczesnej fali napływu mitralnego (E/E_m) był podwyższony. Można przypuszczać, że u osób z AS te parametry są pomocne w monitorowaniu zaawansowania i dynamiki zmian funkcji rozkurczowej.

1.6. Przerost i przebudowa mięśnia lewej komory

Z danych dostępnych w literaturze wynika, że w przebiegu stenozы aortalnej część chorych rozwija istotny przerost mięśnia lewej komory, a u innych chorych jest on niewielki lub nie występuje w ogóle mimo takiego samego zaawansowania wady^{122, 123}. W badanej przeze mnie grupie jedynie około u jednej czwartej chorych z AS (15 pacjentów tj. 26%) nie doszło do przerostu mięśnia lewej komory. Średnia masa lewej komory wynosiła przed zabiegiem (LVM) 262 ± 88 g, a jej indeks (LVMI) 143 ± 45 g/m². W pracy Seilera i wsp. stwierdzono brak przerostu w wieloletniej obserwacji historii naturalnej stenozы aortalnej u 10% chorych⁴². W swojej pracy Dellegren i wsp. wykazał brak przerostu mięśnia lewej komory u 20% chorych kierowanych do operacji AVR, a Kupari i wsp. w analizie osób z ciasną stenozą aortalną wykazał brak przerostu u 23% pacjentów^{6, 84}. Rozbieżności pomiędzy badaczami mogą wynikać z różnej charakterystyki badanych grup (zaawansowania wady) jak i również z innych metodologicznych sposobów analizowania przerostu. Warto w tym miejscu nadmienić,

że brak jest zgody pomiędzy ekspertami, co do najlepszego sposobu oceny przerostu mięśnia lewej komory. Powszechnie w pracach naukowych stosuje się indeksowanie wyliczonej masy lewej komory do powierzchni ciała (BSA), co jednak zaniża końcową wartość u osób otyłych. W grupie pacjentów właśnie ze znaczną nadwagą oraz dzieci zaleca się stosowanie indeksowania LVM do wzrostu podniesionego do potęgi 2,7 ($\text{height}^{2,7}$). W badanej grupie pacjentów nie było chorych nadmiernie otyłych, a wyniki obu sposobów indeksowania masy lewej komory korelowały ze sobą. W pracach samego Devereux pojawiają się różne wartości LVMI, powyżej którego mamy prawo rozpoznawać przerost mięśnia lewej komory (Tabela 42). Do swojej pracy przyjąłem wartości, które są powszechnie używane w dużych badaniach klinicznych (The Preserve Trial, The Life Study)^{95, 124}. Zbliżone, choć nieco mniejsze wartości są rekomendowane do obliczania przerostu mięśnia lewej komory jak i podziału na typy przebudowy w wytycznych Sekcji Echokardiografii ESC^{89, 125}.

Publikacje	LVMI
Devereux RB, JACC 1984 ¹²⁶	110 g/m ² dla kobiet 134 g/m ² dla mężczyzn
Levy D, the Framingham Heart Study, Am J Cardiol, 1987 ⁸	102 g/m ² dla kobiet 143 g/m ² dla mężczyzn
Agabiti-Rosei, Blood Pressure 2001 ²	125 g/m ² dla kobiet 125 g/m ² dla mężczyzn

Devereux RB, Am J Cardiol, 1996 ⁹⁶	104 g/m ² dla kobiet
Palmieri V, JACC 1999 The Preserve Study ⁹⁵	116 g/m ² dla mężczyzn
Recommendation for chamber quantification, J Am Soc Echocardiogr ⁸⁹ ; Eur J Echocardiogr 125	95 g/m ² dla kobiet 115 g/m ² dla mężczyzn

Tabela 42. Wartości LVMI w zależności od autorów

Jedynie 3 (5,2%) pacjentów miało prawidłową geometrię mięśnia lewej komory przed operacją AVR, a u znacznej większości chorych (48 pacjentów, tj 82,8%) doszło do koncentrycznych form zmiany geometrii mięśnia lewej komory tj. koncentrycznej przebudowy lub koncentrycznego przerostu. U 7 (12,1%) pacjentów mechanizmy adaptacyjne były wyczerpane i doszło do poszerzenia wymiaru jamy lewej komory i ekscentrycznej formy przerostu. Nie było różnic w przeroście i typach przebudowy ze względu na płeć.

Podobnie jak wielu autorów wskazuje na brak lub słabą korelację pomiędzy stopniem zawansowania stenozы zastawki aortalnej, a przerostem lewej komory nie wykazałem korelacji pomiędzy stopniem zaawansowanie stenozы zastawki aortalnej w ocenie echokardiograficznej a stopniem przerostu mięśnia lewej komory. Udało się jedynie wykazać słabą korelację pomiędzy gradientami ciśnień przez zastawkę, a grubością przegrody m-k i ściany tylnej. Wpływu gradientów przezzastawkowych na LVM i LVMI już jednak nie

obserwowano. Dodatkowo wykazałem, że jedynie okrężne napięcie końcowoskurczowe mięśnia lewej komory (cESS) słabo, ale znamienne statystycznie korelowało z LVM i LVMI, co można tłumaczyć, że pomiar właśnie tego parametru najbardziej oddaje stan obciążenia mięśnia lewej komory. Okrężne napięcie końcowoskurczowe mięśnia lewej komory (cESS) istotnie wpływa na całkowitą funkcję mięśnia lewej komory i jest miarą obciążenia następczego, które ogranicza skracanie włókien mięśniowych pod koniec skurczu mięśnia lewej komory. cESS jest pochodną interakcji obwodowych warunków hemodynamicznych oraz ciśnienia w jamie lewej komory, jej wymiarów i grubości mięśnia lewej komory. Wiarygodny pomiar obciążenia ciśnieniowego lewej komory musi więc uwzględniać czynniki zewnętrzne oraz wewnętrzne działające na miokardium.

1.7. Analiza zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych - CVIBS

Dużo jest doniesień o przydatności ultradźwiękowej charakterystyki tkanek za pomocą CVIBS u pacjentów z chorobą wieńcową, w zawale mięśnia sercowego, u chorych z nadciśnieniem tętniczym czy chorych z różnego typu kardiomiopatii 60, 61, 65, 127. Są również prace analizujące jakościowo miokardium u osób otyłych, u osób leczonych antracyklinami, po przeszczepie serca czy z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie 56, 127, 128. Niewiele jest jednak danych na temat CVIBS u pacjentów z wadami serca, a w szczególności z izolowaną stenozą zastawki aortalnej. Pacileo i wsp. analizowali CVIBS u dzieci z wrodzoną stenozą zastawki aortalnej o umiarkowanym nasileniu nie znajdując zmian w wartościach CVIBS w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej 14. Obserwacja ta była tłumaczona niedużym nasileniem stenozy oraz być może zbyt krótkim czasem ekspozycji mięśnia lewej komory na przeciążenie objętościowe u dzieci.

Jedynie włoska grupa pod kierownictwem Vitantonio Di Bello w jednej z prac podjęła próbę oceny diagnostycznej i prognostycznej ultradźwiękowej charakterystyki miokardium u pacjentów z izolowaną ciasną stenozą zastawki aortalnej ^{67, 129}. W badanej przez siebie grupie wykazali, że u pacjentów z uszkodzoną funkcją skurczową mięśnia lewej komory, u których doszło do rozwinięcia niewydolności serca w wyniku wyczerpania się mechanizmów adaptacyjnych, CVIBS ulega istotnemu obniżeniu. Głównym założeniem przy analizie przydatności CVIBS przez badaczy w analizie funkcji i oceny jakościowej mięśnia lewej komory jest jego korelacja z zawartością tkanki łącznej, a tym samym nasilenia włóknienia miokardium. Wykazano tą zależność w licznych pracach oceniających stopień włóknienia mięśnia lewej komory za pomocą czynników biochemicznych (PIP I – stężenie propeptydu prokolagenu I) czy w bezpośredniej ocenie biopsatów mięśnia lewej komory ⁶⁴.

W analizowanej przeze mnie grupie chorych przed operacją AVR średni CVIBS dla przegrody m-k wynosił $5,4 \pm 1,6$ dB, a dla ściany tylnej $6,1 \pm 2,0$ dB. Przy podziale na typy przebudowy i geometrii mięśnia lewej komory jedynie w grupie chorych z najbardziej zaawansowaną formą uszkodzenia mięśnia lewej komory obserwowałem statystycznie znamiennej najniższą wartość CVIBS. Świadczyć może to o dodatkowej przydatności ultradźwiękowej charakterystyki miokardium za pomocą CVIBS w analizie zaawansowania włóknienia mięśnia lewej komory u pacjentów, u których doszło do wyczerpania mechanizmów adaptacyjnych. Przed zabiegiem AVR 23 osoby tj. 40% miały prawidłową wartość CVIBS ≥ 6 db. Nie znalazłem różnic w wartościach CVIBS w podgrupach chorych podzielonych w zależności od funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Ta obserwacja jest sprzeczna do wyników innych badaczy opisujących korelację wartości CVIBS z zaawansowaniem dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory w nadciśnieniu tętniczym ^{65, 68}. Rozbieżność ta może wynikać z innej specyfiki grupy chorych ze stenozą

zastawki aortalnej, w której to w sposób bardziej nasilony i zauważalny dochodzi do przeciążenia ciśnieniowego i przerostu mięśnia lewej komory. Może prowadzić to do uniemożliwienia detekcji przez CVIBS tak subtelnych zmian funkcji rozkurczowej i wpływać na generalne obniżenie wartości CVIBS w całej grupie, co maskuje wpływ funkcji rozkurczowej na jej wartość. Warto w tym miejscu nadmienić, że brak korelacji CVIBS z funkcją rozkurczową w mojej pracy dotyczył tradycyjnych parametrów wykorzystywanych przy analizie rozkurczu (napływ mitralny i z żył płucnych). Analizując bardziej nowoczesne parametry rozkurczu takie jak szybkość wczesnego ruchu pierścienia mitralnego (E_m) za pomocą doplera tkankowego i oznaczenie stosunku E/E_m , którego wartość może być miarą ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze, wykazałem, że w grupie chorych z wyjściowym CVIBS poniżej 6 dB istotnie statystycznie niższa była prędkość E_m , a wyższy stosunek E/E_m co może świadczyć o bardziej zaawansowanej dysfunkcji rozkurczowej i wyższym ciśnieniu późnorozkurczowym w tej podgrupie chorych. Dodatkowo istniała stosunkowo silna dodatnia korelacja wartości CVIBS z prędkością pierścienia mitralnego E_m a ujemna ze stosunkiem E/E_m . Potwierdza to przydatność ultradźwiękowej charakterystyki tkanek do analizy funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u pacjentów z AS. Warto zauważyć, że zastosowanie E_m i stosunku E/E_m jest ugruntowane do oceny ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze. Prędkość E_m jest mniej podatna na przeciążenie objętościowe, co opisałem u chorych z niewydolnością nerek poddanych hemodializie, jak i również może jest mniej podatna na przeciążenie ciśnieniowe obserwowane u pacjentów z AS.

Nie obserwowałem opisywanego przez innych autorów obniżenia wartości CVIBS u chorych z uszkodzoną frakcją skurczową lewej komory, czyli w grupie chorych z $LVEF < 50\%$ ¹²⁹.

Brak tej zależności w mojej pracy może wynikać z faktu, iż chorzy w podgrupie chorych z

uszkodzoną funkcją skurczową mieli tylko nieznacznie obniżoną frakcję wyrzutową (średnia LVEF w tej grupie $43 \pm 4\%$). Niższa wartość CVIBS opisywana przez Di Bello i wsp. była w grupie chorych z bardziej uszkodzoną funkcją skurczową i w większym stopniu obniżoną frakcją wyrzutową niż w badanej przeze mnie podgrupie. Wykazana przeze mnie dodatnia korelacja wartości CVIBS z frakcją wyrzutową i frakcją skracania lewej komory może potwierdzać związek funkcji skurczowej lewej komory z ultradźwiękową charakterystyką mięśnia sercowego u chorych z AS.

Nie obserwowałem korelacji CVIBS z parametrami istotności stenozy zastawki aortalnej takimi jak prędkość maksymalna przez zastawkę, AVA, AVA/BSA, VTI_{lvot}/VTI_{Ao} czy gradienty przez zastawkę. Warto przypomnieć, że powyższe parametry echokardiograficzne istotności stenozy aortalnej nie korelowały z masą lewej komory, jej indeksem czy formami zaawansowania przebudowy mięśnia sercowego. Wykazałem w swojej pracy jednak istotną statystycznie ujemną korelację wartości CVIBS z masą lewej komory oraz jej indeksem – im większa masa lewej komory tym mniejsza amplituda CVIBS. Dodatkowo istniała ujemna istotna statystycznie korelacja wartości CVIBS z określonym napięciem końcowoskurczowym mięśnia lewej komory cESS. Świadczyć to może o tym, że ultradźwiękowa charakterystyka miokardium za pomocą CVIBS jest parametrem, który zależny jest od faktycznego przeciążenia ciśnieniowego lewej komory, którego wykładnikiem jest wartość cESS jak i również wartość CVIBS koreluje ze skutkami tego przeciążenia pod postacią przerostu mięśnia lewej komory.

1.8. Analiza polimorfizmów wybranych genów

W badanej przeze mnie grupie chorych rozkłady polimorfizmu *I/D* genu enzymu konwertującego ACE i polimorfizmu *A1166C* genu kodującego receptor AT1 były zgodne z regułą Hardy’ego-Weinberga.

1.8.1. Polimorfizm *I/D ACE*

Polimorfizm *I/D ACE* jest jednym z najczęściej badanych potencjalnych genetycznych markerów chorób układu sercowo-naczyniowego od czasu pionierskiej publikacji Cambiena i wsp. z 1992 roku, którzy jako pierwsi udowodnili związek genotypu *DD* z przebyłym zawałem mięśnia sercowego ¹³⁰.

Wyniki badań przeprowadzone w ocenie roli tego polimorfizmu w patogenezie przerostu lewej komory w różnych grupach są często przeciwstawne. Shunkert i wsp. wykazał istotny związek allela *D* z przerostem mięśnia sercowego ocenianym elektrokardiograficznie na dużej grupie 1428 osób ¹³¹. Związek ten był szczególnie silny wśród mężczyzn i osób bez nadciśnienia tętniczego. Podobne wyniki uzyskali Kitamura i wsp. w populacji 890 kobiet japońskich z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego ¹³². Analiza przeprowadzona przez Lindpaintnera i wsp. w populacji Framingham (2439 osób) nie ujawniła związku polimorfizmu *I/D ACE* z przerostem mięśnia lewej komory ocenianego echokardiograficznie ¹⁰⁵. Z kolei w swojej pracy Hernandez i wsp. stwierdzili, iż stopień przerostu lewej komory u chorych po transplantacji nerki koreluje z obecnością allelu *D* ¹³³. Również w rodzinie uwarunkowanej kardiomiopatii przerostowej Lechin i wsp. obserwowali istotny wpływ allelu *D* na stopień przerostu lewej komory, zaś Marian i wsp. wykazali większą częstość nagłych zgonów wśród nosicieli genotypu *DD* ¹³⁴. Dlatego też w analizie własnych danych również

uwzględniłem wpływ obecności lub nie allelu *D* na parametry echokardiograficzne istotności przerostu mięśnia lewej komory. Gruchała i wsp. w grupie 361 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową nie wykazali wpływu polimorfizmów genów ACE *I/D* i AT1R *A1166C* na masę i funkcję mięśnia lewej komory ¹³⁵. Przez Montgomeriego i wsp. została wysunięta hipoteza, iż wpływ czynników genetycznych układu RAA może być ujawniony w sytuacjach związanych z wyjątkowym obciążeniem mięśnia lewej komory ¹³⁶. Największy wzrost masy lewej komory serca obserwowali u rekrutów z genotypem *DD* obciążonych ekstremalnym wysiłkiem fizycznym. Tak więc, można spodziewać się u chorych z przeciążeniem ciśnieniowym lewej komory z powodu stenozы aortalnej szczególnie wyrażonego przerostu mięśnia lewej komory u chorych z genotypem *DD*. Stosunkowo niewiele prac analizujących związki pomiędzy przerostem lewej komory serca, a polimorfizmami genów układu renina-angiotensyna-aldosteron wśród pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ukazało się do tej pory.

Wong i wsp. wykazali na grupie 54 chorych z AS, że przerost lewej komory opisywany przez RWT nie korelował z AVA ani ciśnieniem późnoskurczowym w lewej komorze, a jedynie był wyraźnie większy u chorych z genotypem *DD* ⁸⁵. Podobnie w swojej pracy Dellgren i wsp wykazali, że większa masa lewej komory oceniana w grupie 82 pacjentów z AS była związana z obecnością allelu *D* i przerost lewej komory występował u 92% chorych z genotypem *DD*, 80% z *DI* i 60% z *II* ⁸⁴. Częstość była podobna u kobiet i mężczyzn. Z drugiej strony praca Ortleppa i wsp. nie potwierdziła wcześniejszych doniesień o związku polimorfizmu genów układu RAA ze stopniem przerostu lewej komory u chorych z AS ⁷⁷.

W materiale własnym nie wykazałem związku polimorfizmu *I/D* genu ACE ze stopniem przerostu mięśnia lewej komory, choć granicznie statystycznie masa lewej komory była

najwyższa u homozygot *DD*. Obserwowałem jedynie, że stopień zaawansowania AS reprezentowany przez VTI_{Vot}/VTI_{Ao} był najwyższy u chorych z genotypem *DD*. Dodatkowo wykazałem, że obecność allelu *D* jest związana z mniejszym polem powierzchni stenozy aortalnej wyrażonym zarówno jej wartością bezwzględną jak i indeksem. Ta obserwacja związku zaawansowania stenozy aortalnej z obecnością allelu *D* nie jest potwierdzona przez innych badaczy. Związek ten można próbować tłumaczyć podobną etiologią zmian zwyrodnieniowych na zastawce aortalnej, a zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych. Większy stopień zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych oceniany angiograficznie udokumentowano u chorych z allelem *D* przez Hibi i wsp.

1.8.2. Polimorfizm *A1166C* genu *AT1R*

Większość efektów angiotensyny II wywierana jest przez receptor typu 1 (*AT1R*), wydaje się więc, że jego warianty polimorficzne mogą być związane z patofizjologią chorób układu krążenia. W pracy Takami i wsp. gdzie badano związek allela *C* z przerostem lewej komory wśród japońskiej populacji zdrowych osób wykazano, że pacjenci z allelem *C* mieli grubszą ścianę lewej komory niż pacjenci z genotypem *AA* ¹³⁷. Osterop i wsp. wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową (117 chorych) wykazał wpływ allela *C* na stopień przerostu lewej komory ¹³⁸. Kurland i wsp. wykazali związek allela *C* z regresją przerostu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorem receptora *AT1* ¹³⁹. Wśród pacjentów z allelem *C* grubość przegrody międzykomorowej oraz wartość masy lewej komory były wyższe niż w grupie pacjentów bez tego allela. W badanej przeze mnie grupie chorych nie stwierdziłem istotnie statystycznych związków z występowaniem genotypów *AC*, *CC* i *AA* oraz występowaniem lub nie allelu *C* z przerostem mięśnia lewej komory i

echokarodigraficznymi parametrami zaawansowania stenozы aortalnej. Należy podkreślić, iż liczba publikacji dotycząca związku polimorfizmu *A1166C AT1R* z przerostem lewej komory w porównaniu do analiz poświęconych polimorfizmowi *I/D ACE* jest znacznie mniejsza.

Wysunięte są hipotezy, że obecność allelu C moduluje odpowiedź kompensacyjną lewej komory na przeciążenie ciśnieniowe poprzez związek allela C z upośledzonym procesem regulacji gęstości receptora AT1 w dół (down regulation) w warunkach wysokiego stężenia angiotensyny II i związanej z tym nadmiernej aktywacji układu RAA. Nie zostało to jednak ostatecznie potwierdzone.

1.9. Operacja wymiany zastawki aortalnej

U żadnego z pacjentów wstępnie zakwalifikowanego do projektu nie wystąpił zgon w trakcie operacji jak i we wczesnym okresie okołoperacyjnym. Zgodnie z danymi z badania The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease śmiertelność operacyjna zabiegu AVR wynosi średnio 3,1%, a w innych dostępnych rejestrach waha się od 3,1 do 7,0% 26, 108. Należy pamiętać o tym, że chorzy kwalifikowani przeze mnie do tego projektu byli chorymi niskiego ryzyka operacyjnego (niski EurScore), bez przebytego wcześniej zawału serca, z zachowaną dobrą frakcją wyrzutową, operowani byli w trybie planowym oraz w ośrodku o dużym doświadczeniu. Wszczepiono 25 mechanicznych protez oraz 33 biologiczne zastawki w ujście aortalne. Równoczesną operację pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) przeprowadzono u 17 osób tj. 29%, co pozostawało bez wpływu na częstość powikłań okołoperacyjnych. Wielokrotnie przez licznych autorów był podnoszony problem rodzaju i wielkości implantowanej zastawki na stopień i tempo wstecznej przebudowy lewej komory,

redukcji masy lewej komory oraz rokowanie odległe, co będzie poruszone w dalszej części dyskusji.

Nie jest zaskoczeniem, że biologiczną zastawkę implantowano statystycznie starszym pacjentom, a co za tym idzie istotnie starsze kobiety w badanej grupie częściej otrzymywały biologiczną zastawkę. Nie było różnic w wielkości implantowanych zastawek zależnie od płci. Obserwowałem jedynie, że wraz z wiekiem operowanych pacjentów malał rozmiar wszczepianych zastawek. Można ten fakt tłumaczyć tym, że najprawdopodobniej osoby z wąskim pierścieniem są bardziej narażone na starcze zwyrodnienie zastawek bez poprzedzającego procesu zapalnego. Dodatkowo z wiekiem zwiększał się odsetek wszczepianych biologicznych zastawek, które statystycznie były mniejsze od mechanicznych.

2. DANE KLINICZNE I ECHOKARDIOGRAFICZNE PO WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ

2.1. Objawy kliniczne

Podczas wizyty kontrolnej 48 pacjentów tj 83% podało, że po operacji wymiany zastawki aortalnej wyraźnie lepiej się czują i mają lepszą wydolność fizyczną. Przed zabiegiem AVR tylko 4 pacjentów nie miało objawów niewydolności serca, a 2 pacjentów miało dolegliwości spoczynkowe (NYHA IV). Po AVR większość chorych była bez objawów lub miała je o niewielkim nasileniu (NYHA I), a tylko 9 pacjentów było w klasie NYHA II lub III. Żaden chory po AVR nie miał spoczynkowych dolegliwości (NYHA IV). Warto zauważyć, że pacjenci, którzy nie zgłosili poprawy stanu klinicznego w wyniku AVR byli w statystycznie istotnie wyższej klasie NYHA po operacji niż pacjenci, którzy stwierdzili poprawę.

2.2. Waga pacjentów

W badanej przeze mnie grupie chorych po średnim okresie 18 miesięcy od AVR zwiększyła się istotnie statystycznie waga i BMI pacjentów. Większe przybieranie na wadze obserwowałem wśród mężczyzn po AVR. Przybieranie na wadze jest zjawiskiem spotykanym dość często u przewlekle chorych po ciężkich operacjach, których stan zdrowia uległ poprawie. Pacjenci ci w okresie rekonwalescencji są przekarmiani, a w późniejszym okresie po operacji w poczuciu zdrowia nie przestrzegają diety ani zdrowego stylu życia¹⁴⁰. Przybieranie na wadze nie jest niestety zazwyczaj kompensowane przez większą aktywność fizyczną.

2.3. Analiza ciśnienia tętniczego

U chorych w badanej przeze mnie grupie doszło również po operacji wymiany zastawki aortalnej do wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego średnio o 10%. Liczba osób z ciśnieniem skurczowym > 130 mmHg wzrosła z 38, tj. 65% do 41, tj. 41% po AVR. Było ono obserwowane częściej u kobiet oraz u chorych, którym implantowano mechaniczne protezy. Chorzy z istotną stenozą zastawki aortalnej mimo wyraźnych zaleceń AHA/ACC oraz ESC wydają się nie otrzymywać optymalnego leczenia hipotensyjnego²⁵. Może to wynikać z tego, że lekarze prowadzący chorych ze stenozą aortalną z obawy przed wystąpieniem hipotonii oraz objawami spadku perfuzji obwodowej nie optymalizują leczenia hipotensyjnego. Jedną z przyczyn wzrostu ciśnienia tętniczego po AVR może być fakt, iż po operacji wymiany

zastawki aortalnej, czyli po usunięciu przeszkody w wypływie krwi przerośnięta często hiperkinetyczna lewa komora jest w stanie generować wyższe ciśnienie tętnicze krwi.

Istotną obserwacją jest to, że u chorych, u których doszło do wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowałem istotnie statystycznie mniejszą redukcję w wyniku AVR masy lewej komory i jej indeksu. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, że ciśnienie tętnicze po AVR gra istotną rolę w przebiegu regresji przerostu lewej komory ¹⁴¹. Wykazano, że wysokie skurczowe ciśnienie tętnicze istotnie spowalnia i uniemożliwia całkowitą redukcję przerostu lewej komory. W 10-letniej obserwacji po AVR Lund i wsp. wykazał, że pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym mają w odległej obserwacji istotnie większą masę lewej komory ⁵¹. Imanaka i wsp. wyciągnął nawet daleko idący wniosek, iż właściwa kontrola ciśnienia tętniczego po AVR może być nawet istotniejsza niż selekcja odpowiedniego rodzaju i wielkości implantowanej protezy ¹⁴². Dodatkowo wykazał, że nie tylko, jak się powszechnie uważa resztkowy gradient przez zastawkę ma wpływ na regresję LVM i wsteczną przebudowę mięśnia lewej komory, lecz również utrzymywanie skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 130 mmHg. Należy zauważyć, że wpływ na to czy wystąpi pełna regresja masy lewej komory ma ciśnienie w lewej komorze, a nie wyłącznie resztkowy gradient przez zastawkę. Właśnie skurczowe ciśnienie tętnicze obok gradientu przez zastawkę aortalną determinuje ciśnienie w lewej komorze. Tak więc, szczególnie u chorych, u których pozostaje relatywnie duży gradient przez protezę zastawki aortalnej prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego powinna przynieść jak najwięcej korzyści.

2.4. Analiza wymiarów lewej komory i aorty

Po operacji wymiany zastawki aortalnej obserwowałem statystycznie znamiennej redukcję grubości przegrody m-k i ściany tylnej oraz istotnie statystycznie zmniejszenie

wymiaru skurczowego i rozkurczowego jamy lewej komory. Względna grubość mięśnia lewej komory RWT po operacji wymiany zastawki nie zmieniła się istotnie. Brak istotnej zmiany RWT świadczy o proporcjonalnym zmniejszaniu się grubości mięśnia i wymiarów jamy lewej komory. Może to pośrednio świadczyć o tym, że proces adaptacji do podwyższonego ciśnienia mięśnia lewej komory przebiegał w sposób kompensacyjny w badanej grupie chorych. Dodatkowo obserwowałem istotne statystycznie poszerzenie części wstępującej aorty u kobiet oraz u chorych z implantowaną protezą mechaniczną w stosunku do stanu sprzed operacji. Obserwacja ta może wynikać z faktu, iż właśnie u kobiet i osób z wszczepioną zastawką mechaniczną obserwowałem istotnie statystycznie wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze po AVR. Dodatkowo wpływ na powyższą obserwację mógł mieć fakt, iż u 3 mężczyzn z powodu postenotycznego poszerzenia aorty wstępującej wszczepiono protezę aorty wstępującej (zabieg Bentala). Powyższego zabiegu nie przeprowadzono w badanej grupie kobiet.

2.5. Analiza funkcji skurczowej mięśnia lewej komory

U pacjentów z obniżoną wyjściowo frakcją wyrzutową ($<50\%$) doszło w wyniku AVR do istotnej statystycznie poprawy frakcji wyrzutowej średnio o 18%. Wzrost ten był większy w tej grupie chorych niż u pacjentów z wyjściowo prawidłową funkcją skurczową. Mimo to frakcja wyrzutowa po AVR w grupie z wyjściowym upośledzeniem funkcji skurczowej jednak nadal pozostawała istotnie statystycznie niższa niż u chorych z wyjściowo zachowaną frakcją wyrzutową. Podobną obserwację zmian LVEF opisał po roku obserwacji w swojej pracy Kuhl⁵⁰. Nie obserwowałem różnic w stopniu redukcji masy lewej komory pomiędzy tymi dwoma podgrupami chorych. Inne parametry echokardiograficzne również pozostawały

bez istotnych różnic. Biorąc pod uwagę korelację opisaną przez Lund'a i wsp, że frakcja wyrzutowa koreluje ujemnie z ilością tkanki łącznej w miokardium oraz ze zmianami morfoloicznymi miocytów (objętością komórek jądrowych) można by przypuszczać, że u pacjentów z dysfunkcją skurczową regresja przerostu mięśnia lewej komory będzie wolniej postępowała ⁴⁶. Istnieją doniesienia, które potwierdzają tę teorię ¹⁴³. Jednak wyniki pracy Tasca i wsp. nie potwierdziły, żeby obniżona wyjściowo frakcja wyrzutowa była czynnikiem rokowniczym pogarszającym prawdopodobieństwo regresji przerostu mięśnia lewej komory ¹⁴⁴. Również Hanayama i wsp w wieloletniej obserwacji nie znaleźli różnic w wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory u chorych, u których doszło lub nie do normalizacji masy lewej komory ¹⁴⁵.

2.6. Analiza funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory

W badanej grupie chorych nie obserwowałem istotnych zmian przed i po operacji wymianie zastawki aortalnej w średnich wartościach poszczególnych tradycyjnych parametrów funkcji rozkurczowej takich jak czas izowolumetrycznego rozkurczu, czas deceleracji fali E czy stosunek E/A. Jednak po uwzględnieniu wszystkich parametrów rozkurczu i po podziale chorych na pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową (ND), z łagodną dysfunkcją rozkurczową (DR), z umiarkowaną dysfunkcją rozkurczową (PF) oraz z zaawansowanym istotnym zaburzeniem funkcji rozkurczowej (RF) doszło do zmiany rozkładu tych typów funkcji rozkurczowej po AVR w kierunku mniej zaawansowanych form (np. z profilu pseudonormalnego do profilu o zwolnionej relaksacji mięśnia lewej komory). Istotną obserwacją jest fakt istotnego wzrostu prędkości wczesnego ruchu pierścienia mitralnego (Em) ocenianego za pomocą doplera tkankowego jak i spadku stosunku prędkości wczesnej fali napływu mitralnego do prędkości wczesnego ruchu pierścienia (E/Em).

Świadczyć to może, że w wyniku operacji wymiany zastawki aortalnej mogło dojść do wymiernego spadku ciśnienia późnorozkurczowego w jamie lewej komory. Wartości Em i E/Em zarówno wyjściowych jak i osiągniętych po operacji AVR oraz różnice tych wartości przed i po AVR znamienne korelowały z innymi danymi echokardiograficznymi, co opisałem w odpowiednich podrozdziałach dyskusji.

Brak poprawy samych parametrów napływu mitralnego mimo redukcji grubości mięśnia lewej komory może wynikać z faktu, iż średni czas obserwacji w opisywanej przeze mnie grupie był stosunkowo krótki i wynosił 18 miesięcy. Villari i wsp. wykazał w swojej 89 miesięcznej obserwacji, że po AVR funkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory normalizuje się stosunkowo późno ⁷. Ikonomidis i wsp. analizował związek regresji przerostu mięśnia lewej komory z funkcją rozkurczową mięśnia lewej komory 4 miesiące i 4 lata po AVR ⁴⁹. Wykazał, że do wstępnej poprawy profilu napływu mitralnego dochodzi tuż po zabiegu AVR jednak ten proces trwał nawet do 4 lat po AVR. Dodatkowo obserwował, że wydłużony czas rozkurczu izowolumetrycznego związany jest z utrzymującym się przerostem mięśnia lewej komory po AVR a wydłużony czas deceleracji wczesnej fali napływu mitralnego jest zależny od resztkowego gradientu przez protezę aortalną. Gjerdtsson i wsp analizował napływ mitralny z żył płucnych dzieląc pacjentów na dwie grupy – chorych bez lub z łagodną dysfunkcją rozkurczową oraz chorych z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją rozkurczową ¹⁴⁶. W ciągu pierwszych 2 lat po AVR nie obserwował istotnych zmian w rozkładzie zaburzeń rozkurczu mięśnia lewej komory jednak po okresie 10 letniej obserwacji ilość pacjentów w grupie z umiarkowaną/ciężką dysfunkcją rozkurczową dramatycznie wzrosła (z 13% po 2 latach do 61 % po 10 latach). Wydaje się, że duży wpływ na te wyniki miał fakt wyjściowego zaawansowanego wieku oraz fakt dalszego starzenia się obserwowanej populacji. Trudno więc rozdzielić wpływy włóknienia i jego zmian po operacji AVR jak i zmian w sercu

związanych ze starzeniem się pacjentów. Gjertsson i wsp. wykazał, że u chorych z gorszą funkcją rozkurczową po 10 latach od AVR gradient przez protezę zastawki aortalnej był wyraźnie wyższy, co pośrednio również podkreśla istotność unikania niedopasowania rozmiaru wszczepionej zastawki (PPM).

Niewiele jest prac wykorzystujących dopler tkankowy do oceny funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u chorych poddanych operacji AVR. Biorąc pod uwagę moje wyniki można przypuszczać, że u chorych z przerostem mięśnia lewej komory analiza ruchu pierścienia mitralnego za pomocą TDI jest bardziej czuła i wykrywa wcześniejsze i bardziej dyskretne zmiany w funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory niż tradycyjne parametry takie jak czas rozkurczu izowolumetrycznego, napływ mitralny czy napływ z żył płucnych. Potwierdzają to obserwacje Giorgi i wsp, który analizował ruch pierścienia mitralnego za pomocą TDI u chorych poddanych AVR z powodu stenozы ujścia ⁴⁸. Wykazał, że prędkość wczesnego ruchu pierścienia mitralnego Em oraz stosunek E/Em normalizują się w ok. 1 roku od AVR oraz, że zmiany w wartości Em ujemnie istotnie korelują ze spadkiem gradientów przez protezę zastawkową a stosunek E/Em koreluje z redukcją masy lewej komory i poprawą funkcji skurczowej wyrażonej wzrostem frakcji wyrzutowej

2.7. Analiza parametrów hemodynamicznych stenozы aortalnej oraz niedopasowania efektywnego pola otwarcia protez zastawkowych

Oczywistym jest, że po operacji wymiany zastawki aortalnej doszło do istotnego wzrostu efektywnego pola powierzchni ujścia zastawkowego (EOA) oraz wzrostu stosunku prędkości w drodze wypływu lewej komory do prędkości przez sztuczną zastawkę ($VTI_{I_{Vot}}/VTI_{A0}$). Doszło również do istotnego spadku prędkości przepływu przez protezę

zastawkową (V_{AOmax}). Istniała różnica w dynamice zmian (Δ) parametrów hemodynamicznych pomiędzy rodzajami wszczepionych zastawek. Mechaniczne zastawki dawały mniejsze gradienty resztkowe oraz lepszy stosunek VTI_{LVOT}/VTI_{AO} najpewniej w wyniku większego efektywnego pola powierzchni – mechaniczne protezy były statystycznie większych rozmiarów od zastawek biologicznych.

Warto w tym miejscu nadmienić, że efektywne pole otwarcia protezy zastawkowej indeksowane do pola powierzchni pacjenta EOA/BSA (cm^2/m^2) jest najlepszym fizjologicznym parametrem opisującym funkcję zastawek bez względu na ich rodzaj. Obliczane jest one z równania ciągłości i różni się od geometrycznego czy też nominalnego ujęcia zastawki. Zgodnie z danymi z literatury za wystąpienie niestosunku efektywnego pola otwarcia zastawki w stosunku do pola powierzchni pacjenta (PPM - prosthesis-patients mismatch) przyjmuje się wartość $<0,9 cm^2/m^2$. Dowiedziono, że wielkość EOA powyżej tej wartości zapobiega istotnemu rezydualnemu gradientowi przez protezę zastawkową. W badanej przeze mnie grupie chorych PPM wystąpił u 35 pacjentów, tj 60%. W pracach dedykowanych ocenie wpływu efektywnego pola otwarcia protezy zastawki aortalnej spotykana jest podobna częstość występowania PPM – w pracy Tasca i wsp. wartość EOA/BSA $<0,9 cm^2/m^2$ wystąpił u 53% badanych chorych. Tak stosunkowo duży odsetek chorych z niestosunkiem protezy tłumaczony jest ograniczeniami wynikającymi ze zbyt małego, często mocno zwapniałego i zwłókniałego pierścienia zastawki aortalnej, zwężeniem przerośniętej drogi wypływu lewej komory, czy też konstrukcjami wspierającymi strukturę i profil samej zastawki. Mimo możliwych technik operacyjnych poszerzania pierścienia czy poszerzania LVOT lub wymiany opuszki aorty istnieją liczne ograniczenia techniczne takie jak zwapniałe ujścia naczyń wieńcowych uniemożliwiające ich reinplantację czy wydłużanie

czasu klemowania aorty. Tak więc, wybór rozmiaru zastawki jest wypadkową warunków anatomicznych, potencjalnych korzyści z wybranego rodzaju i rozmiaru zastawki oraz ryzyka operacyjnego. U chorych z niestosunkiem efektywnego pola otwarcia protezy zastawkowej (PPM) obserwowałem istotnie statystycznie mniejszą redukcję LVM i LVMI. Dodatkowo obserwowałem, że chorzy z niestosunkiem efektywnego pola otwarcia protezy zastawkowej mieli tendencję do wyższych gradientów rezydualnych niż chorzy z prawidłowym EOA. Problem zbyt małego efektywnego pola otwarcia sztucznej zastawki był poruszany przez wielu badaczy. Wykazano, że zbyt małe efektywne pole powierzchni otwarcia protezy zastawkowej wpływa niekorzystnie na regresję przerostu mięśnia lewej komory. Tasca i wsp. wykazali silną zależność pomiędzy EOA, a tempem i zaawansowaniem redukcji przerostu mięśnia lewej komory. Podobnie jak w badanej przeze mnie grupie w pracach innych badaczy obserwuje się, iż mimo większych gradientów resztkowych oraz niższego EOA u chorych z niestosunkiem dochodzi jednak do zmniejszenia masy lewej komory po AVR. Tasca i wsp. wysunęli hipotezę, że istotne znaczenie obok samego EOA sztucznej zastawki ma przyrost powierzchni otwarcia zastawki po operacji AVR względem wartości wyjściowych. To tłumaczyć może obserwowaną przez niektórych autorów redukcję przerostu lewej komory u pacjentów z nawet bardzo zaawansowanym niedopasowaniem pola otwarcia zastawki. W mojej pracy obserwowałem jednak istotnie statystycznie mniejszy przyrost AVA i AVA/BSA u chorych z niestosunkiem efektywnego pola otwarcia protezy zastawki. Blais i wsp. oraz Rao i wsp. wykazali, że zbyt małe EOA prowadzi do zwiększonej śmiertelności po operacji wymiany zastawki. Ta obserwacja nie została potwierdzona przez prace opublikowane przez Ruel'a i wsp oraz Pibarota i wsp. stwierdzające, że wystąpienie niedopasowania EOA nie ma wpływu na śmiertelność w badanych przez siebie populacjach. Można podsumować, iż mimo wystąpienia w ponad połowie przypadków PPM i nieco gorszej regresji przerostu mięśnia

lewej komory u tych pacjentów, operacja AVR poprawia hemodynamikę wypływu krwi z lewej komory i powoduje odciążenie lewej komory.

2.8. Analiza przerostu i wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory

W wyniku operacji wymiany zastawki aortalnej obserwowałem statystycznie istotną redukcję przerostu mięśnia lewej komory wyrażonego za pomocą masy lewej komory jak i jej indeksów: względem pola powierzchni ciała oraz wzrostu pacjenta podniesionego do 2,7 potęgi. Przed zabiegiem AVR 15 pacjentów, tj 26% miało prawidłowy LVMI, a po operacji wymiany zastawki aortalnej liczba ta wzrosła do 37 chorych tj 64%. Procentowa średnia regresja masy mięśnia lewej komory w wyniku operacji wymiany zastawki aortalnej wynosiła 23%. Również 23% redukcję LVMI ocenianą za pomocą trójwymiarowej echokardiografii w grupie 30 pacjentów opisywał w rok po operacji AVR w swojej pracy Kuhl i wsp. Zakres regresji masy lewej komory dostępny z metaanalizy publikacji dostępnych z ostatnich 23 lat waha się od 12% do 43%. W przedstawionej pracy nie obserwowałem różnic w zależności od płci stopnia regresji przerostu mięśnia lewej komory. Hanayma i wsp wykazał, że płeć żeńska jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie całkowitej regresji przerostu mienia lewej komory. Przeciwnie wnioski wynikały z pracy Del Rizzo i wsp. gdzie dowiedziono, że płeć męska jest niezależnym czynnikiem predysponującym do redukcji masy lewej komory u chorych po wszczepieniu bezstentowej biologicznej protezy. Obserwacje własne jak i prace innych autorów nie potwierdzają powyższych hipotez. Dodatkowo nie obserwowałem różnic w zależności od rodzaju jak i nominalnego rozmiaru wszczepionej zastawki w stopniu redukcji masy mięśnia lewej komory. Różny profil hemodynamiczny zastawek mechanicznych oraz stentowych i bezstentowych zastawek biologicznych skłania do wysunięcia hipotezy, że rodzaj wszczepionej zastawki powinien wpływać na tempo i stopień

regresji przerostu mięśnia lewej komory. Istnieją doniesienia o korzystniejszym wpływie bezstentowych biologicznych zastawek na cofanie się przerostu lewej komory. Posiadają one lepszy profil hemodynamiczny zbliżony do natywnych zastawek a gradienty resztkowe są niskie. W badanej przeze mnie grupie chorych tylko jednej pacjentce wszczepiono zastawkę bezstentową (3F). Dalsze jednak prace Hanayma i wsp. czy Gaudino i wsp. wykazały, że rodzaj wszczepionej zastawki nie ma wpływu na przebieg redukcji masy lewej komory po AVR w obserwacji długoletniej. Podobnie Kul i wsp. nie wykazali żeby stopień redukcji masy lewej komory zależał od jakiegokolwiek typu implantowanej zastawki. Wnioski wynikające z przeprowadzonych opracowań zbiorczych jak i metaanalizy wykonanej przez zespół pod kierownictwem Sharmy obejmującej 1546 pacjentów są obecnie takie, że postęp redukcji LVMI nie zależy od płci, rodzaju ani nawet rozmiaru (nominalnego) wszczepionej zastawki. Warto zauważyć również, że najbardziej nasilony spadek masy lewej komory obserwuje się w ciągu pierwszych 6 miesięcy od AVR i osiąga on stabilizację po około roku od operacji. W swojej pracy Gjertsson'a i wsp wykazali, że redukcja LVMI o 29% została osiągnięta w 2 lata po AVR i nie zmieniła się w ciągu 10-letniej obserwacji.

Do analizy wstecznej przebudowy i geometrii lewej komory wykorzystałem model opisywany przy analizie przerostu lewej komory u osób z chorobą nadciśnieniową. Podzieliłem chorych w zależności od LVMI i RWT na chorych z prawidłową geometrią lewej komory (NG), koncentryczną przebudową (CR), koncentrycznym przerostem (CH) oraz ekscentrycznym przerostem (EH). Po zabiegu AVR obserwowałem istotną statystycznie zmianę rozkładu typów przebudowy i geometrii lewej komory. Zmiana rozkładu przebiegała w kierunku redukcji bardziej zaawansowanych form zaburzonej geometrii lewej komory, co świadczy o dokonaniu się wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory w wyniku operacji wymiany zastawki aortalnej. U chorych z prawidłową masą lewej komory po operacji wymiany

zastawki aortalnej obserwowałem statystycznie istotne niższe skurczowe ciśnienie tętnicze oraz niższe napięcie końcowoskurczowe mięśnia lewej komory (cESS). Istotnym jest, że chorzy, którzy zgłosili subiektywną poprawę stanu klinicznego po operacji AVR mieli większą redukcję LVM i LVMI. Może to wynikać z faktu, iż pacjenci zgłaszający poprawę mieli bardziej zaawansowaną stenozę zastawki aortalnej (statystycznie niższe AVA przed operacją), a po operacji nie różnili się istotnie parametrami echokardiograficznymi. Dodatkowo na podstawie analizy korelacji zaobserwowałem, że masa mięśnia lewej komory (LVM i LVMI) zmniejszała się wraz ze spadkiem napięcia końcowoskurczowego mięśnia lewej komory (cESS), spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP), wzrostem prędkości wczesnego ruchu pierścienia mitralnego (Em) oraz wzrostem efektywnego pola otwarcia protezy zastawkowej (EOA). W analizie regresji logistycznej wykazałem, że na wystąpienie wstecznej przebudowy definiowanej jako poprawę geometrii o co najmniej jedną klasę (np. z koncentrycznego przerostu na koncentryczną przebudowę) największą szansę mają mężczyźni bez nadciśnienia tętniczego z prawidłowym efektywnym polem powierzchni wszczepionej zastawki. Te obserwacje wzmacniają tezę, iż regresja przerostu mięśnia lewej komory jest zależna od wartości ciśnienia w lewej komorze.

2.9. Analiza zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS)

Główną obserwacją analizy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) w badanej przeze mnie grupie chorych jest istotny statystycznie średni wzrost o 35% wartości CVIBS po operacji wymiany zastawki aortalnej. Wzrost ten był podobny jak w podgrupach powstałych z podziału ze względu na płeć czy rodzaj implantowanej protezy zastawkowej. Wartość CVIBS najbardziej ulegała poprawie u chorych,

u których wyjściowo była obniżona frakcja wyrzutowa (LVEF), zmniejszona prędkość wczesnego ruchu pierścienia mitralnego (Em), wyższa wartość okrężnego napięcia końcowoskurczowego mięśnia lewej komory (cESS) oraz podwyższony stosunek E/Em. Tak więc wartość CVIBS najbardziej wzrastała po operacji AVR u chorych, którzy mieli wykładniki uszkodzenia zarówno funkcji skurczowej (LVEF, cESS) jak i rozkurczowej (Em, E/Em). Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze oraz doświadczeniem pracowni echokardiograficznej, w której wykonywane były wszystkie badania echokardiograficzne za prawidłową wartość CVIBS przyjąłem $\geq 6\text{dB}$. Liczba osób z prawidłową wartością CVIBS wzrosła z 23, tj 40% przed operacją AVR do 47 chorych, tj 81% po operacji AVR. Podobnie jak u chorych z upośledzoną funkcją skurczową frakcja wyrzutowa wzrosła najwięcej, tak samo u chorych z CVIBS poniżej normy wzrost wartości CVIBS po operacji był istotnie statystycznie najwyższy. Prędkość Em była istotnie niższa, a stosunek E/Em (pośredni wykładnik ciśnienia późnorozkurczowego w jamie lewej komory) był istotnie wyższy u chorych z CVIBS $< 6\text{dB}$ przed AVR. Natomiast u pacjentów z CVIBS $< 6\text{ dB}$ po AVR istotnie statystycznie niższa była masa lewej komory i jej indeks oraz frakcja wyrzutowa lewej komory. W analizie regresji logistycznej wykazałem, że chorzy którzy odczuli poprawę stanu klinicznego po operacji mają większą szansę na uzyskanie CVIBS $> 6\text{ dB}$ po AVR. Nie miał wpływu na wzrost CVIBS $> 6\text{dB}$ po AVR rozmiar zastawki ($\leq$ lub $> 23\text{mm}$), wzrost ciśnienia tętniczego po AVR, wystąpienie wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory, prawidłowy LVMI po AVR ani wiek chorych ($<$ lub $\geq 65\text{r.ż.}$). Z powyższych wyników można wnioskować, że obniżony CVIBS przed AVR nie świadczy o nieodwracalnych zmianach jakościowych czy uszkodzeniu mięśnia lewej komory. Można przypuszczać, że wartość CVIBS odzwierciedla stan mięśnia lewej komory jako wypadkową funkcji skurczowej i rozkurczowej. Według mojej wiedzy ukazała się tylko jedna praca zespołu kierowanego przez

Vitantonio Di Bello analizująca zmiany CVIBS u pacjentów poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu stenozы. Podobnie do podanych przeze mnie wyników obserwowali oni wzrost wartości zmienności natężenia w cyklu serca wstecznie powracających ech rozproszonych (CVIBS) u 35 pacjentów po jednorocznej obserwacji od operacji wymiany zastawki aortalnej. Dodatkowo w swojej pracy obserwowali korelację wzrostu CVIBS ze spadkiem gradientu przez zastawkę aortalną oraz spadkiem masy lewej komory po AVR. Na podstawie wykonanej biopsji mięśnia lewej komory przed operacją AVR Di Bello po raz kolejny potwierdził korelację wartości CVIBS z intensywnością włóknienia mięśnia lewej komory w wyniku przeciążenia ciśnieniowego lewej komory. Wykazał związek wartości CVIBS z podwyższonym ciśnieniem późnorozkurczowym w lewej komorze i upośledzoną funkcją rozkurczową jak i uszkodzeniem funkcji skurczowej mięśnia lewej komory.

Podsumowując dotychczasowe spostrzeżenia można powiedzieć, że u chorych z AS, u których stwierdza się obniżenie wartości zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS), bez względu na obecność objawów klinicznych wady serca, dochodzi do upośledzenia jakościowej struktury miokardium i upośledzenia funkcji mięśnia lewej komory, które są odwracalne w wyniku przeprowadzonej operacji wymiany zastawki aortalnej. Na podstawie dotychczasowych wyników można wysunąć hipotezę, że obniżony CVIBS identyfikuje chorych do operacji wymiany zastawki aortalnej przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia lewej komory z optymalną szansą na pełny powrót do zdrowia.

2.10. Analiza wybranych polimorfizmów genów

W badanej przez siebie grupie chorych obserwowałem jedynie tendencję bez statystycznej znamienności do redukcji LVM i LVMI w wyniku przeprowadzonej operacji AVR u homozygot *DD* polimorfizmu *I/D* genu ACE. Podobnych obserwacji nie było w stosunku do badanych pozostałych polimorfizmów genu receptora AT1. Procentowy wzrost wartości CVIBS dla przegrody m-k oraz ściany tylnej wyniku AVR nie różniły się istotnie statystycznie w podziale na grupy chorych w zależności od obecności poszczególnych alleli. Również rozkład chorych w zależności od obecności poszczególnych alleli nie różnił się statystycznie znamienne w grupach pacjentów powstałych z podziału na masę lewej komory, wsteczną przebudowę mięśnia lewej komory, ciśnienie tętnicze czy wartość CVIBS. W analizie regresji logistycznej w modelu biorącym pod uwagę wpływ obecności poszczególnych alleli wykazałem, że jedynie obecność allelu *D* może wpływać na wystąpienie prawidłowego indeksu masy lewej komory w wyniku AVR.

Znaczenie polimorfizmu *I/D* genu ACE w grupie 82 chorych poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej opisywał Dellgren i wsp. Stwierdził, że wpływ polimorfizmu genu ACE na przerost mięśnia lewej komory jest odwracalny i zależny od czynnika wywołującego go. Po zaprzestaniu ekspozycji na czynnik sprawczy rola w modulacji przerostu mięśnia lewej komory polimorfizmu *I/D* ACE maleje. Wymiary jam, lewej komory oraz grubość mięśnia lewej komory istotnie różniły się po operacji, a różnice te zacierały się w rok od AVR. Obserwował również, że LVMI zmienił się najwyraźniej u osób z genotypem *DD*. Może to potwierdzać modulujący wpływ układu RAA na przerost mięśnia lewej komory, który został najdobitniej opisany u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Sasaki i wsp. wykazali największą redukcję przerostu mięśnia lewej komory u osób leczonych enalaprilem, a Hernandez i wsp. leczonych lisinoprilem u chorych z genotypem *DD*. W swojej pracy Myerson i wsp. wykazali wpływ losartanu na hamowanie przerostu mięśnia lewej komory w odpowiedzi na

kilkunastotygodniowy trening fizyczny, choć przyrost masy był i tak największy w grupie chorych z genotypem DD. Wydaje się, że stosowanie blokerów konwertazy angiotensyny I i II lub receptora AT1 może mieć korzystny wpływ na redukcję przerostu mięśnia lewej komory i poprawić rokowanie chorych ze stenozą aortalną po operacji AVR. Nieobojętne wydaje się też być obniżanie ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym po AVR przez te grupy leków. Stosowanie blokerów konwertazy angiotensyny II lub receptora AT1 wydaje się być kontrowersyjne przed zabiegiem operacyjnym, a w pracy Rosenheka i wsp. nie wykazano korzystnego ich działania na progresję wady.

Mimo wykazanego w literaturze związku pomiędzy polimorfizmem *I/D* genu ACE ze stopniem przerostu i stopniem jego redukcji po operacji AVR wydaje się być jeszcze za wcześnie na to, aby rodzaj polimorfizmu mógł decydować o wcześniejszych wskazaniach do operacji wymiany zastawki aortalnej.

VI. WNIOSKI

Główne wnioski wynikające z wyników prezentowanej pracy:

1. U pacjentów poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu stenozy po średnio 18-miesięcznym okresie obserwacji występuje wsteczna przebudowa oraz regresja przerostu mięśnia lewej komory. Jest ona zjawiskiem powszechnym i łatwo zauważalnym w badaniu echokardiograficznym
2. Zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) jest dodatkowym parametrem echokardiograficznym, przydatnym do monitorowania poprawy strukturalnej i czynnościowej mięśnia lewej komory po operacji wymiany zastawki aortalnej. Wartość CVIBS dobrze koreluje z funkcją skurczową i rozkurczową mięśnia lewej komory u chorych ze stenozą aortalną

3. Obecność allelu *D* polimorfizmu insercyjno/delecyjnego genu enzymu konwertującego ACE może sprzyjać większemu zaawansowaniu wady stenozy aortalnej oraz większej redukcji przerostu mięśnia lewej komory po operacji wymiany zastawki
4. U pacjentów po operacji wymiany zastawki istotne znaczenie dla optymalnego przebiegu redukcji przerostu oraz wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory ma prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego
5. Przy doborze optymalnej zastawki do implantacji jednym z głównych kryteriów powinna być dbałość o zapewnienie optymalnego efektywnego pola otwarcia protezy zastawkowej, co ma istotne znaczenie dla przebiegu wstecznej przebudowy lewej komory w okresie pooperacyjnym
6. U chorych ze stenozą zastawki aortalnej w wyniku operacji wymiany zastawki dochodzi do poprawy funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Przydatnym parametrem do oceny funkcji rozkurczowej u pacjentów ze stenozą aortalną jest ocena wczesnej prędkości ruchu pierścienia mitralnego (Em) za pomocą doplera tkankowego

Potwierdzono następujące hipotezy badawcze:

- I. U pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej w wyniku operacji wymiany zastawki dochodzi do redukcji przerostu i wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory jak również do poprawy funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia lewej komory
- II. Pomiar zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) wśród chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej poddanych operacji wymiany

zastawki może być ważnym parametrem korelującym z funkcją i stopniem włóknienia mięśnia lewej komory

Częściowo potwierdzono hipotezę w odniesieniu do polimorfizmu *I/D* genu *ACE* co do wpływu na zaawansowanie wady i wpływu na modyfikację przebudowy i redukcji przerostu mięśnia lewej komory.

VII. Streszczenie

W wyniku przeciążenia ciśnieniowego w stenozie aortalnej (AS) dochodzi do przerostu i przebudowy geometrii mięśnia lewej komory. Badanie echokardiograficzne jest najważniejszym i podstawowym narzędziem w rozpoznawaniu, ocenie istotności oraz obserwacji progresji stenozы zastawki aortalnej. Operacja wymiany zastawki aortalnej (AVR) jest jedynym efektywnym sposobem leczenia stenozы zastawki aortalnej. Jedną z metod dodatkowego zastosowania ultradźwięków do charakterystyki mięśnia sercowego jest zmienność natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych ultradźwięków (ang. cyclic variation of integrated backscatter – CVIBS). Zmiany w układzie krążenia w AS są wynikiem złożonych mechanizmów wyrównawczych, na które wpływ mogą mieć poszczególne polimorfizmy wybranych genów.

CEL PRACY

Celem przeprowadzonego badania u pacjentów po AVR z powodu AS była ocena wartości CVIBS oraz ocena związku wybranych wariantów polimorficznych następujących genów (insercyjno/delecyjny genu enzymu konwertującego angiotensynę I - *I/D ACE*,

A1166C genu receptora dla angiotensyny II typu 1) ze stopniem regresji przerostu i poprawą geometrii lewej komory serca po AVR.

MATERIAŁ I METODA

Do badania zakwalifikowano 73 pacjentów spełniających kryteria włączenia. Z tej grupy 58 chorych (18 kobiet, 40 mężczyzn, średni wiek 68 ± 10 lat) ukończyło obserwację wynoszącą średnio 18 ± 5 miesięcy od AVR. Wszczepiono 33 biologiczne zastawki oraz 25 mechaniczne protezy. Pierwsze badanie echokardiograficzne przezklatkowe poszerzone o analizę CVIBS zostało wykonane ok. 2 miesiące przed AVR, a kontrolne podczas wizyty po okresie, co najmniej roku od AVR. Typ przebudowy mięśnia lewej komory został określony przy uwzględnieniu LVMI i względnej grubości mięśnia lewej komory (RWT). Wyodrębniono chorych z prawidłową geometrią lewej komory (NG), koncentryczną przebudową (CR), koncentrycznym przerostem (CH) oraz ekscentrycznym przerostem (EH).

WYNIKI

Redukcja masy lewej komory oraz wsteczna przebudowa

Po AVR obserwowaliśmy 23% redukcję LVM (przed AVR 262 ± 88 g vs po AVR 198 ± 58 g; $p < 0,001$) oraz istotną redukcję LVMI (przed AVR 143 ± 45 g/m² vs po AVR 106 ± 29 g/m²; $p < 0,001$). Liczba pacjentów z prawidłowym LVMI wzrosła z 15 (23%) przed AVR do 37 (67%) po AVR. Pacjenci z prawidłowym LVMI po AVR mieli istotnie statystycznie niższe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) od chorych z podwyższonym LVMI (odpowiednio 137 ± 17 mmHg vs. 147 ± 20 mmHg; $p < 0,05$) i statystycznie istotnie niższe okrężne napięcie końcowoskurczowe mięśnia lewej komory cESS.

Dodatkowo chorzy, którzy zgłosili poprawę kliniczną po AVR w porównaniu do chorych bez poprawy po operacji mieli znamienne większą statystycznie redukcję LVM (odpowiednio o 73 ± 71 g vs. 20 ± 57 g; $p < 0,05$) i LVMI (odpowiednio o 42 ± 38 g/m² vs. 12 ± 31 g/m²; $p < 0,05$).

Pacjenci z niestosunkiem protezy zastawki aortalnej (35 chorych z efektywnym polem przez protezę EOA/BSA $<0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) w porównaniu z chorymi z lepszym stosunkiem EOA do powierzchni ciała miało mniejszą redukcję LVM (odpowiednio $42 \pm 58 \text{ g}$ vs. $98 \pm 78 \text{ g}$; $p < 0,05$) i LVMI ($25 \pm 32 \text{ g}/\text{m}^2$ vs. $56 \pm 40 \text{ g}/\text{m}^2$; $p < 0,05$).

Rozkład różnych typów geometrii lewej komory przed AVR był następujący: 3 NG, 20 CR, 28 CH, 7 EH a po AVR następujący: 12 NG, 40 CR, 5 CH, 1 EH (znamienna poprawa geometrii lewej komory - χ^2 Pearsona 16,9; $p < 0,05$).

W analizie regresji logistycznej wykazano, że na wystąpienie poprawy geometrii lewej komory w wyniku AVR ma wpływ płeć męska ($p < 0,05$, OR 5,0), wyjściowy brak nadciśnienia tętniczego ($p < 0,05$, OR 5,0) oraz EOA/BSA $> 0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($p < 0,05$; OR 5,1).

Poprawa cyklicznej skurczowo-rozkurczowej zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych ultradźwięków – CVIBS

Liczba pacjentów z prawidłową wartością CVIBS przed AVR wynosiła 23 (40%), a w wyniku przeprowadzonej operacji wzrosła do 47 (81%) chorych. CVIBS dla przegrody m-k przed AVR wynosił $5,4 \pm 1,6 \text{ dB}$, a po AVR $6,9 \pm 1,5 \text{ dB}$ ($p < 0,001$); CVIBS dla ściany tylnej przed AVR wynosił $6,1 \pm 2,0 \text{ dB}$, a po AVR $7,5 \pm 1,7 \text{ dB}$ ($p < 0,001$). Pacjenci z CVIBS $< 6 \text{ dB}$ po AVR mieli większą LVM (odpowiednio $233 \pm 88 \text{ g}$ vs. $190 \pm 46 \text{ g}$; $p < 0,05$), większy LVMI (odpowiednio $121 \pm 41 \text{ g}/\text{m}^2$ vs. $102 \pm 24 \text{ g}/\text{m}^2$; $p < 0,05$) w porównaniu do chorych z CVIBS $> 6 \text{ dB}$ po AVR.

Wyniki wpływu wybranych polimorfizmów badanych genów na zaawansowanie AS i przebieg wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory

Obserwowałem, że stopień zaawansowania AS reprezentowany przez stosunek $\text{VTI}_{\text{lvot}}/\text{VTI}_{\text{Ao}}$ był najwyższy u chorych z genotypem DD. Dodatkowo wykazałem, że obecność allelu D jest związana z mniejszym polem powierzchni stenozy aortalnej

wyrażonym zarówno jej wartością bezwzględną jak i indeksem AVA. W badanej przez siebie grupie chorych obserwowałem jedynie większą tendencję do redukcji LVM i LVMI w wyniku przeprowadzonej operacji AVR u homozygot *DD* polimorfizmu *I/D* genu ACE.

WNIOSKI

U pacjentów poddanych operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu stenozы po średnim 18-miesięcznym okresie obserwacji wystąpiła wsteczna przebudowa oraz regresja przerostu mięśnia lewej komory. Poprawiły się również właściwości akustyczne mięśnia lewej komory wyrażone wzrostem CVIBS. Dodatkowo wydaje się, że obecność allelu *D* polimorfizm insercyjno/delecyjnego genu enzymu konwertującego ACE może sprzyjać większemu zaawansowaniu wady stenozы aortalnej oraz większej redukcji przerostu mięśnia lewej komory po operacji wymiany zastawki.

Piśmiennictwo

1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-582.
2. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press*. 2001;10(5-6):288-298.
3. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981-2988.
4. Chevalier B, Callens-el Amrani F, Heymes C, Swynghedauw B. Molecular basis of regression of cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1994;73(10):10C-17C.
5. Fisher AG, Adams TD, Yanowitz FG, Ridges JD, Orsmond G, Nelson AG. Noninvasive evaluation of world class athletes engaged in different modes of training. *Am J Cardiol*. 1989;63(5):337-341.

6. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure?[see comment]. *European Heart Journal*. 2005;26(17):1790-1796.
7. Villari B, Campbell SE, Hess OM, Mall G, Vassalli G, Weber KT, Krayenbuehl HP. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(5):1477-1484.
8. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(22):1561-1566.
9. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality--results from the Framingham Study. *Cardiology*. 1992;81(4-5):291-298.
10. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1454-1459.
11. Fondard O, Detaint D, Iung B, Choqueux C, Adle-Biasette H, Jarraya M, Hvass U, Couetil JP, Henin D, Michel JB, Vahanian A, Jacob MP. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1333-1341.
12. Medugorac I. Characterization of intramuscular collagen in mammalian left ventricle. *Basic Res Cardiol*. 1982;77(6):589-598.
13. Namba T, Tsutsui H, Tagawa H, Takahashi M, Saito K, Kozai T, Usui M, Imanaka-Yoshida K, Imaizumi T, Takeshita A. Regulation of fibrillar collagen gene expression and protein accumulation in volume-overloaded cardiac hypertrophy. *Circulation*. 1997;95(10):2448-2454.
14. Pacileo G, Calabro P, Limongelli G, Russo MG, Pisacane C, Sarubbi B, Calabro R. Left ventricular remodeling, mechanics, and tissue characterization in congenital aortic stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(3):214-220.
15. Salcedo EE, Korzick DH, Currie PJ, Stewart WJ, Lever HM, Goormastic M. Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Cleve Clin J Med*. 1989;56(6):590-596.
16. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM,

- Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.
17. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):827-834.
 18. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(9):677-682.
 19. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol*. 1993;24(12):1330-1338.
 20. Mohler ER, 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1396-1402, A1396.
 21. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853.
 22. Rajamannan NM, Sangiorgi G, Springett M, Arnold K, Mohacsi T, Spagnoli LG, Edwards WD, Tajik AJ, Schwartz RS. Experimental hypercholesterolemia induces apoptosis in the aortic valve. *J Heart Valve Dis*. 2001;10(3):371-374.
 23. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-634.
 24. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26(1):72-83.

25. Aguiar-Souto P, Mirelis JG, Silva-Melchor L. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1267.
26. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243.
27. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-3295.
28. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262-2270.
29. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flo C, Rasmussen B, Jensen FT, Pilegaard HK, Kristensen LH, Hansen OK. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;44(6):289-295.
30. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-617.
31. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. [Identification of high risk patients with severe, but asymptomatic aortic stenosis]. *Acta Med Austriaca*. 2001;28(1):27-29.
32. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. 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.
33. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):142-151.

34. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, Hayashida W, Hess OM, Douglas PS, Gordon S, Keighley CS, Benedict C, Kraysenbuehl HP, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation*. 1994;90(6):2761-2771.
35. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291-1295.
36. Rosenhek R. Statins for aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2441-2443.
37. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Goncalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):554-561.
38. Diez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Hernandez M, Pardo Mindan J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 1996;93(5):1026-1032.
39. Diez J, Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(6):328-335.
40. Pereira JJ, Balaban K, Lauer MS, Lytle B, Thomas JD, Garcia MJ. Aortic valve replacement in patients with mild or moderate aortic stenosis and coronary bypass surgery. *Am J Med*. 2005;118(7):735-742.
41. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-822; discussion 822-813.
42. Seiler C, Jenni R. Severe aortic stenosis without left ventricular hypertrophy: prevalence, predictors, and short-term follow up after aortic valve replacement. *Heart*. 1996;76(3):250-255.
43. Sharma UC, Barenbrug P, Pokharel S, Dassen WR, Pinto YM, Maessen JG. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):90-95.

44. Taylor NE, O'Brien S, Edwards FH, Peterson ED, Bridges CR. Relationship between race and mortality and morbidity after valve replacement surgery. *Circulation*. 2005;111(10):1305-1312.
45. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):747-756.
46. Lund O, Kristensen LH, Baandrup U, Hansen OK, Nielsen TT, Emmertsen K, Jensen FT, Flo C, Rasmussen BS, Pilegaard HK. Myocardial structure as a determinant of pre- and postoperative ventricular function and long-term prognosis after valve replacement for aortic stenosis. *Eur Heart J*. 1998;19(7):1099-1108.
47. Smucker ML, Manning SB, Stuckey TD, Tyson DL, Nygaard TW, Kron IL. Preoperative left ventricular wall stress, ejection fraction, and aortic valve gradient as prognostic indicators in aortic valve stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;17(3):133-143.
48. Giorgi D, Di Bello V, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Nardi C, Verunelli F, Mariani MA, Di Cori A, Caravelli P, Mariani M. Myocardial function in severe aortic stenosis before and after aortic valve replacement: a Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(1):8-14.
49. Ikonomidis I, Tsoukas A, Parthenakis F, Gournizakis A, Kassimatis A, Rallidis L, Nihoyannopoulos P. Four year follow up of aortic valve replacement for isolated aortic stenosis: a link between reduction in pressure overload, regression of left ventricular hypertrophy, and diastolic function. *Heart*. 2001;86(3):309-316.
50. Kuhl HP, Franke A, Puschmann D, Schondube FA, Hoffmann R, Hanrath P. Regression of left ventricular mass one year after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2002;89(4):408-413.
51. Lund O, Emmertsen K, Dorup I, Jensen FT, Flo C. Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile. *Eur Heart J*. 2003;24(15):1437-1446.
52. Milunski MR, Mohr GA, Perez JE, Vered Z, Wear KA, Gessler CJ, Sobel BE, Miller JG, Wickline SA. Ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter. Acute myocardial ischemia, reperfusion, and stunned myocardium in patients. *Circulation*. 1989;80(3):491-503.

53. Hall CS, Scott MJ, Lanza GM, Miller JG, Wickline SA. The extracellular matrix is an important source of ultrasound backscatter from myocardium. *J Acoust Soc Am*. 2000;107(1):612-619.
54. Goens MB, Martin GR. Acoustic quantification: a new tool for diagnostic echocardiography. *Current Opinion in Cardiology*. 1996;11(1):52-60.
55. Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J*. 1996;17(1):135-142.
56. Fijalkowski M, Koprowski A, Gruchala M, Galaska R, Debska-Slizien A, Rogowski J, Rutkowski B, Rynkiewicz A. Effect of preload reduction by hemodialysis on myocardial ultrasonic characterization, left atrial volume, and Doppler tissue imaging in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(11):1359-1364.
57. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, Goncalves SM, Bignelli AT, Riella MC, Pecoits-Filho R. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1208-1210.
58. Mizushige K, Tokudome T, Seki M, Kondo I, Hirao K, Nozaki S, Miki S, Yuasa S, Matsuo H. Sensitive detection of myocardial contraction abnormality in chronic hemodialysis patients by ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter. *Angiology*. 2000;51(3):223-230.
59. Takiuchi S, Ito H, Iwakura K, Taniyama Y, Nishikawa N, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Ultrasonic tissue characterization predicts myocardial viability in early stage of reperfused acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(4):356-362.
60. Hancock JE, Cooke JC, Chin DT, Monaghan MJ. Determination of successful reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: a noninvasive method using ultrasonic tissue characterization that can be applied clinically. *Circulation*. 2002;105(2):157-161.
61. Castaldo M, Funaro S, Veneroso G, Agati L. Detection of residual tissue viability within the infarct zone in patients with acute myocardial infarction: ultrasonic

- integrated backscatter analysis versus dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(5):358-367.
62. Wickline SA, Thomas LJ, 3rd, Miller JG, Sobel BE, Perez JE. The dependence of myocardial ultrasonic integrated backscatter on contractile performance. *Circulation.* 1985;72(1):183-192.
 63. Yuda S, Dart J, Najos O, Marwick TH. Use of cyclic variation of integrated backscatter to assess contractile reserve and myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Echocardiography.* 2002;19(4):279-287.
 64. Maceira AM, Barba J, Varo N, Beloqui O, Diez J. Ultrasonic backscatter and serum marker of cardiac fibrosis in hypertensives. *Hypertension.* 2002;39(4):923-928.
 65. Kozakova M, Buralli S, Palombo C, Bernini G, Moretti A, Favilla S, Taddei S, Salvetti A. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension.* 2003;41(2):230-236.
 66. Beaver TA, Jansujwicz A, Arbuckle BE, D'Sa A, Palac RT. Integrated backscatter during harmonic and fundamental frequency imaging--effect of depth, mechanical index, and tissue anisotropy: implications for myocardial tissue characterization. *Echocardiography.* 2003;20(4):337-343.
 67. Di Bello V, Talarico L, Picano E, Giorgi D, Bertini A, Paterni M, Giusti C. Increased myocardial echo density in left ventricular pressure and volume overload in human aortic valvular disease: an ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(4):320-329.
 68. Maceira AM, Barba J, Beloqui O, Diez J. Ultrasonic backscatter and diastolic function in hypertensive patients. *Hypertension.* 2002;40(3):239-243.
 69. Masuyama T, St Goar FG, Tye TL, Oppenheim G, Schnittger I, Popp RL. Ultrasonic tissue characterization of human hypertrophied hearts in vivo with cardiac cycle-dependent variation in integrated backscatter. *Circulation.* 1989;80(4):925-934.
 70. Di Bello V, Giorgi D, Talini E, Dell' Omo G, Palagi C, Romano MF, Pedrinelli R, Mariani M. Incremental value of ultrasonic tissue characterization (backscatter) in the evaluation of left ventricular myocardial structure and mechanics in essential arterial hypertension. *Circulation.* 2003;107(1):74-80.
 71. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients:

- endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(6):657-664.
72. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrugg HR, Warnecke C, Schaper J, Fleck E, Regitz-Zagrosek V. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1443-1449.
 73. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J.* 1997;134(3):514-526.
 74. Holmer SR, Schunkert H. Adaptive and genetic alterations of the renin angiotensin system in cardiac hypertrophy and failure. *Basic Res Cardiol.* 1996;91 Suppl 2:65-71.
 75. Singer DR, Missouris CG, Jeffery S. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. What to do about all the confusion. *Circulation.* 1996;94(3):236-239.
 76. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 1993;87(6):1816-1828.
 77. Ortlepp JR, Breithardt O, Ohme F, Hanrath P, Hoffmann R. Lack of association among five genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001;141(4):671-676.
 78. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343-1346.
 79. Rolfs A, Weber-Rolfs I, Regitz-Zagrosek V, Kallisch H, Riedel K, Fleck E. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 (AT1) receptor gene. *Eur Heart J.* 1994;15 Suppl D:108-112.
 80. Stepanov VA, Puzyrev KV, Spiridonova MG, Pavliukova EN, Puzyrev VP, Karpov RS. [Polymorphism of angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase genes in people with arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, and hypertrophic cardiomyopathy]. *Genetika.* 1998;34(11):1578-1581.
 81. Tesson F, Dufour C, Moolman JC, Carrier L, al-Mahdawi S, Chojnowska L, Dubourg O, Soubrier E, Brink P, Komajda M, Guicheney P, Schwartz K, Feingold J. The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic

- cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(2):831-838.
82. Myerson SG, Montgomery HE, Whittingham M, Jubb M, World MJ, Humphries SE, Pennell DJ. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation.* 2001;103(2):226-230.
 83. Nagashima J, Musha H, Takada H, Awaya T, Oba H, Mori N, Ohmiya K, Nobuoka S, Murayama M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete's heart. *Clin Cardiol.* 2000;23(8):621-624.
 84. Dellgren G, Eriksson MJ, Blange I, Brodin LA, Radegran K, Sylven C. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1999;84(8):909-913.
 85. Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Genetic variants of proteins from the renin angiotensin system are associated with pressure load cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23(6-7):587-590.
 86. Amant C, Hamon M, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden EP, Escudero X, Lablanche JM, Amouyel P, Bertrand ME. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):486-490.
 87. Ishanov A, Okamoto H, Watanabe M, Yoneya K, Nakagawa I, Kumamoto H, Chiba S, Hata A, Kawaguchi H, Kitabatake A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J.* 1998;39(1):87-96.
 88. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-367.
 89. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. 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(12):1440-1463.
90. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation*. 1996;93(2):259-265.
 91. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1444-1451.
 92. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-618.
 93. Otto CM. Valvular aortic stenosis: which measure of severity is best? *Am Heart J*. 1998;136(6):940-942.
 94. Lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2002;23(16):1252-1266.
 95. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V, Sharpe N, Bella JN, de Simone G, Paranicas M, Fishman D, Devereux RB. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1625-1632.
 96. Devereux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *Am J Cardiol*. 1996;78(1):61-65.
 97. de Simone G, Devereux RB, Ganau A, Hahn RT, Saba PS, Mureddu GF, Roman MJ, Howard BV. Estimation of left ventricular chamber and stroke volume by limited M-mode echocardiography and validation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 1996;78(7):801-807.
 98. Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Howlett JG, Ignaszewski A, Johnstone DE, Jong P, McKelvie RS, Moe GW, Parker JD, Rao V, Ross HJ, Sequeira EJ, Svendsen AM, Teo K, Tsuyuki RT, White M.

- Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol.* 2006;22(1):23-45.
99. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):474-480.
 100. Srivastava PM, Burrell LM, Calafiore P. Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use? *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(2):97-106.
 101. Gaasch WH, Battle WE, Oboler AA, Banas JS, Jr., Levine HJ. Left ventricular stress and compliance in man. With special reference to normalized ventricular function curves. *Circulation.* 1972;45(4):746-762.
 102. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Apstein CS, Blaustein AS. Stress-shortening relations and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation.* 1989;79(4):872-883.
 103. Municino A, de Simone G, Roman MJ, Cody RJ, Ganau A, Hahn RT, Devereux RB. Assessment of left ventricular function by meridional and circumferential end-systolic stress/minor-axis shortening relations in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996;78(5):544-549.
 104. Dubaniewicz W, Fijalkowski M, Curyllo B, Koprowski A, Rewilak J, Rynkiewicz A. Repeatability and reproducibility of the left ventricle integrated backscatter cyclic variation measurement in normal subjects. *Prog Med Res.* 2003;1:41.
 105. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1995;332(11):706-711.
 106. Jerzy Bellwon MG, Janusz Siebert, Bartosz Wasąg, Karolina Ochman, Radosław Targoński, Witold Dubaniewicz, Dorota Dygaszewicz, Dariusz Ciećwierz, Andrzej Rynkiewicz. Polimorfizm A1166C genu receptora AT1 angiotensyny II a ciśnienie tętnicze i inne czynniki ryzyka miażdżycy w grupie osób bez jawnych klinicznie schorzeń miażdżycopochodnych. *Arterial Hypertension* 2005;4(1):19-26.

107. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Fernandez MA, Gohlke-Baerwolf C, Habib G, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Uva MS, Tamargo J. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-268.
108. Otto CM. *Valvular Heart Disease*: Saunders; 2003.
109. Milavetz DL, Hayes SN, Weston SA, Seward JB, Mullany CJ, Roger VL. Sex differences in left ventricular geometry in aortic stenosis: impact on outcome. *Chest*. 2000;117(4):1094-1099.
110. Aurigemma GP, Gaasch WH. Gender differences in older patients with pressure-overload hypertrophy of the left ventricle. *Cardiology*. 1995;86(4):310-317.
111. Legget ME, Kuusisto J, Healy NL, Fujioka M, Schwaegler RG, Otto CM. Gender differences in left ventricular function at rest and with exercise in asymptomatic aortic stenosis. *Am Heart J*. 1996;131(1):94-100.
112. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, Karp RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86(4):1099-1107.
113. Morris JJ, Schaff HV, Mullany CJ, Morris PB, Frye RL, Orszulak TA. Gender differences in left ventricular functional response to aortic valve replacement. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II183-189.
114. Villari B, Vassalli G, Schneider J, Chiariello M, Hess OM. Age dependency of left ventricular diastolic function in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(1):181-186.
115. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(6):1679-1683.

116. Hayward CS, Webb CM, Collins P. Effect of sex hormones on cardiac mass. *Lancet*. 2001;357(9265):1354-1356.
117. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1284-1289.
118. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1220-1225.
119. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Melisurgo G, Airoldi F, Margonato A. Doppler tissue imaging: a reliable method for estimation of left ventricular filling pressure in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2005;150(3):610-615.
120. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(7):1819-1826.
121. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2141-2151.
122. Griffith MJ, Carey CM, Byrne JC, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Echocardiographic left ventricular wall thickness: a poor predictor of the severity of aortic valve stenosis. *Clin Cardiol*. 1991;14(3):227-231.
123. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):305-310.
124. Zabalgaitia M, Berning J, Koren MJ, Stoylen A, Nieminen MS, Dahlof B, Devereux RB. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol*. 2001;88(6):646-650.
125. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.

126. Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. Comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(1):82-87.
127. Masuyama T, Valantine HA, Gibbons R, Schnittger I, Popp RL. Serial measurement of integrated ultrasonic backscatter in human cardiac allografts for the recognition of acute rejection. *Circulation*. 1990;81(3):829-839.
128. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P, Marsili A, Talini E, Giannetti M, Biadi O, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1063-1071.
129. Di Bello V, Giorgi D, Viacava P, Enrica T, Nardi C, Palagi C, Grazia Delle Donne M, Verunelli F, Mariani MA, Grandjean J, Dell'Anna R, Di Cori A, Zucchelli G, Romano MF, Mariani M. Severe aortic stenosis and myocardial function: diagnostic and prognostic usefulness of ultrasonic integrated backscatter analysis. *Circulation*. 2004;110(7):849-855.
130. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*. 1992;359(6396):641-644.
131. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1634-1638.
132. Kitamura M, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Funjio N, Mabuchi H, Nakanishi I. Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens. *Clin Cardiol*. 2001;24(4):325-329.
133. Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragan A, Lorenzo V, Higuera L, Martin B, Rodriguez A, Laynez I, Gonzalez-Posada JM, Torres A. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int*. 2000;58(2):889-897.

134. Lechin M, Quinones MA, Omran A, Hill R, Yu QT, Rakowski H, Wigle D, Liew CC, Sole M, Roberts R, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(7):1808-1812.
135. Gruchala M, Cieciewicz D, Ochman K, Wasag B, Koprowski A, Wojtowicz A, Dubaniewicz W, Targonski R, Sobiczewski W, Grzybowski A, Romanowski P, Limon J, Rynkiewicz A. Left ventricular size, mass and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):522-528.
136. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, Statters D, Jubbs M, Girvain M, Varnava A, World M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ, Humphries S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*. 1997;96(3):741-747.
137. Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, Miki T, Higaki J, Ogihara T. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(3 Pt 1):316-321.
138. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA, ten Cate FJ, Krams R, Schalekamp MA, Danser AH. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension*. 1998;32(5):825-830.
139. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman KP, Nystrom F, Hagg A, Lind L. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(10):1783-1787.
140. Kopelman PG. *Management of Obesity and Related Disorders*. London: Martin Dunitz; 2001.
141. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, Nicolosi GL. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003;41(6):1268-1272.

142. Imanaka K, Kohmoto O, Nishimura S, Yokote Y, Kyo S. Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(6):994-999.
143. Green GR, Miller DC. Continuing dilemmas concerning aortic valve replacement in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Valve Dis*. 1997;6(6):562-579.
144. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, Dalla Tomba M, Mhagna Z, Troise G, Quaini E. Impact of the improvement of valve area achieved with aortic valve replacement on the regression of left ventricular hypertrophy in patients with pure aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(4):1291-1296; discussion 1296.
145. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Rao V, Cohen G, Goldman BS, Fremes SE, Morgan CD, Joyner CD. Determinants of incomplete left ventricular mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Card Surg*. 2005;20(4):307-313.
146. Gjerthsson P, Caidahl K, Bech-Hanssen O. Left ventricular diastolic dysfunction late after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):722-727.