

Klinika Wad Wrodzonych Serca
Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego
Państwowy Instytut Badawczy

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Przydatność echokardiograficznej próby wysiłkowej w ocenie rezerwy
czynnościowej krążenia Fontana. Znaczenie włóknienia mięśnia
pojedynczej komory.**

Lek. Małgorzata Kowalczyk

Promotor pracy: Prof. dr hab. n. med. Mirosław Kowalski

Promotor pomocniczy: dr n.med. Maria Kordybach-Prokopiuk

Rozprawa powstała na podstawie danych pochodzących z pracy statutowej nr 3.16/VI/18 pt. "Przydatność echokardiograficznej próby wysiłkowej w ocenie rezerwy czynnościowej krążenia Fontana. Znaczenie włóknienia mięśnia pojedynczej komory." Projekt realizowany był w Narodowym Instytucie Kardiologii w latach 2018-2021.

Warszawa 2023

*Dziękuję Panu Profesorowi Mirosławowi Kowalskiemu za czas, mądrość i wsparcie,
jakie otrzymałam podczas realizacji pracy naukowej i klinicznej.*

*Dziękuję Pani Profesorowi Piotrowi Hoffmanowi za dzielenie się swoją wiedzą i
doświadczeniem.*

Dziękuję Pani Doktor Marii Kordybach-Prokopiuk za wszechstronną pomoc.

Dziękuję Pani Aleksandrze Wróbel za wykonanie oznaczeń laboratoryjnych.

*Dziękuję całemu zespołowi Kliniki Wad Wrodzonych Serca oraz Pracowni
Echokardiografii.*

Dziękuję mojemu Mężowi, Córkom, Rodzicom i Teściom.

Dziękuję wszystkim Pacjentom, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Spis treści

I. STRESZCZENIE	6
1.1 Wprowadzenie	6
1.2 Cele pracy	7
1.3 Metody.....	7
1.4 Wyniki	8
1.5 Wnioski.....	8
II. WYKAZ SKRÓTÓW	9
III. WSTĘP	11
3.1 Wady serca o typie czynnościowo pojedynczej komory (FSV)	11
3.1.1 Definicja	11
3.1.2 Epidemiologia	12
3.1.3 Etiologia.....	12
3.1.4 Leczenie	12
3.1.5 Rokowanie	13
3.2 Dysfunkcja krążenia Fontana- patomechanizm, objawy kliniczne.....	13
3.2.1 Mechanizmy obniżonej tolerancji wysiłku fizycznego u pacjentów z.....	13
krążeniem Fontana	13
3.2.2 Znaczenie krążenia płucnego dla zachowania tolerancji wysiłku fizycznego	
pacjentów z krążeniem fontanowskim	14
3.2.3 Mechanizmy dysfunkcji skurczowej pojedynczej komory	15
3.3 Echokardiograficzna próba wysiłkowa	17
3.3.1 Zalety echokardiografii obciążeniowej	17
3.3.2 Techniki oceny funkcji skurczowej wykorzystywane podczas	18
echokardiografii obciążeniowej	18
3.3.3 Wykorzystanie techniki śledzenia markerów akustycznych podczas	19
echokardiograficznej próby wysiłkowej.....	19

3.4	Zastosowanie przezściennego gradientu odkształcenia w badaniach klinicznych	20
3.5	Rola włóknienia FSV u pacjentów po operacji Fontana	21
4.1	Założenia pracy	23
4.2	Cele pracy	23
4.3	Hipotezy badawcze.....	24
5.1	Plan pracy	25
5.2	Grupa badana	25
5.3	Metody.....	26
5.3.1	Wywiad i dane z dokumentacji medycznej	26
5.3.2	Wysiłkowe badanie echokardiograficzne	26
5.3.3	Oznaczenia laboratoryjne	26
5.3.4	Metody statystyczne	27
6.1	Charakterystyka badanej grupy.....	28
6.2	Parametry uzyskane w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej	29
6.3	Stężenie galektyny-3	33
6.4	Związek parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby.....	35
	wysiłkowej z danymi demograficznymi, klinicznymi oraz wydolnością fizyczną.	35
6.5	Różnice parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby	38
	wysiłkowej zależnie od morfologii komory i typu zespolenia Fontana.....	38
6.6	Związek parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby.....	39
	wysiłkowej, a funkcją skurczową FSV w obrazowaniu rezonansu magnetycznego.	39
6.7	Związek parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby.....	41
	wysiłkowej ze stężeniem galektyny-3 i obecnością włóknienia mięśnia FSV w rezonansie magnetycznym.	41
7.1	Specyfika opieki nad pacjentami po zespoleniu Fontana. Stosowane testy	44
	diagnostyczne.	44
7.2	Echokardiograficzna próba wysiłkowa	44

7.3	Znaczenie przezściennego gradientu odkształcenia (TG)	48
7.4	Wpływ morfologii komory i typu wytworzonego zespolenia.	49
7.5	Odniesienie parametrów echokardiograficznych do danych rezonansu magnetycznego	50
7.6	Analiza włóknienia miokardium czynnościowo pojedynczej komory.....	51
VIII.	OGRANICZENIA PRACY	55
IX.	WNIOSKI	56
X.	ORYGINALNOŚĆ PRACY	57
XI.	SPIS TABEL I RYCIN.....	59
XII.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	61
XIII.	PIŚMIENNICTWO.....	64

I. STRESZCZENIE

1.1 Wprowadzenie

Termin “czynnościowo pojedyncza komora” (FSV- functional single ventricle) odnosi się do wad serca, w których brak lub nieprawidłowa anatomia jednej z komór serca uniemożliwia chirurgiczną korekcję wady do krążenia dwukomorowego¹. Bezpośrednie połączenie układu żylnego z tętnicami płucnymi sprawia, że przepływ krwi z żył systemowych do kapilarów płucnych odbywa się na zasadzie krążenia wrotnego. Czynniki, które warunkują wydolność krążenia Fontana są niski opór naczyń płucnych, zachowana funkcja skurczowa i rozkurczowa czynnościowo pojedynczej komory, prawidłowy opór systemowy i nieutrudniony spływ żylny. Sprawność powrotu żylnego omijającego serce zależy od różnicy ciśnienia między układem żylnym a ciśnieniem w kapilarach płucnych². Niekorzystne następstwa hemodynamiczne krążenia Fontana to zastój żylny oraz zmniejszony rzut czynnościowo pojedynczej komory³.

Ocena funkcji pojedynczej komory jest trudna ze względu na złożoną jej patofizjologię, odmienną od funkcji serca dwukomorowego. Jedną z nowych możliwości diagnostycznych jest echokardiograficzna próba wysiłkowa połączona z analizą parametrów odkształcenia mięśnia sercowego za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych (STE- speckle-tracking-echocardiography).

Galektyna-3 jest nowym markerem włóknienia. Cząsteczka ta należy do białek lektynowych wiążących beta galaktozydazy. Galektyna-3 odpowiada m.in. za regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i wzrost komórek. Jej udział w przekształcaniu prokolagenu w kolagen dowodzi znaczenia w procesach włóknienia zachodzących w organizmie. W ostatnich latach badano jej udział we włóknieniu mięśnia sercowego u pacjentów z różnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Udowodniono także związek stężenia galektyny-3 z wydolnością fizyczną, funkcją serca oraz występowaniem niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Proces włóknienia miokardium jest uznanym czynnikiem wywołującym upośledzenie funkcji czynnościowo pojedynczej komory. Stężenie galektyny-3 w surowicy krwi może odzwierciedlać zaawansowanie tego procesu u pacjentów po operacji Fontana.

1.2 Cele pracy

Celem pracy jest ustalenie przydatności wysiłkowego badania echokardiograficznego połączonego z analizą parametrów odkształcenia mięśnia sercowego za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych w ocenie wydolności krążenia fontanowskiego. Celem pracy jest także określenie obecności włóknienia mięśnia sercowego u pacjentów po zespoleniu metodą Fontana, jako procesu uszkadzającego czynność wspólnej komory.

1.3 Metody

Badaniem objęto grupę 37 pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą po operacji Fontana, hospitalizowanych w Klinice Wad Wrodzonych Serca w latach 2019-2021. Dane antropometryczne oraz informacje dotyczące przebytego leczenia uzyskano z wywiadu lekarskiego oraz dostępnej dokumentacji medycznej. Badanie echokardiograficzne wykonano przy pomocy aparatu Vivid E95 (GE Medical System) podczas wysiłku na cykloergometrze rowerowym w pozycji półleżącej. Podczas badania zarejestrowano projekcje umożliwiające ocenę ilościową odkształcenia podłużnego mięśnia czynnościowo pojedynczej komory. Analizy parametrów odkształcenia uzyskanych techniką śledzenia markerów akustycznych dokonano przy pomocy stacji roboczej (Echo Pac, GE Health Care). Parametrami, które uwzględniono w ocenie były: odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory oraz odkształcenie podłużne poszczególnych warstw mięśnia komory: podwsięrdziowej, środkowej i podnasierdziowej, na podstawie których obliczono gradient przezścienny (TG- transmural gradient). Pacjentom pobrano próbkę krwi żyłnej i oznaczono stężenie galektyny-3. Do pracy wykorzystano wyniki badań diagnostycznych wykonywanych rutynowo, podczas planowych hospitalizacji tj. testu ergospirometrycznego oraz obrazowania serca metodą rezonansu magnetycznego.

1.4 Wyniki

Podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej obserwowano wzrost wartości odkształcenia podłużnego wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory. Badana grupa cechowała się obniżoną wartością maksymalnego pochłaniania tlenu w porównaniu do wartości przewidywanej dla wieku i płci. Stwierdzono ujemną korelację między wartością maksymalnego odkształcenia wolnej ściany pojedynczej komory podczas wysiłku, a wiekiem pacjentów oraz czasem, jaki upłynął od wykonania zespolenia systemowo-płucnego. Maksymalne spoczynkowe i wysiłkowe odkształcenie wolnej ściany pojedynczej komory nie miało związku ze szczytowym pochłaniania tlenu, uzyskanym podczas próby ergospirometrycznej. Nie wykazano różnic w zakresie parametrów odkształcenia między grupami pacjentów w klasach NYHA I i NYHA II. Na podstawie dokonanych analiz odkształcenia poszczególnych warstw mięśnia czynnościowo pojedynczej komory obliczono tzw. gradient przezścienny (TG), czyli różnicę między odkształceniem warstwy podwosierdziowej i podnasierdziowej czynnościowo pojedynczej komory, mierzoną podczas spoczynku oraz w wysiłku. Wykazano związek między wielkością przezściennego gradientu wysiłkowego a parametrami wydolności fizycznej. Gradient odkształcenia w wysiłku był zależny od frakcji wyrzutowej czynnościowo pojedynczej komory obliczonej w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. Stwierdzono liniową korelację między spoczynkowym TG, a stężeniem galektyny-3.

1.5 Wnioski

W pracy wykazano, że wartość maksymalnego odkształcenia wolnej ściany pojedynczej komory podczas wysiłku ulega redukcji wraz z wiekiem pacjentów oraz czasem, jaki upłynął od wykonania zespolenia systemowo-płucnego. Odkształcenie wolnej ściany FSV w spoczynku oraz podczas wysiłku nie wykazuje związku z parametrami wydolności fizycznej uzyskanymi podczas próby ergospirometrycznej i klasą NYHA. Wysiłkowy przezścienny gradient odkształcenia FSV jest zależny od parametrów wydolności fizycznej i wykazuje związek z frakcją wyrzutową czynnościowo pojedynczej komory obliczonej w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. Wartość spoczynkowego TG koreluje liniowo ze stężeniem galektyny-3 w surowicy krwi.

II. WYKAZ SKRÓTÓW

AP, *atriopulmonary connection* – połączenie przedsionkowo-płucne

BMI, *Body mass index* – wskaźnik masy ciała

CMR, *Cardiovascular magnetic resonance imaging* – obrazowanie serca i naczyń metodą rezonansu magnetycznego

CPET, *Cardio-pulmonary test* – test sercowo-płucny

EC, *extracardiac conduit* – tunel zewnątrzsercowy

ECV, *ekstracellular volume fraction* – frakcja objętości pozakomórkowej

ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay* – test immunoenzymatyczny

ESE, *exercise stress echocardiography* – echokardiograficzna próba wysiłkowa

FALD, *Fontan associated liver disease* – choroba wątroby wtórna do krążenia Fontana

FSV, *functionally single ventricle* – czynnościowo pojedyncza komora

ϵ , *functionally single ventricle free wall strain* – odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory

ϵ_{ex} , *functionally single ventricle free wall strain during exercise* – odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory podczas wysiłku

Gal-3, *galectin-3 concentration* – stężenie galektyny-3

GCS, *global circumferential strain* – globalne odkształcenie okrężne

GLS, *global longitudinal strain* – globalne odkształcenie podłużne

HLHS, *Hypoplastic Left Heart Syndrome* – zespół niedorozwoju lewego serca

LGE, *late gadolinium enhancement* – późne wzmocnienie pokontrastowe

LT, *lateral tunnel* – tunel boczny

M – średnia arytmetyczna

Me – mediana

Min – minimum

Max – maksimum

MR EF, *Magnetic resonance ejection fraction* – frakcja wyrzutowa pojedynczej komory obliczona w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

MR SV, *Magnetic resonance stroke volume* – objętość wyrzutowa pojedynczej komory obliczona w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

NT-proBNP, *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – N-końcowy prohormon mózgowego peptydu natriuretycznego

NYHA, *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

p – p-wartość, prawdopodobieństwo testowe

pVO₂% pred., *percent of predicted peak VO₂* – procent wartości szczytowego pochłaniania tlenu przewidywany dla wieku i płci

pVO₂, *peak VO₂* – szczytowe pochłanianie tlenu

SD, *standard deviation* – odchylenie standardowe

STE, *speckle tracking echocardiography* – technika śledzenia markerów akustycznych

TCPC, *Total Cavo-Pulmonary Connection* – tunel zewnętrzsercowy

TDI, *Tissue Doppler Imaging* – technika doplera tkankowego

III. WSTĘP

3.1 Wady serca o typie czynnościowo pojedynczej komory (FSV)

3.1.1 Definicja

Termin “czynnościowo pojedyncza komora” (FSV, functionally single ventricle) odnosi się do wad serca, w których brak lub nieprawidłowa anatomia jednej z komór serca uniemożliwia chirurgiczną korekcję wady do krążenia dwukomorowego⁴. Do wad o typie pojedynczej komory zalicza się m.in.

- Atrezję trójdzielną
- Zespół niedorozwoju prawej części serca, w tym atrezję zastawki płucnej z brakiem przegrody międzykomorowej
- Zespół niedorozwoju lewej części serca (HLHS Hypoplastic Left Heart Syndrome)
- Dwunapływową prawa komorę
- Dwunapływową lewą komorę
- Tzw. „niezbalansowany” kanał przedsionkowo-komorowy
- Czynnościowo pojedynczą komorę o morfologii niezróżnicowanej

Wadzie o typie czynnościowo pojedynczej komory towarzyszą zazwyczaj ubytki przegród międzysercowych, wady zastawek przedsionkowo-komorowych i/lub aparatu podzastawkowego, anomalie aorty lub tętnicy płucnej, wady zastawek dużych tętnic, niezgodności przedsionkowo-komorowe lub komorowo-tętnicze, izomeryzm prawo lub lewopredsionkowy, nieprawidłowy spływ żył płucnych, anomalie spływu żył systemowych oraz kolaterale aortalno-płucne⁵. Cechą wspólną różnych morfologicznie wad serca o typie FSV jest sposób leczenia chirurgicznego, który polega na wytworzeniu połączenia spływu żylnego z tętnicami płucnymi z pominięciem czynnościowo pojedynczej komory, niezależnie od jej morfologii⁶.

3.1.2 Epidemiologia

FSV jest rzadką, złożoną wrodzoną wadą serca. Występuje z częstością około 4-8 na 10 000 urodzeń. Pacjenci z FSV stanowią około 7,7 % chorych z wrodzonymi wadami serca⁷. Rozpoznanie wady jest zazwyczaj stawiane w okresie prenatalnym⁸. Około 89% pacjentów z FSV jest poddawana operacji Fontana⁹.

3.1.3 Etiologia

Nieprawidłowy rozwój serca pacjentów z FSV zachodzi między 30, a 56 dniem życia płodowego¹⁰. Towarzyszą mu często zaburzenia orientacji narządów trzewnych. Podłoże genetyczne FSV obejmuje geny związane z rozwojem przegrody międzykomorowej, poduszczek wsierdziowych i inne^{11,12}. Czynniki środowiskowe związane z malformacją mięśnia serca u płodu to m.in. starszy wiek matki, choroby zakaźne i metaboliczne w ciąży (różyczka, cukrzyca, fenyloketonuria), czy narażenie na niektóre leki i substancje (retinoidy, talidomid, lit)¹³⁻¹⁵. Przyczyny zaburzeń rozwoju serca prowadzące do powstania FSV nie są jednak do końca poznane.

3.1.4 Leczenie

Pacjenci z czynnościowo pojedynczą komorą są poddawani złożonemu leczeniu chirurgicznemu. Poszczególne etapy korekcji chirurgicznej mają na celu regulację przepływu płucnego, stymulację wzrostu tętnic płucnych oraz odciążenie objętościowe czynnościowo pojedynczej komory¹⁶⁻¹⁸. W 1968 r. Francis Fontan wykonał pionierski zabieg pełnego połączenia spływu żylnego z tętnicami płucnymi u pacjenta z atrezią trójdzielną¹⁹. Zabieg polegał na połączeniu uszka prawego przedsionka z tętnicami płucnymi (tzw. atriopulmonary connection), po uprzednim wykonaniu zespolenia Glenna. Technika zastosowana przez F. Fontana ulegała licznym zmianom i udoskonaleniom. Obecnie wykonywane połączenia systemowo-płucne kierują spływ żylny omijając serce. Wykazano, że połączenia te przynoszą lepsze wyniki w obserwacjach odległych²⁰. Zespolenie zastosowane przez de Levala (tzw. boczny tunel wewnątrzsercowy) i całkowite pozasercowe zespolenie systemowo-płucne (TCPC-Total Cavo-Pulmonary Connection, tunel zewnątrzsercowy) wiążą się z mniejszym odsetkiem powikłań arytmicznych, zakrzepowo-zatorowych i skracają czas zabiegu²¹.

3.1.5 Rokowanie

Pacjenci z FSV, którzy nie byli poddani operacji Fontana są obarczeni wysokim ryzykiem przedwczesnego zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych²². Przebieg kliniczny u tych chorych zależy od rozwoju naczyniowej choroby płuc oraz niewydolności FSV²³. Pacjenci z FSV z zespoleniem Fontana mają lepsze rokowanie niż chorzy z wadą natywną. Udoskonalenie technik chirurgicznych i opieki pooperacyjnej sprawia, że śmiertelność okołoperacyjna jest niska i wynosi około 5%^{24,25}. Przeżycie 15 latnie po zabiegu Fontana wynosi obecnie ok. 50-80%, zależnie od ośrodka²⁵. Wyniki leczenia operacyjnego są gorsze wśród pacjentów z zespołem niedorozwoju lewego serca, zespoleniem przedsionkowo-płucnym oraz operowanych w późniejszym wieku²⁶. Odległe powikłania po zabiegu całkowitego zespolenia systemowo-płucnego obejmują dysfunkcję FSV oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe. Ryzyko nagłej śmierci sercowej wynosi około 0,15%/ rok i wynika zwykle z groźnych arytmii.

Czynnikami, które warunkują wydolność krążenia Fontana są: niski opór naczyń płucnych, zachowana funkcja skurczowa i rozkurczowa czynnościowo pojedynczej komory, prawidłowy opór systemowy i nieutrudniony spływ żylny¹. Krew żylna omijająca serce trafia bezpośrednio do tętnic płucnych. Skuteczne jej krążenie zależy od różnicy ciśnień między układem żył systemowych, a kapilarami płucnymi². Łożysko naczyń płucnych stanowi wówczas "zaporę" dla przepływu krwi do serca²⁷. Niekorzystne następstwa hemodynamiczne krążenia Fontana to zastój żylny oraz zmniejszony rzut czynnościowo pojedynczej komory^{3,28}. Ich konsekwencją może być niewydolność wielu narządów i układów: choroba wątroby wtórna do niewydolnego krążenia Fontana (FALD-Fontan associated liver disease), przewlekła choroba nerek, zespół utraty białka, plastyczne zapalenie oskrzeli i inne^{29,30}.

3.2 Dysfunkcja krążenia Fontana- patomechanizm, objawy kliniczne

3.2.1 Mechanizmy obniżonej tolerancji wysiłku fizycznego u pacjentów z krążeniem Fontana

U pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą po zespoleniu Fontana obserwuje się obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu do osób z prawidłową anatomią serca³¹. Parametry wydolności anaerobowej w badaniu ergospirometrycznym pogarszają

się wraz z wiekiem i czasem od wykonanego zespolenia systemowo-płucnego³². Głównym czynnikiem odpowiadającym za obniżoną wydolność fizyczną jest zmniejszone obciążenie wstępne pojedynczej komory, a w konsekwencji rzut serca^{33,34}. Spoczynkowy rzut serca nawet najlepiej funkcjonujących pacjentów nie przekracza 80% wartości należnej dla pola powierzchni ciała. Regulatorem rzutu FSV w trakcie wysiłku fizycznego jest przepływ płucny. Krążenie płucne stanowi „krytyczną zaporę” (tzw. „bottleneck”) krążenia Fontana³⁵. Poza przypadkami zaawansowanej dysfunkcji, kurczliwość FSV ma ograniczony wpływ na wydolność fizyczną pacjentów. Rola krążenia płucnego w adaptacji do obciążenia została potwierdzona przez Egbe A. i wsp. Badacze wykazali ścisły związek upośledzonej naczyniowej rezerwy płucnej (VR- pulmonary vascular reserve, obliczonej jako $mPAP/CO \text{ slope} > 3 \text{ mmHg/L} \times \text{min.}$) z rzutem pojedynczej komory, maksymalnym pochłanianiem tlenu w teście sercowo-płucnym (CPET, Cardio-pulmonary test), stężeniem NT-proBNP oraz sztywnością wątroby w badaniu elastografii rezonansu magnetycznego. Senzaki i wsp. udowodnili, że mięsień FSV wykazuje prawidłową odpowiedź na stymulację adrenergiczną, co sugeruje, że kurczliwość FSV nie jest elementem ograniczającym rzut serca u większości pacjentów z krążeniem Fontana w spoczynku i podczas wysiłku³⁶. Starzejąca się populacja pacjentów oraz kwalifikacja chorych z suboptymalną funkcją skurczowa FSV do TCPC sprawiają jednak, że rola funkcji skurczowej i rozkurczowej będzie miała coraz większe znaczenie w obserwacji długoterminowej³⁷.

3.2.2 Znaczenie krążenia płucnego dla zachowania tolerancji wysiłku fizycznego pacjentów z krążeniem fontanowskim

Bezpośrednia zależność rzutu pojedynczej komory od naczyniowego oporu płucnego została potwierdzona w badaniach inwazyjnych. Uważa się, że nieprawidłowości w rozwoju embrionalnym naczyń płucnych u pacjentów z sercem jednokomorowym warunkują nieprawidłową budowę i funkcję tętnic płucnych po urodzeniu. Czynnikiem prowadzącym do utraty zdolności łożyska płucnego do autoregulacji i nieprawidłowej struktury tkanki naczyniowej jest również charakter przepływu krwi. Pulsacyjny przepływ krwi przez tętnice płucne reguluje funkcję śródbłonna naczyniowego, utrzymuje równowagę uwalniania czynników wazoreaktywnych, wpływa na remodeling mięśni gładkich naczyń oraz powoduje równomierną rekrutację tętniczek płucnych. Po wykonaniu zespolenia Fontana, brak jest ochronnego działania przepływu pulsacyjnego na naczynia

płucne. Przepływ ten zastąpiony jest niekorzystnym przepływem ciągłym. Wysięk fizyczny ujawnia niepełną rezerwę rzutu pojedynczej komory. Powodem nieadekwatnie niskiego przyrostu rzutu serca w trakcie obciążenia jest brak komory podpłucnej. Bezpośrednie połączenie żył systemowych z tętnicami płucnymi uniemożliwia wzrost ciśnienia w tętnicach płucnych w odpowiedzi na wysięk. Zaburzona regulacja oporu płucnego przyczynia się do obniżenia rezerwy przepływu. U pacjentów z prawidłowym układem krążenia wysięk fizyczny prowadzi do spadku oporu płucnego poprzez rozszerzenie tętniczek płucnych oraz rekrutację dodatkowych naczyń³⁸. U pacjentów z sercem jednokomorowym regulacja oporu płucnego z wykorzystaniem wymienionych mechanizmów jest niewielka lub całkowicie nieobecna. Powrót żylny odbywa się dzięki różnicy ciśnienia między żyłami systemowymi a kapilarami płucnymi. Nieobecność pompy podpłucnej skutkuje przewlekłym zastojem. Ciśnienie żyłne wynoszące mniej niż 18-20 mmHg jest dość dobrze tolerowane. Warunkiem przepływu krwi żyłnej jest również niskie ciśnienie zaklinowania w tętnicach płucnych. Czynniki wpływające na wzrost ciśnienia w kapilarach płucnych (np. niedomykalność zastawki przedsionkowo-komorowej, dysfunkcja skurczowa i/lub rozkurczowa pojedynczej komory) skutkują spadkiem powrotu żylnego i niewydolnością krążenia Fontana. Wysięk fizyczny powoduje niewielki wzrost ciśnienia żylnego i przepływu płucnego dzięki „pompe mięśniowej”. Praca mięśni kończyn dolnych i zmiany ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej podczas oddychania stanowią dodatkową siłę napędową powrotu żylnego podczas wysiłku, lecz nie równoważą „zapotrzebowania” wysiłkowego obciążenia wstępnego³⁹.

3.2.3 Mechanizmy dysfunkcji skurczowej pojedynczej komory

Dysfunkcja pojedynczej komory może również skutkować spadkiem rzutu serca⁴⁰. Pierwotnym czynnikiem dysfunkcji skurczowej jest remodeling pojedynczej komory. Na poziomie molekularnym obserwuje się zmiany ekspresji genów odpowiedzialnych za kurczliwość mięśnia serca. Regulacja „w dół” (ang. down-regulation) dotyczy genów kodujących białka kurczliwe, takie jak łańcuchy ciężkie alfa-miozyny, ATP-azy wapniowej siateczki endoplazmatycznej, czy receptorów β_1 ^{41,42}. Dalsza przebudowa jamy wynika z przeciążenia objętościowego i zwiększa się po wykonaniu zespolenia systemowo-płucnego do 250-350% normy dla lewej komory w krążeniu dwukomorowym⁴³. Zwiększone obciążenie wstępne powoduje przerost ekscentryczny, a w niektórych przypadkach przebudowę sferyczną i rozstrzeń. Zespolenie Glenna, a następnie całkowite zespolenie

systemowo-płucne zmniejszają obciążenie wstępne do 80% wartości oczekiwanej dla danego BMI, co prowadzi do przerostu koncentrycznego¹. Dalszy spadek obciążenia wstępnego spowodowany wzrostem oporu płucnego prowadzi do zmniejszenia podatności i wzrostu ciśnienia napełniania pojedynczej komory. Zmieniona architektura miokardium i zaburzona geometria pojedynczej komory wpływa na nieefektywny skurcz komory⁴⁴. W krążeniu dwukomorowym siła skurczu zależy również od interakcji prawej i lewej komory. Hipoplazja jednej z komór zmniejsza wydajność dobrze rozwiniętej pojedynczej komory⁴⁵. Zaburzenia perfuzji mięśnia FSV odgrywają również znaczącą rolę w pogorszeniu jej funkcji⁴⁶. Obniżone ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej przed wykonaniem całkowitego zespolenia systemowo-płucnego może powodować deficyt podaży tlenu w warstwie podwierzdiowej pojedynczej komory^{47,48}. Po wytworzeniu zespolenia systemowo-płucnego, gdyby zdecydowano się zastosować taki sposób paliatywnego leczenia, obserwuje się spadek ciśnienia rozkurczowego w aorcie i tym samym redukcję przepływu wieńcowego⁴⁹. Liczne prace przeprowadzone w populacjach pacjentów ze złożonymi wadami serca wykazały, że przerost mięśnia prawej komory wtórny do obciążenia systemowego może indukować zaburzenia perfuzji mięśnia komór⁵⁰⁻⁵². Niedokrwienie podwierzdiowe może wystąpić w przerośniętej komorze w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego (np. w trakcie wysiłku fizycznego) analogicznie do zaburzeń perfuzji w kardiomiopatii przerostowej czy stenozie aortalnej. W niektórych wadach o typie czynnościowo pojedynczej komory częściej obserwuje się występowanie przetok wieńcowych, które zmniejszają podaż utlenowanej krwi do mięśnia komory⁵³. Wymienione czynniki występujące u pacjentów dorosłych po wykonaniu zespolenia Fontana i działające przez lata sprawiają, że dysfunkcja skurczowa pojedynczej komory może odegrać znaczącą rolę w powstaniu niewydolności tego typu krążenia.

Wysiłek fizyczny niekiedy ujawnia lub pogłębia dysfunkcję pojedynczej komory. Zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne w odpowiedzi na obciążenie prowadzi w prawidłowym anatomicznie sercu do wzrostu siły skurczu mięśnia serca i częstości rytmu, co zwiększa rzut serca. Obniżone obciążenie wstępne pojedynczej komory nie pozwala na adekwatne zwiększenie objętości wyrzutowej podczas wysiłku, mimo zwiększonej kurczliwości i częstości rytmu serca. Co więcej, parametry funkcji skurczowej pojedynczej komory w trakcie wysiłku są niższe niż u pacjentów z sercem dwukomorowym. Zachowana rezerwa kurczliwości pojedynczej komory sprawia, że utrzymana jest lepsza tolerancja wysiłku fizycznego⁵⁴. Warto także zaznaczyć, że pomimo prawidłowej anatomii tętnic

wieńcowych, perfuzja mięśnia serca oraz rezerwa przepływu wieńcowego jest niższa u pacjentów po zespoleniu Fontana w porównaniu z osobami z prawidłowym sercem. Zwrócono także uwagę, że zaburzenia przepływu przez mięsień serca jednokomorowego w badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej były związane z dysfunkcją skurczową pojedynczej komory⁵⁵. W populacji australijskiej i nowozelandzkiej aż 43% chorych z New Zealand & Australian Fontan Registry wykazywało niedokrwienie mięśnia serca definiowane na podstawie objawów i zapisu EKG podczas próby wysiłkowej⁵⁶. Za potencjalne przyczyny niedokrwienia mięśnia pojedynczej komory uznano m.in. nieprawidłowe odejście tętnic wieńcowych oraz przetoki wieńcowe, jednak przyczyna niedokrwienia u pacjentów bez wrodzonych anomalii tętnic wieńcowych nie została ustalona.

3.3 Echokardiograficzna próba wysiłkowa

3.3.1 Zalety echokardiografii obciążeniowej

Echokardiograficzna próba wysiłkowa (ESE, exercise stress echocardiography) jest szeroko stosowanym testem diagnostycznym. Zaletą ESE jest szeroka dostępność, nieinwazyjność i względnie niski koszt badania. Szczególna korzyść z badania polega na obserwacji serca w warunkach fizjologicznego obciążenia, a także objawów związanych z wysiłkiem. Najczęstszym wskazaniem do diagnostyki za pomocą ESE jest podejrzenie i ocena zaawansowania choroby wieńcowej⁵⁷. ESE znajduje zastosowanie w kwalifikacji do zabiegu operacyjnego wad zastawkowych czy szacowaniu gradientu w drodze odpływu lewej komory w kardiomiopatii przerostowej⁵⁸⁻⁶⁰. Badanie jest wykorzystywane także w ocenie wydolności układu krążenia wśród pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Informacje uzyskane podczas wysiłku pozwalają wybrać właściwy czas leczenia interwencyjnego lub operacyjnego⁶¹. ESE cechuje bezpieczeństwo badania. Brak narażenia na promieniowanie rentgenowskie czy środki kontrastowe ma szczególnie znaczenie dla pacjentów, którzy wymagają monitorowania za pomocą badań obrazowych w ciągu wielu lat swojego życia. Badania dotyczące wykorzystania ESE wśród pacjentów z FSV są nieliczne. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Obrazowania w Kardiologii oraz Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego zalecają echokardiografię obciążeniową łącznie z oceną elektrokardiograficzną i analizą parametrów metabolicznych⁶². Wytyczne nie zawierają schematu badania ani zakresu norm dla

pomiarów echokardiograficznych w trakcie wysiłku. W dotychczasowych badaniach stosowano różne protokoły oraz wykorzystywano heterogenne grupy pacjentów. Brakuje danych, które pozwoliłyby sformułować jednolite zasady przeprowadzenia badania i dokonania pomiarów w trakcie ESE u pacjentów po zespoleniu Fontana. Co więcej, większość prac wśród pacjentów z FSV dotyczyła próby obciążeniowej z dobutaminą, która powoduje mniej fizjologiczną odpowiedź hemodynamiczną niż wysiłek fizyczny⁶³. Warto także zaznaczyć, że wlew z dobutaminy powoduje działania niepożądane, takie jak nudności, ból głowy, dreszcze czy niepokój⁶⁴. Z tego powodu próba obciążeniowa wysiłkiem fizycznym jest lepiej tolerowana.

3.3.2 Techniki oceny funkcji skurczowej wykorzystywane podczas echokardiografii obciążeniowej

Echokardiografia przezklatkowa ciągle pozostaje podstawowym narzędziem diagnostyki obrazowej serca jednokomorowego, a zastosowanie echokardiograficznej próby wysiłkowej może mieć charakter uzupełniający i wyjaśnić mechanizmy odpowiedzialne za upośledzenie tolerancji wysiłku fizycznego pacjentów z krążeniem Fontana. Nieregularny kształt pojedynczej komory, nieanatomiczne położenie serca w klatce piersiowej oraz zależność od obciążenia wstępnego sprawiają jednak, że standardowe parametry funkcji skurczowej są niemiarodajne.

Podstawowym parametrem wykorzystywanym w echokardiografii w celu określenia funkcji skurczowej komory jest frakcja wyrzutowa obliczana metodą Simpsona⁶⁵. Parametr ten jest jednak zależny od obciążenia wstępnego i został wprowadzony dla modelu komory, przyjmującej kształt stożka⁶⁶. W ocenie serca jednokomorowego zwraca się uwagę na niezgodność między frakcją wyrzutową pojedynczej komory obliczaną w projekcjach koniuszkowych, a wynikami uzyskanymi w badaniu rezonansem magnetycznym, będącym „złotym standardem” oceny objętości i frakcji wyrzutowej FSV⁶⁷. Technika doplera tkankowego (TDI- Tissue Doppler Imaging) pozwala uzyskać informacje o funkcji skurczowej włókien podłużnych mięśnia komór. Ocena parametrów TDI cechuje się wysoką zgodnością między badaczami i kolejnymi badaniami (intra oraz interobserver variability), co może mieć znaczenie dla wiarygodnego, wieloletniego monitorowania⁶⁸. Warto jednak zaznaczyć, że wartość s' pojedynczej komory (prędkość maksymalna ruchu skurczowego części bocznej pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej) zależy od

obciążenia wstępnego, geometrii pojedynczej komory i obecności niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej⁶⁹. Parametr ten nie korelował ze wskaźnikami funkcji skurczowej ocenianymi w badaniu rezonansu magnetycznego⁷⁰.

3.3.3 Wykorzystanie techniki śledzenia markerów akustycznych podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej

Technika śledzenia markerów akustycznych umożliwia pomiar odkształcenia mięśnia serca w czasie rzeczywistym. Metoda ta dostarcza przydatnych informacji na temat regionalnej i globalnej funkcji skurczowej komór serca⁷¹. Ocena odkształcenia opiera się na ultradźwiękowej rejestracji przemieszczenia ziarnistości obrazu (ang. speckles) w czasie cyklu pracy serca. Strain, czyli odkształcenie, określa zmianę odległości między dwoma punktami obrazu w stosunku do położenia wyjściowego. Odkształcenie skurczowe jest zatem ilorazem zmiany długości wybranego odcinka miokardium w skurczu w stosunku do jego długości końcoworozkurczowej. Dostępne oprogramowanie umożliwia rejestrację odkształcenia mięśnia serca w trzech kierunkach: odkształcenia podłużnego, okrężnego i radialnego. Najczęściej wykorzystywanym parametrem STE wykorzystywanym klinicznie jest globalne odkształcenie podłużne (GLS, Global Longitudinal Strain), które odzwierciedla odkształcenie całego mięśnia lewej komory. GLS jest obliczany na podstawie odkształceń segmentów poszczególnych ścian lewej komory w trzech projekcjach koniuszkowych. Technika pomiaru odkształcenia jest wykorzystywana również do oceny funkcji prawej komory. Ukształtowanie anatomiczne i mechanika skurczu prawej części serca sprawia, że parametrem wykorzystywanym do jej oceny jest odkształcenie wolnej ściany prawej komory. W ostatnich latach wykazano także jej znaczenie dla oceny funkcji skurczowej czynnościowo pojedynczej komory⁷², choć dane na ten temat są skąpe. Prace wykorzystujące parametry STE u pacjentów z krążeniem dwukomorowym wykazywały zależność techniki od obciążenia wstępnego i następczego⁷³. Jednak wyniki badania wśród pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą, po zespoleniu Fontana udowodniły, że niektóre parametry techniki STE są mniej podatne na redukcję obciążenia wstępnego⁷⁴. Parametry odkształcenia nie są zależne od kąta padania wiązki ultradźwięków, co ma szczególne znaczenie w przypadku nietypowej geometrii pojedynczej komory. Ubytek przegrody międzykomorowej o różnej wielkości lub brak możliwości uzyskania standardowych projekcji koniuszkowych stwarza trudność w

uzyskaniu globalnego odkształcenia podłużnego. W pracy zdecydowano o wykorzystaniu parametru odkształcenia podłużnego wolnej ściany pojedynczej komory (ϵ - odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory). Parametr ten jest możliwy do uzyskania u wszystkich pacjentów po zespoleniu Fontana, niezależnie od rodzaju wady. Co więcej, udział włókien mięśnia wolnej ściany pojedynczej komory w skurczu komory wydaje się największy⁴⁴.

3.4 Zastosowanie przezściennego gradientu odkształcenia w badaniach klinicznych

Przezścienny gradient odkształcenia jest nowym parametrem oceny funkcjonalnej i strukturalnej mięśnia komór serca. Jego pomiar jest możliwy dzięki nowoczesnemu oprogramowaniu, które rejestruje odkształcenie poszczególnych warstw miokardium. TG wyraża różnicę między podłużnym odkształceniem warstwy podwierzdziej oraz podnasierdziwej mięśnia komory. Prawidłowy mięsień lewej komory cechuje się największym odkształceniem podwierzdzowym i maleje w stronę osierdzia. Zróznicowanie odkształcenia wynika z lepszej perfuzji warstwy podwierzdzowej oraz większej siły rozciągania włókien podwierzdzowych podczas napełniania komory. Niedokrwienie i martwica mięśnia lewej komory doprowadza do wyrównania wartości odkształcenia poszczególnych warstw miokardium. Badanie eksperymentalne na modelu zwierzęcym wykazało, że częściowe zmniejszenie przepływu przez tętnicę wieńcową doprowadza do obniżenia wartości odkształcenia warstwy podwierzdzowej powodując zmniejszenie gradientu przezściennego. Całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej skutkuje jednolitym zmniejszeniem odkształcenia całej grubości mięśnia zaopatrywanego przez daną tętnicę⁸⁷. Obserwacje potwierdziły się w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Gradient przezścienny segmentów akinetycznych był wyższy w obszarach o zachowanej żywotności w porównaniu z tkanką objętą martwicą⁸⁸. Obniżenie TG było charakterystyczne również dla pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Obniżony TG rejestrowano w segmentach unaczynionych przez tętnicę wieńcową z istotnym, proksymalnym zwężeniem⁸⁹. Przydatność TG w ocenie zaawansowania dysfunkcji miokardium wykazano również wśród pacjentów ze stenozą aortalną oraz kardiomiopatią przerostową^{90,91}. Obniżenie odkształcenia warstwy podwierzdzowej i zmniejszenie TG było wczesnym markerem uszkodzenia lewej komory.

TG stanowi czynnik prognostyczny wśród chorych z istotną niedomykalnością aortalną. Brak gradientu przezściennego było charakterystyczne dla pacjentów z ciężkim, trwałym upośledzeniem kurczliwości lewej komory. Rozstrzeń lewej komory pacjentów z zachowanym TG była natomiast odwracalna po operacji wymiany zastawki⁹². Homogenność odkształcenia mięśnia komory obserwuje się również w przypadku nasilonego włóknienia. Sztywny mięsień lewej komory jest niepodatny na rozciąganie podczas rozkurczu i cechuje się obniżonym, jednorodnym odkształceniem jej ściany. W badaniu Ischizu T. i wsp. redukcja odkształcenia warstwy podwsięrdziowej mięśnia komory szczurów z indukowanym nadciśnieniem tętniczym korelowała liniowo z zawartością tkanki włóknistej w próbce miokardium⁹³. Obniżenie odkształcenia warstwy podwsięrdziowej udowodniono również wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym⁹⁴. Redukcja TG była charakterystyczna dla pacjentów ze zwiększoną sztywnością tętnic.

3.5 Rola włóknienia FSV u pacjentów po operacji Fontana

U pacjentów z zespoleniem systemowo-płucnym obserwuje się nasilony proces włóknienia mięśnia sercowego. Gromadzenie tkanki włóknistej może przebiegać w sposób rozsiały, zlokalizowany podwsięrdziowo lub obejmować całą grubość ściany FSV⁷⁵. Podstawowym narzędziem obrazowania ogniskowego włóknienia jest rezonans magnetyczny połączony z oceną późnych ognisk wzmocnienia pokontrastowego (LGE, late gadolinium enhancement)⁷⁶. Obszary włóknienia FSV zidentyfikowane za pomocą tej techniki, stwierdza się u około 28% pacjentów z zespoleniem Fontana. Ogniska LGE predysponują do dysfunkcji skurczowej FSV i komorowych zaburzeń rytmu⁷⁷. Są również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym⁷⁸. Obniżone parametry funkcji skurczowej FSV występują wśród pacjentów, u których stwierdzono większą objętość frakcji pozakomórkowej (ECV-ekstracellular volume fraction) oraz zaawansowane rozsiane włóknienie mięśnia serca jednokomorowego⁷⁹. Czynnikiem, które nasilają włóknienie są desaturacja i przeciążenie objętościowe czynnościowo pojedynczej komory⁸⁰. Wykazano, że rozsiane włóknienie mięśnia pojedynczej komory w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (CMR- cardiac magnetic resonance) jest wskaźnikiem predykcyjnym pogorszenia funkcji skurczowej FSV po operacji Fontana oraz przedłużonej hospitalizacji po zabiegu⁸¹. Stopień włóknienia oceniony za pomocą techniki T1-mapping jest zaawansowany u pacjentów z niewydolnością krążenia Fontana⁸².

Liczne badania wśród pacjentów z nabytymi i wrodzonymi wadami serca wykazały, że galektyna-3 jest przydatnym markerem patologicznego włóknienia mięśnia serca⁸³⁻⁸⁵. U pacjentów z krążeniem Fontana obserwowano wyższe stężenie galektyny-3 w porównaniu do osób zdrowych. Wykazano związek między jej stężeniem, a prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji i zgonu⁸⁶.

Prace wykorzystujące badania obrazowe oraz markery laboratoryjne dowodzą, że włóknienie mięśnia FSV odgrywa istotną rolę w rozwoju dysfunkcji pojedynczej komory i krążenia Fontana.

IV. ZAŁOŻENIE, CELE I HIPOTEZY BADAWCZE

4.1 Założenia pracy

Ponad 50-letnia obserwacja chorych, u których wytworzono całkowite zespolenie systemowo-płucne (fontanowskie) pozwala wskazać elementy patofizjologii, które odpowiadają za rozwój niewydolności krążenia i przedwczesnej umieralności. Jednym z nich jest niewydolność czynnościowo pojedynczej komory⁹⁵. Uzyskane wyniki dowodzą, że pomimo wieloczynnikowej regulacji krążenia fontanowskiego, funkcja skurczowa pojedynczej komory odgrywa kluczową rolę dla jego sprawności. Funkcję tę ocenia się obecnie za pomocą coraz bardziej wyrafinowanych metod obrazowania ultrasonograficznego z zastosowaniem techniki śledzenia markerów akustycznych włącznie. Kolejną przełomową metodą oceny funkcji pojedynczej komory po wytworzeniu zespolenia metodą Fontana może być echokardiograficzna próba wysiłkowa, zwłaszcza, że dane dotyczące jej wykorzystania są skąpe. Wartościowym kierunkiem badań tej populacji pacjentów jest także analiza włóknienia miokardium, gdyż proces ten może odgrywać rolę w postępującej dysfunkcji krążenia fontanowskiego. Wydaje się że parametry funkcji skurczowej FSV mogą korelować ze stężeniem galektyny-3 oraz mieć związek z obecnością włóknienia definiowanego jako obecność obszarów późnego wzmocnienia pokontrastowego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

4.2 Cele pracy

Celem pracy jest weryfikacja hipotez badawczej poprzez:

- ocenę funkcji skurczowej czynnościowo pojedynczej komory z wykorzystaniem techniki śledzenia markerów akustycznych podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej
- określenie parametrów echokardiografii wysiłkowej u pacjentów z dysfunkcją skurczową pojedynczej komory stwierdzoną w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego
- poszukiwanie zależności między parametrami uzyskanymi w czasie wysiłkowego badania echokardiograficznego, a tolerancją wysiłku fizycznego i stopniem włóknienia

mięśnia sercowego szacowanego na podstawie stężenia galektyny-3 w surowicy krwi oraz poprzez uwidocznienie obszarów późnego wzmocnienia pokontrastowego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

4.3 Hipotezy badawcze

Hipoteza zerowa: parametry odkształcenia FSV uzyskane techniką STE w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej są przydatne w ocenie funkcji czynnościowo pojedynczej komory u pacjentów po operacji Fontana.

Hipoteza alternatywna: parametry odkształcenia FSV określane za pomocą techniki STE w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej nie są przydatne w ocenie funkcji czynnościowo pojedynczej komory u pacjentów po operacji Fontana.

V. METODYKA PRACY

5.1 Plan pracy

Początek badania stanowiło podpisanie przez pacjenta świadomej zgody na udział w projekcie. Kolejnym etapem było zebranie wywiadu i pobranie krwi żyłnej. Próbka krwi była przekazana do Zakładu Biologii Medycznej w celu ekstrakcji surowicy i zamrożenia. Podczas tej samej hospitalizacji lub w wyznaczonym po niej terminie wykonano echokardiograficzną próbę wysiłkową w Pracowni Echokardiografii Kliniki Wad Wrodzonych Serca. Badanie planowano w najkrótszym możliwym czasie od włączenia do badania, zależnie od możliwości organizacyjnych. Do badania wykorzystano również aktualne wyniki badania rezonansu magnetycznego oraz testu ergospirometrycznego.

5.2 Grupa badana

Badaniem objęto grupę 37 pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą po operacji Fontana, hospitalizowanych w Klinice Wad Wrodzonych Serca w latach 2019-2021. Na badanie uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej. Pacjenci zostali poinformowani o korzyściach i ryzyku uczestnictwa w programie oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Włączenie do badania oparte było o następujące kryteria:

- wykonanie operacji metodą Fontana w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy.
- uzyskanie pisemnej zgody pacjenta na udział w badaniu

Kryteriami wyłączenia były:

- utrwalone migotanie przedsionków,
- współistniejąca zatorowość płucna
- obecność chorób układu ruchu uniemożliwiających wykonanie echokardiograficznej próby wysiłkowej.

5.3 Metody

5.3.1 Wywiad i dane z dokumentacji medycznej

Dane dotyczące ciężkości objawów niewydolności krążenia Fontana oraz dane antropometryczne zebrano podczas wywiadu. Informacje na temat przebytego leczenia operacyjnego uzyskano z dostępnej dokumentacji medycznej pacjentów. Wykorzystano także wyniki badań diagnostycznych z planowych hospitalizacji tj. testu ergospirometrycznego oraz obrazowania serca metodą rezonansu magnetycznego.

5.3.2 Wysiłkowe badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonano przy pomocy aparatu Vivid E95 (GE Medical System) podczas wysiłku na cykloergometrze rowerowym w pozycji półleżącej. W pracy własnej wykorzystano protokół badania zaaprobowany przez Sekcję Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Z uwagi na niewydolność chronotropową FSV, obniżono próg częstości rytmu niezbędnej do wykonania pomiarów w wysiłku do 120% wartości spoczynkowej. Początkowe obciążenie wynosiło 25 Watt i zwiększało się co 2 minuty o 25 Watt, do osiągnięcia wzrostu tętna o co najmniej 20%. Podczas badania zarejestrowano projekcje umożliwiające pomiar parametrów odkształcenia podłużnego mięśnia czynnościowo pojedynczej komory. Analizy parametrów odkształcenia uzyskanych techniką śledzenia markerów akustycznych (STE, speckle tracking echocardiography) dokonano przy pomocy stacji roboczej (Echo Pac, GE Health Care). Anatomia serca jednokomorowego uniemożliwiła uzyskanie trzech standardowych projekcji koniuszkowych pojedynczej komory. Uznano, że wartościowym parametrem oceny będzie odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory oraz odkształcenie podłużne poszczególnych warstw mięśnia komory: podwosierdziowej, środkowej i podnasierdziowej.

5.3.3 Oznaczenia laboratoryjne

Próbki surowicy krwi żyłnej pobranej od pacjentów zostały zamrożone w temperaturze -80 stopni Celsjusza i przechowane do momentu zakończenia badania w Zakładzie Biologii Medycznej. Oznaczenia stężenia galektyny-3 wykonano metodą immunoenzymatyczną

(ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), przy użyciu zestawów odczynników Quantikine ELISA (R&D Systems).

5.3.4 Metody statystyczne

W celu prezentacji wyników wykorzystano metody statystyki opisowej tj.: liczebność (n) i odsetek (%). W celu prezentacji wyników otrzymanych w skali ilościowej wykorzystano metody statystyki opisowej tj.: średnia (M), mediana (Me), odchylenie standardowe (SD), dolny kwartył (Q1), górny kwartył (Q3), minimum (Min), maksimum (Max). W celu oceny zgodności rozkładu badanych zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. Przy braku rozkładu normalnego zmiennych zastosowano test rang Spearmana, przy wykazaniu rozkładu normalnego zmiennych stosowano test korelacji Pearsona. Zastosowano test t-studenta oraz test Manna-Whitneya dla prób niezależnych celem oceny różnicy pomiędzy dwoma grupami. W analizie wyznaczono także krzywe ROC do oceny przydatności diagnostycznej wybranych zmiennych. Jako krytyczny poziom istotności (p) dla wszystkich testów przyjęto wartość 0,05 ($p=0,05$). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 9.1 (StatSoft, Polska) oraz PQStat.

VI. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

6.1 Charakterystyka badanej grupy

Do badania włączono 37 pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą po zespoleniu Fontana (23 mężczyzn, 14 kobiet), hospitalizowanych w Klinice Wad Wrodzonych Serca w latach 2019-2021. W badanej grupie większość stanowili pacjenci z czynnościowo pojedynczą komorą o morfologii komory lewej (30 chorych). U 6 pacjentów stwierdzono pojedynczą komorę o morfologii komory prawej. Pojedyncza komora o morfologii nieodróżnicowanej (undetermined) była rozpoznana u 1 pacjenta. Przeważająca grupa chorych miała wykonane zespolenie Fontana za pomocą tunelu zewnątrzsercowego (26 pacjentów). U 10 pacjentów technika operacji polegała na wytworzeniu zespolenia wewnątrzsercowego, a jeden pacjent był poddany zespoleniu przedsionkowo-płucnemu. U 5 pacjentów stwierdzono czynną fenestrację pomiędzy tunelem Fontana, a jamą przedsionka.

		Średnia (SD)	Liczba (n)	Zakres	%
Wiek (lata)		27,4 (7,3)		18,6-45,3	
Mężczyźni			23		62
Kobiety			14		38
BSA (m ²)		1,76 (0,2)		1,45-2,23	
Czas od wykonania zespolenia Fontana (lata)		18,3 (6,5)		4,5-30,1	
Morfologia FSV	Lewa		30		81
	Prawa		6		16
	Nieodróżnicowana		1		3
Typ operacji Fontana	Tunel zewnątrzsercowy		26		70
	Tunel boczny wewnątrzsercowy		10		27

	Zespolenie przedsionkowo- płucne		1		3
Obecność fenestracji			5		14

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów po zespoleniu Fontana włączonych do badania.

BSA- powierzchnia ciała; FSV- czynnościowo pojedyncza komora

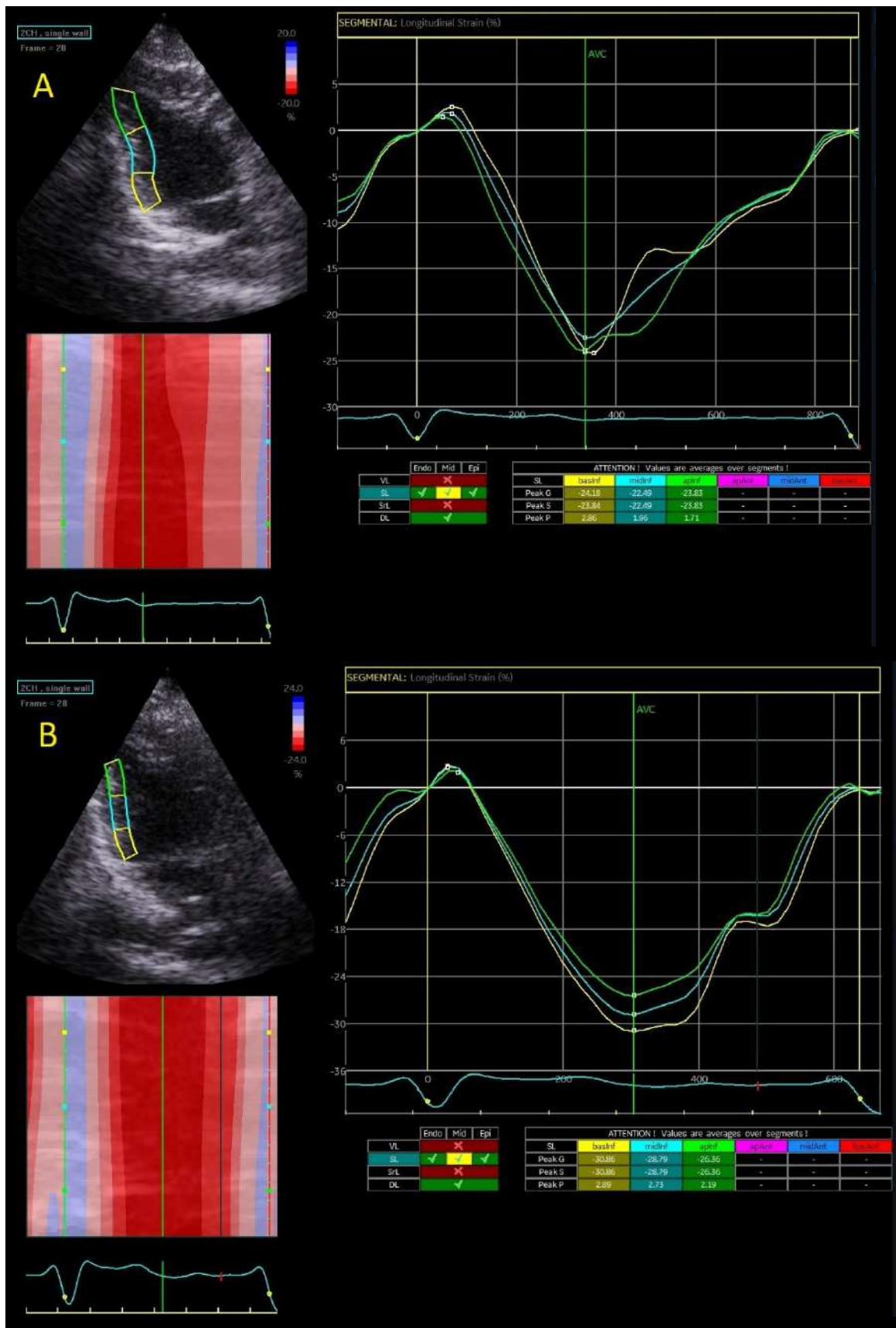
6.2 Parametry uzyskane w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej

	Średnia	Mediana	SD	Minimum	Maksimum
ϵ rest (%)	17,1	16,7	3,8	10	27
ϵ ex (%)	18,6	19	4,2	9	27,7
$\Delta \epsilon$ (%)	1,5	1,3	4,4	-7,7	12,7
TG rest (%)	3,55	3,33	0,00	8,67	1,86
TG ex (%)	3,49	3,67	0,00	8,00	2,12

Tabela 2. Wybrane parametry odkształcenia spoczynkowego i wysiłkowego pojedynczej komory.

ϵ rest - odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory w spoczynku; ϵ ex- odkształcenie podłużne wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory w wysiłku TG rest- przezścienny gradient odkształcenia w spoczynku, TG ex- przezścienny gradient odkształcenia w wysiłku

Podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej obserwowano wzrost wartości odkształcenia podłużnego wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory.



Rycina 1. A. Projekcja koniuszkowa zmodyfikowana. Tryb 2D. Pomiar odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV z podziałem na segmenty za pomocą techniki STE. Segment podstawny oznaczony kolorem żółtym, segment środkowy kolorem niebieskim, segment

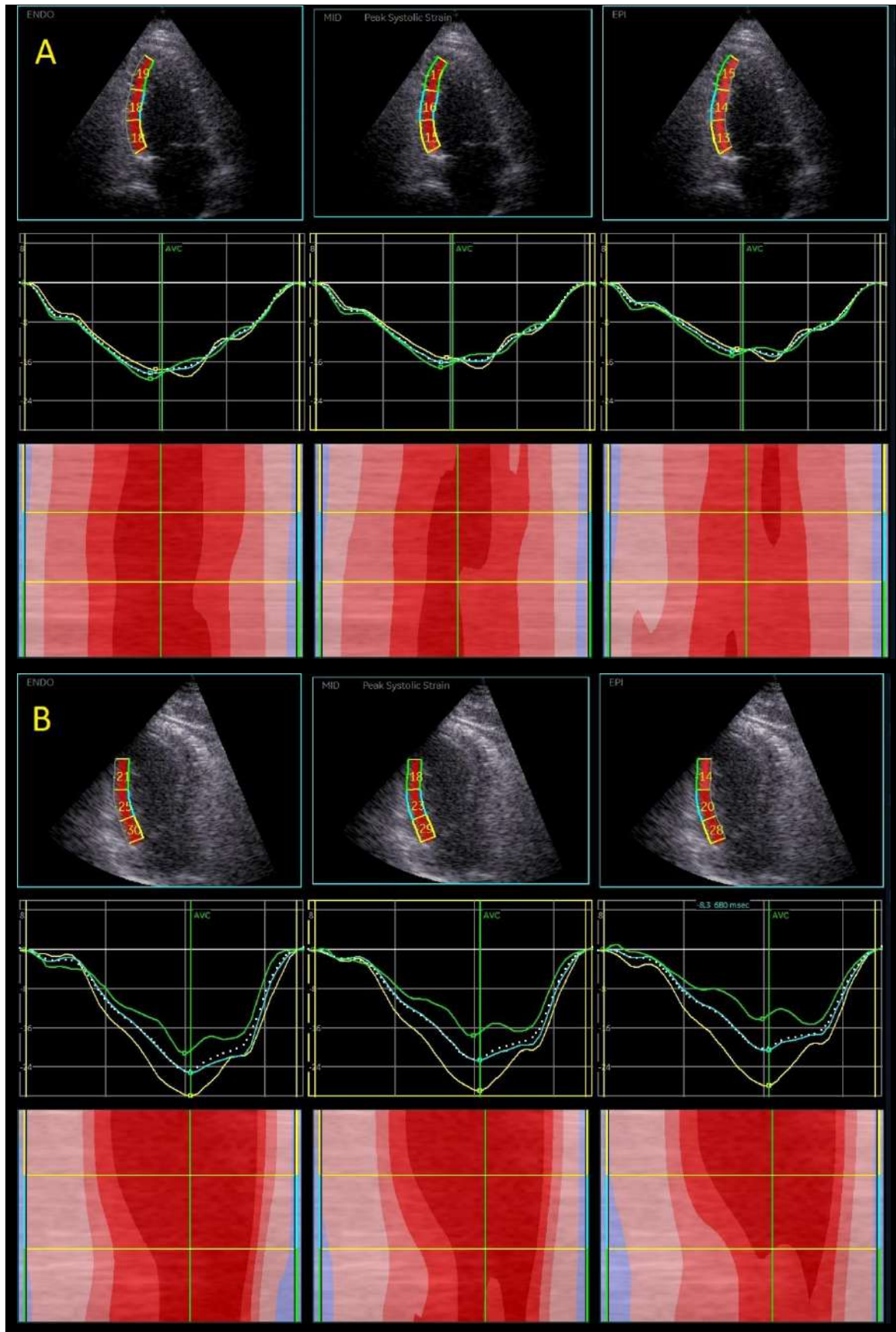
koniuszkowy kolorem zielonym. B. Pomiar odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV w trakcie wysiłku fizycznego. Widoczny wzrost maksymalnego odkształcenia podłużnego wszystkich segmentów wolnej ściany FSV.

Na podstawie analiz odkształcenia poszczególnych warstw mięśnia czynnościowo pojedynczej komory obliczono różnice między odkształceniem warstwy podwiersdziejowej i podnasierdziejowej czynnościowo pojedynczej komory (tzw. gradient przezścienny-transmural gradient- TG) mierzone podczas spoczynku oraz w wysiłku.

Wartości uzyskanych TG rest oraz TG ex przedstawiono w Tabeli 3. Metodę pomiaru gradientu przezściennego przedstawiono na Rycinie 2.

	N	M	Me	Min	Maks	Q1	Q3	SD
TG (%)	37	3,55	3,33	0,00	8,67	2,67	4,00	1,86
TG ex (%)	37	3,49	3,67	0,00	8,00	2,00	5,00	2,12

Tabela 3. Wyniki obliczeń spoczynkowego i wysiłkowego gradientu przezściennego.



Rycina 2. A. Pomiar odkształcenia warstwy podwierzdziovej, śródmieśniowej i podnasierdziovej wolnej ściany FSV w spoczynku. Na podstawie rejestracji obliczono gradient przezścienny (TG rest) dla poszczególnych segmentów wolnej ściany FSV

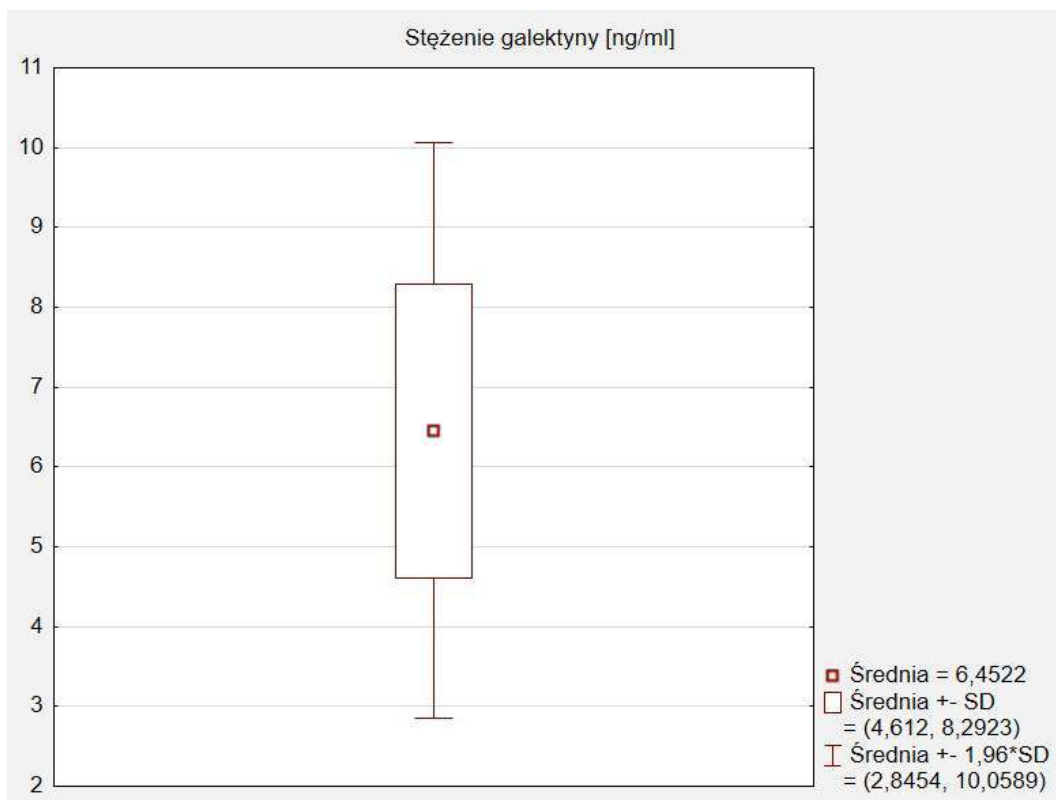
B. Pomiar odkształcenia warstwy podwierzdziovej, śródmieśniowej i podnasierdziovej wolnej ściany FSV w trakcie wysiłku fizycznego. Obserwowano wzrost gradientu przezściennego (TG ex) segmentu koniuszkowego i środkowego FSV.

6.3 Stężenie galektyny-3

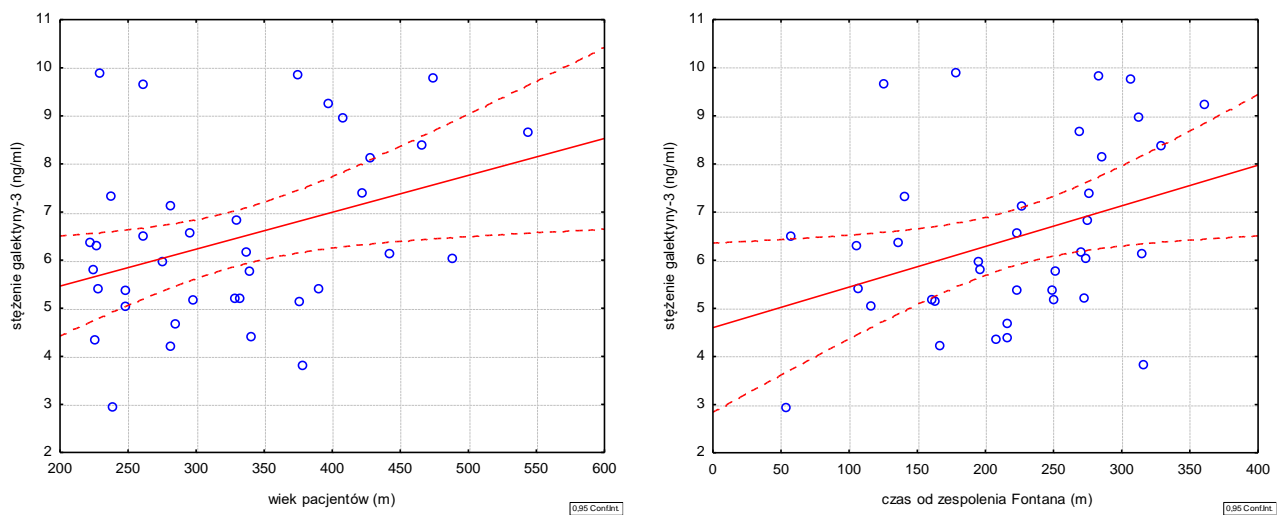
Wartości stężenia galektyny-3 przedstawiono w Tabeli 4 oraz na Rycinie 3. Stężenie markera włóknienia wykazało liniową zależność z wiekiem pacjentów i czasem jaki upłynął od operacji Fontana.

	N	M	Me	Min	Maks	Q1	Q3	SD
Gal-3 (ng/ml)	37	6,4522	6,1300	2,9300	9,870	5,1800	7,3800	1,8402

Tabela 4. Wyniki oznaczeń stężenia galektyny-3 w badanej grupie.



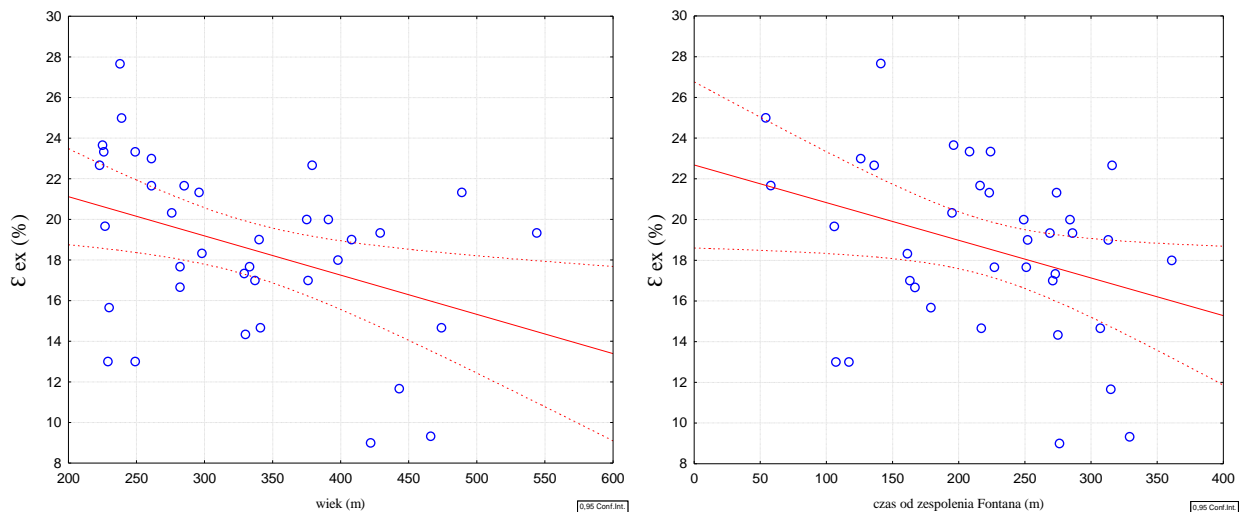
Rycina 3. Rozkład stężenia galektyny-3 w badanej grupie.



Rycina 4. Wykresy zależności stężenia galektyny-3 od wieku pacjentów i czasu, jaki upłynął od wykonania zespolenia systemowo-płucnego wyrażonego w miesiącach (m)

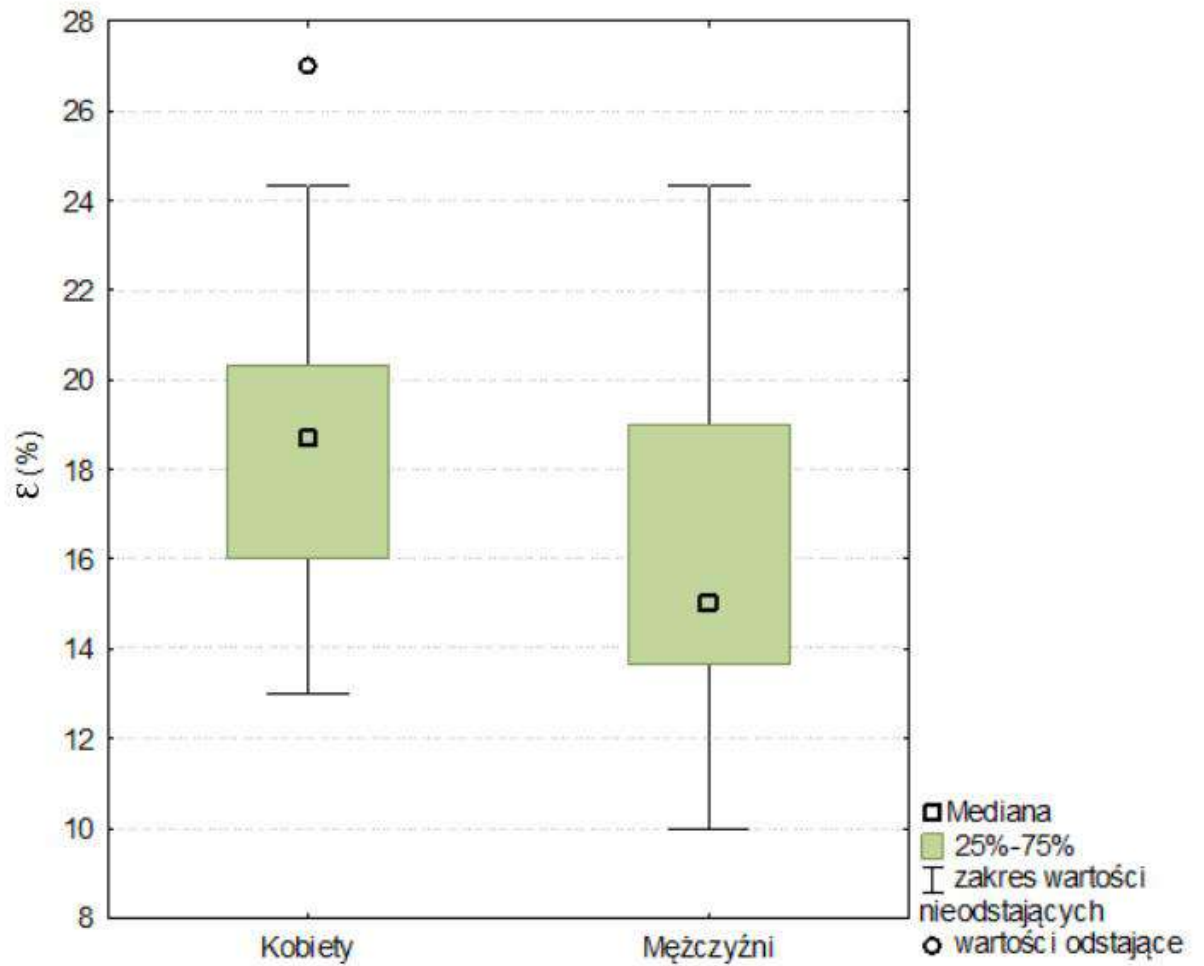
6.4 Związek parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej z danymi demograficznymi, klinicznymi oraz wydolnością fizyczną.

Stwierdzono ujemną korelację między wartością maksymalnego odkształcenia wolnej ściany pojedynczej komory podczas wysiłku, a wiekiem pacjentów oraz czasem, jaki upłynął od wykonania zespolenia systemowo-płucnego. Natomiast wartość gradientu przezściennego FSV nie miała związku z wiekiem i czasem od wykonania zespolenia Fontana. Nie zaobserwowano różnic ϵ , ani TG między grupami pacjentów wykazujących objawy w klasie NYHA I i NYHA II.



Rycina 5. Wykresy zależności wartości wysiłkowego odkształcenia wolnej ściany FSV od wieku i czasu, jaki upłynął od zespolenia Fontana w miesiącach (m)

Spoczynkowe odkształcenie wolnej ściany FSV było istotnie wyższe u kobiet. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci w zakresie odkształcenia wolnej ściany FSV w wysiłku, TG rest, ani TG ex.



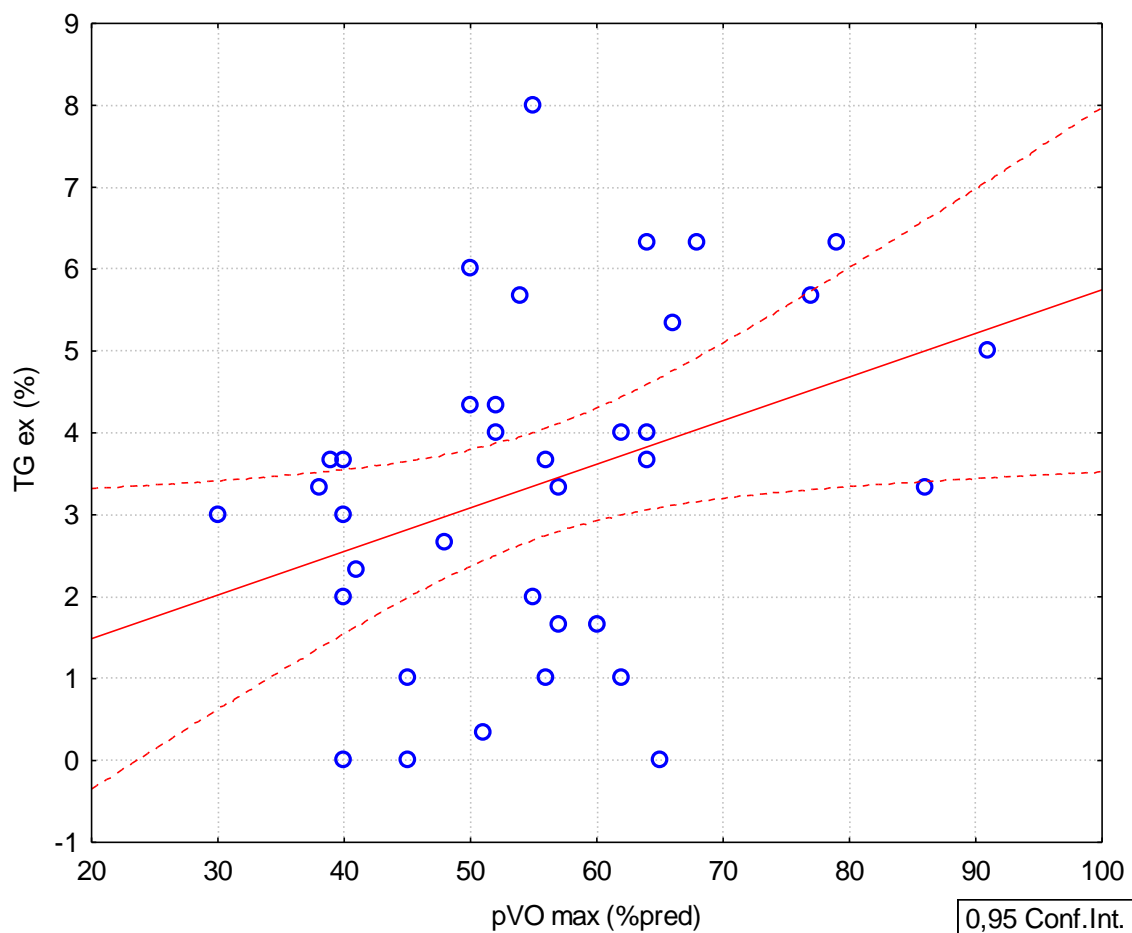
Rycina 6. Porównanie wartości spoczynkowego odkształcenia wolnej ściany FSV u kobiet i mężczyzn.

kobiety = 1, mężczyźni = 0						
Parametr	Średnia 0	Średnia 1	T	p	SD 0	SD 1
ε rest (%)	15,98551	18,95238	-2,44253	0,019775	3,385170	3,895773
ε ex (%)	17,98551	19,66667	-1,17468	0,248055	4,701685	3,252875
TG rest (%)	3,362319	3,857143	-0,779295	0,441044	1,523927	2,348720
TG ex (%)	3,434783	3,571429	-0,187516	0,852339	1,843456	2,586713

Tabela 5. Porównanie wartości spoczynkowych i wysiłkowych odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezściennego gradientu odkształcenia.

Odkształcenie wolnej ściany pojedynczej komory nie było zależne od wartości szczytowego pochłaniania tlenu uzyskanej podczas próby ergospirometrycznej.

Wartość gradientu przezściennego korelowała z pVO₂ % pred. (*percent of predicted peak VO₂* - procent wartości szczytowego pochłaniania tlenu przewidywany dla wieku i płci)



Rycina 7. Wykres zależności między wysiłkowym, przezściennym gradientem odkształcenia, a maksymalnym pochłanianiem tlenu.

6.5 Różnice parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej zależnie od morfologii komory i typu zespolenia Fontana.

Parametry odkształcenia FSV oraz wartości gradientu przezściennego, uzyskane w spoczynku i wysiłku, nie różniły się istotnie między pacjentami z FSV o morfologii komory lewej i prawej.

Parametr	Test U Manna-Whitneya		
	L	P	p
ϵ (%)	571,0000	95,0000	0,520251
ϵ (%)	545,0000	121,0000	0,694156
TG rest (%)	591,5000	74,5000	0,123466
TG ex (%)	582,0000	84,0000	0,268257

Tabela 6. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezścienneo gradientu odkształcenia między pacjentami o różnej morfologii FSV.

Nie zarejestrowano różnic w parametrach odkształcenia między pacjentami z wytworzonym tunelem zewnątrzsercowym, a tunelem bocznym.

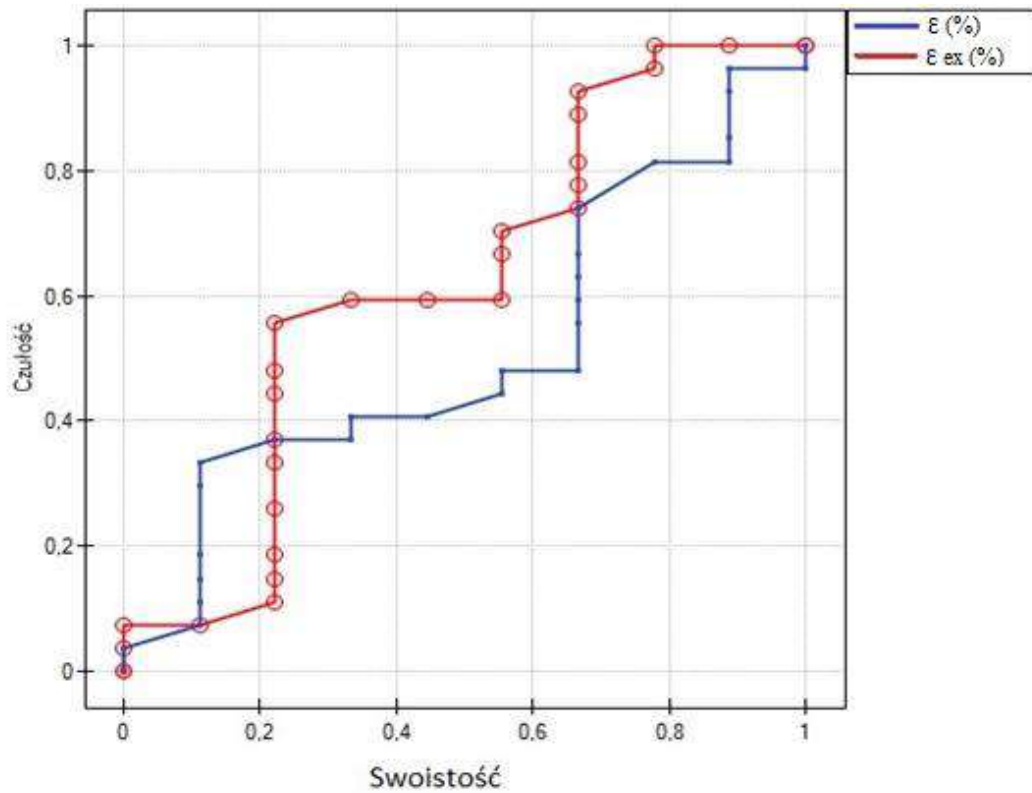
Parametr	U	2*1str. dokł. P
ϵ (%)	91,0000	0,176810
ϵ ex (%)	112,0000	0,542563
TG rest (%)	98,00000	0,270782
TG ex (%)	82,00000	0,093784

Tabela 7. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezścienneo gradientu odkształcenia między pacjentami z tunelem zewnątrzsercowym i tunelem wewnątrzprzedsionkowym.

6.6 Związek parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej, a funkcją skurczową FSV w obrazowaniu rezonansu magnetycznego.

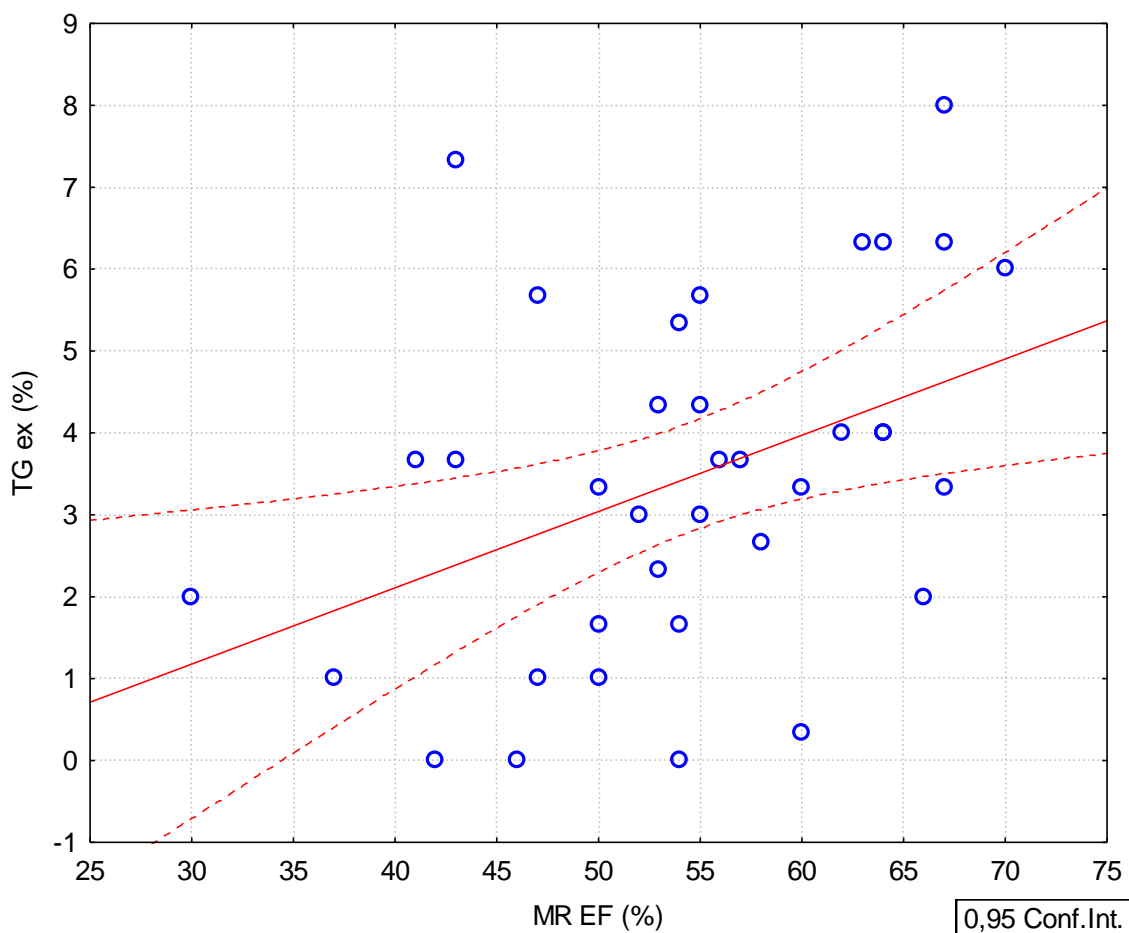
Nie stwierdzono korelacji liniowej między odkształceniem wolnej ściany FSV w spoczynku oraz podczas wysiłku, a frakcją wyrzutową FSV oszacowaną w badaniu

rezonansu magnetycznego serca. Za pomocą testu Z dowiedziono również, że ε nie stanowi parametru, który przewiduje zachowaną (MREF $\geq 50\%$) lub obniżoną (MREF $< 50\%$) frakcję wyrzutową FSV.



Rycina 8. Krzywe ROC odkształcenia wolnej ściany FSV w spoczynku i wysiłku dla zachowanej frakcji wyrzutowej FSV.

Gradient odkształcenia w wysiłku wykazywał zależność z wartością frakcji wyrzutowej czynnościowo pojedynczej komory obliczonej w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.



Rycina 9. Wykres zależności między wysiłkowym gradientem przezściennym (TG ex), a frakcją wyrzutową FSV w CMR.

6.7 Związek parametrów uzyskanych w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej ze stężeniem galektyny-3 i obecnością włóknienia mięśnia FSV w rezonansie magnetycznym.

Wartość spoczynkowego odkształcenia wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory oraz odkształcenia wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory w wysiłku nie wykazały związku ze stężeniem galektyny-3. Wartość gradientu przezściennego w spoczynku korelowała liniowo ze stężeniem galektyny-3 w surowicy krwi. Nie obserwowano istotnych różnic dla wartości odkształcenia wolnej ściany FSV i TG między grupą pacjentów, u których uwidoczono obszary późnego wzmocnienia

pokontrastowego, a pacjentami bez LGE w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

	Gal-3 (ng/ml)
ε rest (%)	,1243
	N=37
	p=,463
ε ex (%)	-,1785
	N=37
	p=,290
TG rest (%)	-,3352
	N=37
	p=,043
TG ex (%)	-,0520
	N=37
	p=,760

Tabela 8. Korelacje stężenia galektyny-3 z odkształceniem wolnej ściany FSV oraz przezściennym gradientem odkształcenia.

LGE		N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	SE	
ϵ_{rest} (%)	Nie	15	18,31	18,67	13,33	27,00	15,00	19,67	3,77	0,97	t = 1,643 p = 0,111
	Tak	18	16,11	15,00	10,00	24,33	13,67	17,67	3,88	0,91	
ϵ_{ex} (%)	Nie	15	20,00	20,00	14,33	23,67	18,33	21,67	2,5	0,68	t = 1,656 p = 0,110
	Tak	18	17,67	17,67	9,00	27,67	13,00	21,67	5,24	1,26	
TG rest (%)	Nie	15	3,27	3,33	0,33	5,00	2,67	4,00	1,15	0,30	t = -1,024 p = 0,325
	Tak	18	3,93	3,83	0,00	8,67	2,33	5,67	2,42	0,57	
TG _{ex} (%)	Nie	15	3,73	4,00	0,00	7,33	2,33	5,67	2,13	0,55	t = 0,405 p = 0,688
	Tak	18	3,43	3,33	0,00	8,00	1,67	5,33	2,20	0,52	

Tabela 9. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezściennego gradientu odkształcenia między pacjentami z ogniskami późnego wzmocnienia pokontrastowego i bez stwierdzenia takich ognisk.

VII. DYSKUSJA

7.1 Specyfika opieki nad pacjentami po zespoleniu Fontana. Stosowane testy diagnostyczne.

Opieka nad pacjentami z FSV po zespoleniu Fontana wymaga starannego zbierania wywiadu, okresowych badań laboratoryjnych, obrazowych oraz czynnościowych. Przedstawiana czujność diagnostyczna podyktowana jest potrzebą wczesnego rozpoznania niewydolności krążenia fontanowskiego. Pacjenci z FSV często nie zauważają objawów, ponieważ prowadzą oszczędzający tryb życia. Aktywne poszukiwanie powikłań jest zatem kluczowe w tej populacji chorych. Badaniem, który stanowi „złoty standard” w ocenie czynnościowo pojedynczej komory oraz wytworzonych zespołów jest obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego²³. CMR wiąże się jednak z obciążeniem środkiem kontrastowym oraz cechuje się wysokim kosztem i ograniczoną dostępnością. Metodę diagnostyczną pierwszego wyboru powinna stanowić echokardiografia przezklatkowa. Badanie dostarcza bowiem informacji dotyczących morfologii i funkcji FSV, patologii zastawek, prędkości przepływu krwi w wytworzonych zespoleniach. W przypadku podejrzenia zwężenia tunelu Fontana lub choroby naczyń płucnych uzupełnienie diagnostyki ultradźwiękowej stanowi tomografia komputerowa lub cewnikowanie serca. Z uwagi na specyfikę krążenia Fontana, zalecanym testem do monitorowania chorych jest również ergospirometryczna próba wysiłkowa. Parametry wydolności aerobowej korelują z ciężkością objawów i mają znaczenie rokownicze wśród pacjentów po zespoleniu Fontana⁹⁶⁻⁹⁸. Obniżona rezerwa rzutu serca czy oporu krążenia płucnego w trakcie wysiłku fizycznego są czynnikami, które poprzedzają rozwój niewydolności krążenia Fontana²⁴.

7.2 Echokardiograficzna próba wysiłkowa

W pracy własnej wykorzystano protokół, który umożliwił przeprowadzenie badania wśród pacjentów o różnych morfologiach wspólnej komory oraz poddanych różnym metodom operacyjnym. Wyznaczono limit tętna, który był osiągalny przez wszystkich chorych włączonych do badania. Zwiększenie częstości rytmu do 120% wartości spoczynkowej uzyskano nawet u pacjentów z upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego i niewydolnością chronotropową FSV. Badanie zostało zaprojektowane tak, aby dokonać pomiarów odkształcenia mięśnia FSV niezależnie od morfologii komory oraz dostępności

trzech projekcji wymaganych do oceny globalnego odkształcenia podłużnego. Zróznicowanie anatomii FSV wśród pacjentów po zespoleniu Fontana ogranicza bowiem możliwości obrazowania. Zdecydowano o ocenie wolnej ściany FSV, którą udaje się wizualizować niezależnie od stopnia wykształcenia przegrody międzykomorowej. Odkształcenie tej ściany, jak ustalono, w największym stopniu odpowiada za generowanie objętości wyrzutowej FSV⁹⁹.

Podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej obserwowano wzrost wartości odkształcenia podłużnego wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory. Zmiana wartości odkształcenia FSV podczas wysiłku świadczy o zachowanej jej kurczliwości. Średnia różnica odkształcenia wolnej ściany FSV między badaniem spoczynkowym, a pomiarem w wysiłku w badanej grupie wyniosła 1,5 %. Podobne wyniki otrzymali Yamazaki S. i wsp⁸². Podczas próby wysiłkowej na ergometrze rowerowym badacze oceniali kurczliwość FSV oraz kurczliwość lewej komory zdrowych ochotników za pomocą techniki doplera tkankowego oraz STE. Uzyskane wyniki potwierdziły wzrost parametrów funkcji skurczowej FSV indukowany wysiłkiem, który był mniejszy niż w przypadku prawidłowej, lewej komory. Rezerwa kurczliwości powoduje zmniejszenie objętości końcowo-skurczowej komory i wzrost jej objętości wyrzutowej. Zwiększenie rzutu FSV w mechanizmie inotropowym jest jednak ograniczone z uwagi na niewystarczający przyrost obciążenia wstępnego. Obniżoną objętość wyrzutową u pacjentów z FSV w porównaniu do zdrowych ochotników zaobserwowali także Brili S. i wsp. w badaniu obciążeniowym z dobutaminą¹⁰⁰.

Operacja Fontana redukuje obciążenie wstępne FSV, co prowadzi do przebudowy koncentrycznej mięśnia³⁷. Zmiany strukturalne miokardium, zwiększenie sztywności ściany i zwiększenie udziału tkanki łącznej pogłębiają się wraz z wiekiem pacjentów i powodują niewydolność skurczową i rozkurczową FSV^{1,78}. Podobny mechanizm, polegający na suboptymalnym rozciąganiu miocytów, powoduje niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową u starszych osób o prawidłowym anatomicznie sercu¹⁰¹. Teoria o „przyspieszonym starzeniu FSV” znalazła potwierdzenie w wynikach pracy przeprowadzonej przez Oner i wsp. Redukcja frakcji wyrzutowej FSV poniżej 50% dotyczyła 8% dzieci w ciągu 10 lat obserwacji po wykonaniu zespolenia Fontana⁸⁹. Podobne wnioski uzyskano stosując technikę STE. Tempo odkształcenia podłużnego (GLSR- global longitudinal strain rate) oraz tempo odkształcenia okrężnego (GCSR- global circumferential strain rate) FSV pogarszały się wraz z czasem jaki minął od operacji. Redukcja parametrów odkształcenia

FSV po zespoleniu Fontana dotyczyła szczególnie pacjentów z morfologią komory prawej¹⁰². Podobne obserwacje uzyskano za pomocą innych technik. Nowa metoda badania odkształcenia mięśnia serca za pomocą feature-tracking w obrazowaniu rezonansem magnetycznym potwierdza spadek wartości GLS w kolejnych badaniach CMR, wykonanych w ramach badania obserwacyjnego¹⁰³. Wnioski z pracy własnej są spójne z wynikami cytowanych powyżej prac. Wartość bezwzględna odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV była odwrotnie proporcjonalna do wieku pacjentów oraz czasu jaki minął od zespolenia Fontana. Zależność odkształcenia mięśnia FSV od czasu jaki minął od operacji Fontana potwierdza pośrednio hipotezę o niekorzystnej przebudowie FSV pod wpływem długotrwałego obniżenia obciążenia wstępnego.

W pracy własnej wykazano również korelację między wysiłkowym odkształceniem wolnej ściany FSV, a wiekiem pacjentów i czasem od wykonania operacji Fontana. Redukcja wartości odkształcenia wolnej ściany FSV w spoczynku, jak również podczas wysiłku u starszych pacjentów może świadczyć o nieodwracalnej i postępującej dysfunkcji czynnościowo pojedynczej komory¹.

W przeciwieństwie do odkształcenia wolnej ściany FSV, nie stwierdzono korelacji między wartością TG oraz TG w wysiłku, a wiekiem i czasem, jaki minął od wykonania operacji Fontana. Nie znaleziono w piśmiennictwie badań z udziałem pacjentów po TCPC, których wyniki stanowiłyby odniesienie do pracy własnej. Obserwacje przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wskazują, że wiek nie wpływa na różnicę odkształcenia poszczególnych warstw mięśnia lewej komory. Analiza badania EACVI NORRE Study wykazała, że stosunek odkształcenia warstwy podwierzdziowej i podnasierzdziowej lewej komory nie różnił się między osobami w 3 grupach wiekowych (20-40 r.ż, 40-60 r.ż. i powyżej 60 r.ż.)¹⁰⁴.

Analiza odkształcenia wolnej ściany FSV w spoczynku oraz w czasie próby wysiłkowej wśród pacjentów w klasie NYHA I i NYHA II nie wykazała różnic. Pacjentów o różnym nasileniu objawów nie różniły także wartości spoczynkowego TG oraz TG w czasie wysiłku. Opublikowane dane dotyczące związku parametrów odkształcenia FSV z natężeniem objawów określonym w skali NYHA są podobne do wniosków przedstawionej pracy. Zespół Assami Rösner'a i wsp. nie stwierdził różnic wartości globalnego odkształcenia podłużnego FSV za pomocą STE między grupą pacjentów w klasie NYHA I i NYHA II¹⁰⁵. W pracy porównującej parametry odkształcenia uzyskane za pomocą techniki STE oraz techniki feature-tracking w obrazowaniu metodą CMR również nie wykazano

różnic u pacjentów o różnym nasileniu objawów. Warto zaznaczyć, że zależność parametrów odkształcenia FSV rejestrowanych podczas wysiłku, a nasileniem objawów niewydolności krążenia Fontana nie była dotychczas przedmiotem badań i przedstawione w pracy wyniki mają pionierski charakter.

Głównym regulatorem rzutu FSV w trakcie wysiłku fizycznego i czynnikiem warunkującym wydolność fizyczną jest przepływ płucny. Jego rola w adaptacji krążenia fontanowskiego do wysiłku fizycznego sprawia, że warunkuje jednocześnie wydolność fizyczną³⁵. Zwiększenie rzutu serca jednokomorowego w odpowiedzi na wysiłek fizyczny jest w mniejszym stopniu zależne od skurczu FSV, a wyniki badań analizujących korelacje wydolności aerobowej z parametrami odkształcenia FSV są rozbieżne²⁸. Senzaki i wsp. udowodnili, że mięsień FSV wykazuje prawidłową odpowiedź na stymulację adrenergiczną, co sugeruje, że kurczliwość FSV nie jest elementem ograniczającym rzut serca u większości pacjentów z krążeniem Fontana w spoczynku i podczas wysiłku³⁶. Podobne wnioski wysunęli autorzy pierwszych prac dotyczących wydolności fizycznej u pacjentów po zespoleniu Fontana^{106,107}. W powyższych badaniach wykorzystano frakcję wyrzutową FSV jako parametr funkcji skurczowej i nie wykazano jej związku z wynikami próby wysiłkowej. Gewillig i wsp. udowodnili, że frakcja skracania pojedynczej komory nie koreluje z wskaźnikiem sercowym mierzonym podczas wysiłku, co potwierdza niewielki wpływ funkcji skurczowej FSV na wzrost rzutu podczas obciążenia¹⁰⁸. W piśmiennictwie istnieją jednak dane potwierdzające związek funkcji skurczowej FSV z tolerancją wysiłku fizycznego. Dane przemawiające za istnieniem zależności między pVO_2 , a odkształceniem FSV dotyczą obrazowania za pomocą CMR. W pracy Meyer S. i wsp. globalne odkształcenie podłużne oraz globalne odkształcenie okrężne (GCS - Global circumferential strain) uzyskane w CMR były związane z maksymalnym pochłanianiem tlenu w próbie ergospirometrycznej. Co więcej, pacjenci z objawami odpowiadającymi wyższej klasie czynnościowej NYHA oraz chorzy z powikłaniami krążenia fontanowskiego mieli niższe wartości GCS i GLS, pomimo braku różnicy w zakresie rzutu serca¹⁰⁹. W pracy Goudar i wsp. wykorzystano technikę STE do oceny funkcji FSV. Autorzy stwierdzili za pomocą analizy wieloczynnikowej, zależność między GLS, a maksymalnym pochłanianiem tlenu w teście sercowo-płucnym. Podobne obserwacje uzyskano w badaniu dotyczącym związku parametrów funkcji skurczowej FSV za pomocą techniki dopłera tkankowego a wynikiem CPET. Wartość s' bocznej części pierścienia przedsionkowo-komorowego wykazała pozytywną korelację z wartością pVO_2 ¹¹⁰. W cytowanej pracy nie

potwierdzono przydatności GLS FSV w prognozowaniu wydolności fizycznej u pacjentów po zespoleniu Fontana. W pracy własnej natomiast, nie wykazano związku między odkształceniem wolnej ściany FSV, a maksymalnym pochłanianiem tlenu. Obserwacje te potwierdzają hipotezę o ograniczonym wpływie kurczliwości na wydolność fizyczną w warunkach braku ciężkiej, skurczowej dysfunkcji FSV¹¹¹.

Silne zależności między parametrami funkcji skurczowej FSV, a wydolnością fizyczną obserwowano w badaniach wykorzystujących warunki obciążenia. Praca Hasan B. i wsp. udowodniła, że maksymalna prędkość skurczowa bocznej części pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej, uzyskana podczas ESE koreluje pozytywnie z maksymalnym pochłanianiem tlenu w próbie erogspirometrycznej¹¹². Podobne wnioski uzyskano w pracy wykorzystującej technikę STE do oceny rezerwy kurczliwości podczas ESE. Większa rezerwa skurczowa, definiowana jako różnica między spoczynkową, a wysiłkową wartością globalnego odkształcenia podłużnego, odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV oraz globalnego odkształcenia okrężnego FSV była charakterystyczna dla pacjentów z wyższą wartością pVO₂ w teście ergospirometrycznym⁵⁴. Wyniki własne nie potwierdziły zależności między wynikiem CPET a parametrami spoczynkowej funkcji skurczowej FSV. Wartość wysiłkowego odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV nie korelowała z maksymalnym pochłanianiem tlenu w teście sercowo-płucnym.

7.3 Znaczenie przezściennego gradientu odkształcenia (TG)

W pracy własnej porównano wartości TG oraz TG w czasie wysiłku z maksymalnym pochłanianiem tlenu. Stwierdzono liniową, pozytywną korelację między gradientem przezściennym w wysiłku, a maksymalnym pochłanianiem tlenu, wyznaczonym jako procent wartości należnej dla wieku i płci. Dotychczasowe analizy naukowe nie badały związku TG u pacjentów z zespoleniem Fontana, a wynikami CPET. Wyniki pracy własnej są zatem pierwszą próbą ustalenia znaczenia tego wskaźnika w populacji pacjentów z FSV. Struktura i odkształcenie mięśnia lewej komory są zróżnicowane w zależności od jej warstwy. Badania przeprowadzone w celu poznania mechaniki skurczu poszczególnych warstw mięśnia prawidłowej anatomicznie lewej komory mogą wesprzeć wyniki pracy własnej. Badania eksperymentalne i obrazowe wykazały, że warstwa podwsięrdziowa charakteryzuje się większą amplitudą odkształcenia podczas skurczu niż warstwa podnasierdziowa¹¹³⁻¹¹⁵. Mechanika skurczu poszczególnych warstw miokardium wynika prawdopodobnie ze

zwiększonej siły rozciągania miocytów położonych podwsierdziowo. Wy tłumaczeniem może być również zwiększony metabolizm i perfuzja wieńcowa tej warstwy. W badaniach wśród pacjentów z chorobą wieńcową zauważono, że TG był zachowany u chorych z zachowaną żywotnością mięśnia lewej komory. Homogenność odkształcenia warstwy podwsierdziejowej i podnasilrdziejowej świadczyła o martwicy miokardium⁸⁸. W badaniu na modelach zwierzęcych indukowane niedokrwienie mięśnia lewej komory powodowało zmniejszoną różnicę między odkształceniem warstwy subendokardium i subepikardium lub jej całkowity zanik¹¹⁶. Zmniejszony TG był charakterystyczny również dla mięśnia serca ze stwierdzonym zaawansowanym procesem włóknienia¹¹⁷. W badaniu wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zauważono, że TG jest istotnie niższy u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową niż u pacjentów bez dysfunkcji mięśnia lewej komory¹¹⁸. Qingfeng Z i wsp. analizowali odkształcenie poszczególnych warstw mięśnia lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u zdrowych ochotników. Odkształcenie warstwy podwsierdziejowej i różnica między warstwą podwsierdziejową i podnasilrdziejową była istotnie niższa u pacjentów z przebudową serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Różnice były bardziej widoczne podczas wysiłku na bieżni¹¹⁹. Analizując wyniki pracy własnej w kontekście patofizjologicznym można uznać, że TG FSV może być wyznacznikiem zaawansowanej, niekorzystnej przebudowy tkanki FSV. Sztywny, niepodatny mięsień pojedynczej komory utrudnia napełnianie i powoduje ograniczenie rzutu serca. Prawidłowe ciśnienie napełniania FSV ma w warunkach obniżonego obciążenia wstępnego szczególne znaczenie dla zapewnienia wystarczającej objętości wyrzutowej podczas wysiłku. Warto zaznaczyć, że związek rzutu FSV z wydolnością fizyczną został już wcześniej potwierdzony³⁵.

7.4 Wpływ morfologii komory i typu wytworzonego zespolenia.

W pracy własnej nie stwierdzono różnic w zakresie spoczynkowego i wysiłkowego ϵ między różnymi morfologiami komór. Dane dotyczące różnic odkształcenia FSV w zależności od morfologii są rozbieżne. W badaniu Shiraga K. i wsp. wykazano istotne różnice globalnego odkształcenia okrężnego i radialnego między FSV o morfologii prawej i lewej¹²⁰. W pracy wykorzystującej technikę STE nie stwierdzono natomiast różnic między odkształceniem prawej i lewej komory¹²¹. Podobne wnioski przedstawił zespół Petko C. i wsp. stawiając hipotezę o jednolitej strukturalnej i funkcjonalnej adaptacji FSV niezależnie od wyjściowej morfologii¹²².

Przeprowadzone badania nie wykazały różnic TG oraz TG ex między FSV o morfologii prawej i lewej. Powodem jednolitego odkształcenia poszczególnych warstw różnych morfologicznie FSV mogą być pierwotne czynniki genetyczne oraz adaptacyjna przebudowa. FSV o morfologii komory prawej przystosowuje się do przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego. Mechanizmy adaptacyjne na poziomie molekularnym nie są dokładnie poznane. Wiadomo jednak, że mięsień systemowej prawej komory podlega przerostowi i intensywnemu włóknieniu¹²³. Ponadto, serce jednokomorowe, niezależnie od wyjściowej anatomii, cechuje się zaburzoną mikroarchitekturą już w okresie płodowym. Badania molekularne identyfikują coraz więcej genów odpowiedzialnych za nieprawidłową migrację i przestrzenną organizację miocytów^{124,125}.

W pracy własnej podjęto próbę ustalenia, czy typ wytworzonego zespolenia Fontana ma wpływ na funkcję FSV. Z uwagi na włączenie do badania tylko jednego pacjenta z historycznym rodzajem zespolenia- przedsionkowo-płucnego, w analizie porównano wyniki pacjentów z tunelem bocznym (LT) oraz zespoleniem zewnątrzsercowym (EC), a więc dwóch najczęściej wykonywanych w ostatnich dekadach rodzajów zespolień. Nie stwierdzono różnic odkształcenia wolnej ściany FSV, zarówno w spoczynku, jak również w wysiłku między pacjentami z LT i EC. Podobne wyniki uzyskano dla TG rest oraz TG ex. Publikacje dotyczące związku kurczliwości FSV z typem wykonanego zespolenia są nieliczne. Wyniki własne są zbieżne z pracą Rybickiej J. i wsp., w której również nie odnotowano różnic w zakresie GLS między pacjentami operowanymi różnymi technikami¹¹⁰. Zróżnicowanie parametrów odkształcenia FSV obserwowano jedynie u pacjentów z połączeniem przedsionkowo-płucnym i tunelem zewnątrzsercowym¹²⁶. W analizie Fiore A. i wsp. nie zarejestrowano różnic frakcji wyrzutowej FSV między pacjentami z LT i EC¹²⁷. Wyniki odległe operacji Fontana metodą LT i EC nie różnią się istotnie w zakresie przeżycia, powikłań zakrzepowo-zatorowych i zdarzeń arytmicznych^{128,129}. Brak jest natomiast informacji dotyczącej wpływu techniki zespolenia na funkcję FSV w badaniach obrazowych.

7.5 Odniesienie parametrów echokardiograficznych do danych rezonansu magnetycznego

Parametry odkształcenia FSV w spoczynku oraz w trakcie wysiłku porównano z frakcją wyrzutową FSV, obliczoną w CMR oraz objętością wyrzutową. Uznano, że ϵ rest oraz ϵ ex mogą być dodatkowymi wskaźnikami funkcji skurczowej FSV i dlatego porównano je z

wynikami obrazowania, stanowiącego „złoty standard” oceny kurczliwości FSV. Nie zaobserwowano związku spoczynkowego oraz wysiłkowego odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV z parametrami funkcji skurczowej w CMR. Porównanie wartości odkształcenia za pomocą STE z frakcją wyrzutową FSV w CMR było przedmiotem niedawno opublikowanego badania¹³⁰. Autorzy pracy stworzyli algorytm, który wyznaczył punkt odcięcia GLS i GCS w spoczynku oraz w czasie próby wysiłkowej dla różnicowania pacjentów z zachowaną i upośledzoną frakcją wyrzutową FSV. Analiza wyników pracy własnej za pomocą krzywych ROC nie pozwoliła na wyznaczenie punktu odcięcia ϵ oraz ϵ_{ex} dla zachowanej i obniżonej frakcji wyrzutowej FSV (odpowiednio $\geq 50\%$ oraz $< 50\%$). Wyniki pracy własnej są spójne z badaniem Koopmana L i wsp.¹²¹. W badaniu wśród dzieci z zespoleniem Fontana, nie wykazano zależności między odcinkowym odkształceniem poszczególnych segmentów FSV, a także GLS oraz GLSR, a frakcją wyrzutową FSV w rezonansie magnetycznym.

W pracy własnej stwierdzono zależność między TG ex , a frakcją wyrzutową FSV mierzoną za pomocą obrazowania CMR. Nie znaleziono w piśmiennictwie danych porównujących TG oraz parametry kurczliwości i objętości FSV. Wy tłumaczeniem uzyskanej korelacji może być opisany uprzednio mechanizm obniżenia rzutu FSV z powodu zwiększonej sztywności mięśnia. W badaniu Xu L. i wsp. wykazano różnice w gradientach odkształcenia między warstwą podnasierdziową i podwiersdziową lewej komory. Największe z nich obserwowano u zdrowych ochotników, niższe u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, a najmniejszy gradient rejestrowano u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową¹³¹. W pracy Tanacli R i wsp. zależność TG od frakcji wyrzutowej lewej komory została również potwierdzona. Cytowane badania opierały się na analizie TG w grupie pacjentów z niewydolnością serca o różnych etiologiach, co świadczy o przydatności tego parametru w badaniach różnych populacji.

7.6 Analiza włóknienia miokardium czynnościowo pojedynczej komory.

Proces włóknienia czynnościowo pojedynczej komory jest uznanym czynnikiem jej dysfunkcji oraz ma znaczenie rokownicze wśród pacjentów po zespoleniu Fontana. Oceniono, że nasilone włóknienie FSV dotyczy prawie 28% pacjentów po zespoleniu Fontana. Ocena stopnia włóknienia FSV była przedmiotem licznych prac, które

wykorzystywały głównie obrazowanie metodą CMR⁷⁷. Ograniczony dostęp i wysoki koszt badania sprawiły, że podejmowane są próby znalezienia alternatywnej metody identyfikacji włóknienia mięśnia FSV¹³².

Technika śledzenia markerów akustycznych umożliwia ocenę skurczu poszczególnych grup włókien mięśniowych. Metoda ta pozwala odróżnić mięsień aktywnie kurczący się od obszarów martwicy, biernie pociąganych przez zdrową tkankę. Ta właściwość techniki STE została wykorzystana w celu lokalizacji martwiczej, niedokrwionej i zwłókniałej tkanki mięśnia serca^{133,134}. Szczególną korzyść przynosi zastosowanie parametrów odkształcenia podłużnego, które pozwala obrazować funkcję włókien najbardziej wrażliwych na uszkodzenie¹³⁵. Wielu autorów oceniało związek parametrów odkształcenia podłużnego z procesem włóknienia. Bezpośrednią korelację między zredukowanymi wartościami odkształcenia, a włóknieniem tkanki w preparatach histologicznych wykazali Cameli M. i wsp. Badacze ustalili, że wartości globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, korelują ze stopniem zwłóknienia mięśnia lewej komory w preparatach eksplantowanego serca¹³⁶. W innych pracach wykazano również, że GLS koreluje z zaawansowaniem procesu włóknienia w rezonansie magnetycznym. Związek ten został udowodniony zarówno dla procesu rozlanego, jak również dla zlokalizowanych ognisk włóknienia¹³⁷⁻¹⁴⁰. Przydatność techniki STE w ocenie przebudowy i uszkodzenia mięśnia FSV została udowodniona w pracy Steflika D i wsp. Parametry odkształcenia podłużnego i okrężnego FSV wykazały związek z inwazyjnymi pomiarami ciśnienia w FSV¹⁴¹. Technika STE okazała się szczególnie użyteczna w ocenie funkcji FSV podczas próby obciążeniowej⁷⁴. Nie opublikowano dotąd analizy porównującej bezpośrednio parametry odkształcenia uzyskane podczas echokardiografii ze stopniem włóknienia mięśnia FSV w CMR. Basu S. i wsp. dokonali takiego zestawienia dla techniki feature-tracking w rezonansie magnetycznym. Udowodnili, że segmenty mięśnia FSV zawierające najwięcej tkanki włóknistej cechują się zmniejszonym przyrostem grubości w skurczu oraz nieprawidłowym ruchem podłużnym, ocenianym za pomocą techniki odkształcenia⁷⁵.

Analiza własnych wyników badań CMR pacjentów włączonych do badania pozwoliła wyodrębnić chorych ze stwierdzonym włóknieniem za pomocą identyfikacji późnego wzmocnienia pokontrastowego. Wszyscy chorzy wykazywali podobny model włóknienia, wynikający prawdopodobnie z przeciążenia FSV. W obrazach CMR obserwowano podwiersdziowe ogniska gromadzenia się kontrastu. Nie wykazano istotnej różnicy ϵ rest, a

także ϵ ex między pacjentami ze stwierdzonym włóknieniem i bez cech tego procesu. Wytlumaczeniem uzyskanych wyników może być obecność rozsialego włóknienia, które nie jest wykrywane za pomocą zastosowanej techniki. Pacjenci z negatywnym wynikiem LGE mogą wykazywać rozsiany proces włóknienia, który powoduje obniżenie parametrów odkształcenia. W badaniu Kato A. i wsp. GLS oraz GCS korelowały z nasileniem włóknienia FSV ocenionego za pomocą techniki T1-mapping¹⁴².

W pracy własnej nie wykazano związku ϵ rest oraz ϵ ex ze stężeniem galektyny-3. Badanie było pierwszą próbą ustalenia zależności między parametrami odkształcenia za pomocą STE, a stężeniem galektyny-3. Opotowsky i wsp. opublikowali wyniki dotyczące wykorzystania tego markera wśród pacjentów po zespoleniu Fontana⁸⁶. Badanie miało na celu ustalenie przydatności galektyny-3, jako wskaźnika prognostycznego niekorzystnych zdarzeń klinicznych. W projekcie stwierdzono słaby związek stężenia galektyny-3 z funkcją skurczową FSV, określoną jako zachowaną, umiarkowanie obniżoną i obniżoną. Porównanie tych dwóch zmiennych nie było jednak głównym celem zainteresowania badaczy. Co więcej, autorzy tej pracy nie zdefiniowali kryteriów obniżonej frakcji wyrzutowej i nie przedstawili danych metodologicznych, co utrudniało porównanie jej do własnych obserwacji.

W pracy własnej analizowano związek TG rest oraz TG ex z obecnością włóknienia w badaniu rezonansem magnetycznym. Nie stwierdzono różnic w zakresie tych parametrów między grupą pacjentów z obecnym LGE w obrazowaniu CMR i bez cech tego procesu. Analizę wykonano z uwagi na doniesienia, że TG jest charakterystyczny dla mięśnia serca ze stwierdzonym zaawansowanym procesem włóknienia. Rozwój tkanki włóknistej powoduje homogenność odkształcenia poszczególnych warstw mięśnia komór serca¹¹⁷. Wyniki nielicznych badań świadczą o tym, że zachowana różnica odkształcenia między warstwą podwsięrdziową i podnasięrdziową świadczy o prawidłowej strukturze i funkcji włókien mięśnia sercowego. Analiza odkształcenia subendokardium i subepikardium u pacjentów z kardiomiopatią z niescalenia udowodniła, że segmenty lewej komory, które wykazywały późne wzmocnienie pokontrastowe (LGE- late gadolinium enhancement), charakteryzowały się brakiem różnic odkształcenia między warstwą podwsięrdziową i podnasięrdziową, a zatem obniżonym TG¹⁴³. Nie znaleziono w piśmiennictwie danych porównujących TG u pacjentów po zespoleniu Fontana ze stwierdzonym ogniskowym włóknieniem FSV i bez cech tego procesu. Jedyna praca wykorzystująca technikę warstwowego pomiaru odkształcenia

mięśnia FSV miała na celu jedynie porównanie systemów oprogramowania do analizy STE¹⁴⁴.

W pracy własnej stwierdzono natomiast zależność między TG, a stężeniem galektyny-3. Uzyskane wyniki stanowią pośredni dowód na udział włóknienia w adaptacyjnej przebudowie mięśnia FSV. Wyniki własne można zestawić z wnioskami pracy Beyhoff i wsp. W badaniu eksperymentalnym na myszach indukowano izolowane uszkodzenie i włóknienie warstwy podwierzniowej lewej komory, a więc niwelowano różnice odkształcenia najbardziej wewnętrznej i zewnętrznej warstwy mięśnia. U osobników z dokonaną martwicą obserwowano podwyższone stężenie galektyny-3 w surowicy krwi¹⁴⁵. Praca na modelach zwierzęcych ułatwia poznanie patofizjologii uszkodzenia tkanki i wyjaśnia obniżenie TG w przebudowanym mięśniu komory. Jak wspomniano powyżej, dotychczas nie ustalono znaczenia TG w diagnostyce echokardiograficznej dysfunkcji FSV. Związek TG ze stężeniem galektyny-3 skłania do dalszych poszukiwań i potwierdzenia roli tego parametru, jako markera uszkodzenia FSV.

VIII. OGRANICZENIA PRACY

Głównym ograniczeniem pracy jest liczebność grupy badanej. Należy jednak wziąć pod uwagę częstość występowania wrodzonych wad serca o typie FSV. Klinika Wad Wrodzonych Serca Narodowego Instytutu Kardiologii jest ośrodkiem referencyjnym diagnostyki i leczenia pacjentów z zespoleniem Fontana. Kryteria wyłączenia z badania (niedostateczna wizualizacja komory, objawy niewydolności krążenia Fontana, choroby układu ruchu) sprawiły, że końcowe wyniki uzyskano dla 37 osób. W piśmiennictwie dostępne są prace prospektywne oparte na grupach o podobnej liczbie pacjentów. Badania wykorzystujące echokardiografię obciążeniową są nieliczne.

Kolejnym zarzutem wobec przeprowadzonego badania może być heterogenność badanej grupy. Do projektu zostali włączeni pacjenci o różnej anatomii wady, morfologii komory i po zastosowaniu trzech technik połączenia spływu żył systemowych z tętnicami płucnymi. Założeniem pracy było jednak poszukiwanie cech wspólnych dla wszystkich pacjentów po zespoleniu Fontana, wynikających z przebudowy komory po wytworzeniu połączenia systemowo-płucnego. Serce jednokomorowe, niezależnie od morfologii jest poddane pierwotnie przeciążeniu objętościowemu, a następnie, po wykonaniu połączenia Fontana ulega przystosowaniu do jego warunków. Skutkiem wieloletnich zmian adaptacyjnych jest przerost koncentryczny i upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej FSV. Uznano, że wspólny patomechanizm przebudowy może doprowadzić do tych samych zaburzeń funkcji FSV, obserwowanych podczas echokardiograficznej próby wysiłkowej.

Wiarygodne ustalenie związku parametrów odkształcenia z nasileniem włóknienia pojedynczej komory wymaga odniesienia wyników badania echokardiograficznego do obszarów włóknienia, wykrytego za pomocą LGE w CMR i/lub techniki mapowania T1. Projekt pracy i środki przeznaczone na jego realizację nie obejmowały badania CMR, dlatego nie można było zaplanować jednolitych schematów badania. Do projektu wykorzystano badania CMR wykonane rutynowo, ze wskazań klinicznych. Podczas kilku badań nie zastosowano kontrastu gadolinowego, co uniemożliwiło porównanie wyników wszystkich pacjentów. W Pracowni Rezonansu Magnetycznego Narodowego Instytutu Kardiologii nie stosuje się rutynowo mapowania T1 u pacjentów z zespoleniem Fontana. Wobec tych ograniczeń, w pracy wykorzystano wyniki badań CMR z oceną LGE oraz pośredni biochemiczny marker włóknienia mięśnia serca, jakim jest galektyna-3.

IX. WNIOSKI

- I. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne uzupełnione o pomiar parametrów odkształcenia za pomocą techniki STE jest przydatne w monitorowaniu funkcji skurczowej czynnościowo pojedynczej komory.
- II. Wykorzystanie parametrów STE w trakcie echokardiograficznej próby wysiłkowej wzbogaca analizę i stanowi uzupełnienie danych określających funkcję FSV.
- III. Prześcienne gradient odkształcenia jest przydatnym parametrem oceny funkcji czynnościowo pojedynczej komory, a jego wartość koreluje z frakcją wyrzutową FSV w obrazowaniu rezonansem magnetycznym i wydolnością fizyczną.
- IV. Identyfikacja włóknienia FSV, jednego z procesów uszkodzających miokardium FSV, może zostać włączona do standardowej diagnostyki echokardiograficznej i laboratoryjnej. Należy poszukiwać parametrów echokardiograficznych oraz markerów laboratoryjnych, mogących odegrać rolę dla identyfikacji włóknienia- podstawowego mechanizmu uszkodzenia miokardium FSV. Wartościowe w świetle prowadzonych badań wydaje się zastosowanie w tym celu galektyny-3 oraz spoczynkowego przezściennego gradientu odkształcenia (TG rest)

X. ORYGINALNOŚĆ PRACY

W przeprowadzonej pracy wykorzystano spoczynkowe badanie echokardiograficzne uzupełnione o analizę parametrów odkształcenia wolnej ściany FSV. Analiza odkształcenia tego obszaru miokardium jest możliwa i nie dotyczy jej ograniczenia związane z trudnością uzyskania standardowych pomiarów STE, jak np. GLS. Proces remodelingu FSV ma charakter uogólniony, a wolna ściana pełni dominującą rolę w skurczu FSV. ϵ wolnej ściany FSV może zatem odzwierciedlać możliwość skurczu całej komory i charakteryzować sprawność jej mięśnia. Analiza ϵ wolnej ściany FSV może być przeprowadzona jako tzw. „postprocessing”, w oparciu o wcześniej zarejestrowane obrazy. Dane na temat przydatności techniki STE, a zwłaszcza ϵ wolnej ściany FSV u pacjentów z zespoleniem Fontana są nieliczne.

Badanie poszerza także wiedzę na temat wykorzystania echokardiografii wysiłkowej u pacjentów po zespoleniu Fontana. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Obrazowania w Kardiologii oraz Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego zwracają uwagę na trudności w wykonaniu i analizie badań obciążeniowych u pacjentów z krążeniem fontanowskim z powodu heterogenności tej grupy⁶². Zastosowanie w pracy odkształcenia podłużnego wolnej ściany czynnościowo pojedynczej komory pozwala ujednoczyć protokół badania. Jest to parametr, który może zostać wykorzystany niezależnie od morfologii komory, wykształcenia przegrody międzykomorowej czy zastosowanej techniki operacyjnej.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat zastosowania TG u pacjentów po zespoleniu Fontana. Parametr dotychczas był przedmiotem badań jedynie wśród pacjentów z chorobą wieńcową oraz kardiomiopatią nie-niedokrwienną^{117,146}. Prezentowana praca po raz pierwszy wykorzystuje TG spoczynkowy i wysiłkowy w ocenie kurczliwości FSV.

W przeprowadzonej pracy zastosowano także analizę stężenia markera włóknienia-galektyny-3. Dotychczas ukazały się dwie publikacje dotyczące roli tej cząsteczki w grupie chorych z FSV. Prace miały na celu ustalenie przydatności galektyny-3 w prognozowaniu zdarzeń niepożądanych, obecności włóknienia w CMR oraz zbadanie jej związku z laboratoryjnymi wskaźnikami dysfunkcji narządowej i niewydolnością skurczową FSV w badaniu echokardiograficznym. W opublikowanych pracach nie badano korelacji między stężeniem galektyny-3, a wynikami testu sercowo płucnego czy ESE⁸⁶. Przedstawione

wyniki pracy własnej mają zatem nowatorski charakter i mogą wpłynąć na udoskonalenie protokołu diagnostycznego stosowanego u pacjentów po wykonaniu zespolenia Fontana.

XI. SPIS TABEL I RYCIN

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów po zespoleniu Fontana włączonych do badania.

Tabela 2. Wybrane parametry odkształcenia spoczynkowego i wysiłkowego FSV.

Tabela 3. Wyniki obliczeń spoczynkowego i wysiłkowego gradientu przezściennego.

Tabela 4. Wyniki oznaczeń stężenia galektyny-3 w badanej grupie.

Tabela 5. Porównanie wartości spoczynkowych i wysiłkowych odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezściennego gradientu odkształcenia.

Tabela 6. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezściennego gradientu odkształcenia między pacjentami o różnej morfologii FSV.

Tabela 7. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezściennego gradientu odkształcenia między pacjentami z tunelem zewnątrzsercowym i tunelem wewnątrzprzedsionkowym.

Tabela 8. Korelacje stężenia galektyny-3 z odkształceniem wolnej ściany FSV oraz przezścinnym gradientem odkształcenia.

Tabela 9. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV oraz przezściennego gradientu odkształcenia między pacjentami z ogniskami późnego wzmocnienia pokontrastowego i bez stwierdzenia takich ognisk.

Rycina 1. A. Projekcja koniuszkowa zmodyfikowana. Tryb 2D. Pomiar odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV z podziałem na segmenty za pomocą techniki STE. Segment podstawny oznaczony kolorem żółtym, segment środkowy kolorem niebieskim, segment koniuszkowy kolorem zielonym. B. Pomiar odkształcenia podłużnego wolnej ściany FSV w trakcie wysiłku fizycznego. Widoczny wzrost maksymalnego odkształcenia podłużnego wszystkich segmentów wolnej ściany FSV.

Rycina 2. A. Pomiar odkształcenia warstwy podwsięrdziowej, śródmięśniowej i podnasierdziowej wolnej ściany FSV w spoczynku. Na podstawie rejestracji obliczono gradient przezścienne (TG rest) dla poszczególnych segmentów wolnej ściany FSV B. Pomiar odkształcenia warstwy podwsięrdziowej, śródmięśniowej i podnasierdziowej wolnej ściany FSV w trakcie wysiłku fizycznego. Obserwowano wzrost gradientu przezściennego (TG ex) segmentu koniuszkowego i środkowego FSV.

Rycina 3. Rozkład stężenia galektyny-3 w badanej grupie.

Rycina 4. Wykresy zależności stężenia galektyny-3 od wieku pacjentów i czasu, jaki upłynął od wykonania zespolenia systemowo-płucnego wyrażonego w miesiącach (m).

Rycina 5. Wykresy zależności wartości odkształcenia wolnej ściany FSV od wieku i czasu, jaki upłynął od zespolenia Fontana w miesiącach (m).

Rycina 6. Porównanie wartości odkształcenia wolnej ściany FSV u kobiet i mężczyzn.

Rycina 7. Wykres zależności między wysiłkowym, przezściennym gradientem odkształcenia, a maksymalnym pochłanianiem tlenu.

Rycina 8. Krzywe ROC odkształcenia wolnej ściany FSV w spoczynku i wysiłku dla zachowanej frakcji wyrzutowej FSV.

Rycina 9. Wykres zależności między wysiłkowym gradientem przezściennym (TG ex), a frakcją wyrzutową FSV w CMR.

XII. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Title: The role of exercise echocardiography in functional assessment of Fontan circulation.

Background

The term “functionally single ventricle” (FSV) refers to a group of heart defects with one chamber properly developed. A surgical correction of a single ventricle to “biventricular” heart is not feasible. Fontan procedure connects systemic veins directly to pulmonary arteries, bypassing the heart. The efficacy of Fontan circuit depends on low pulmonary vascular resistance, unobstructed venous return and preserved ventricular systolic and diastolic function. A return flow is generated by the difference between venous and pulmonary capillary pressure difference. The main unfavorable consequences of Fontan circulatory system are chronic venous congestion and low cardiac output.

The assessment of single ventricle function is difficult because of structural and functional abnormalities. The role of standard imaging technics is established for biventricular heart. Exercise echocardiography with FSV deformation assessment by speckle tracking technics is a novel and promising diagnostic method.

Galectin-3 is a cardiac fibrosis marker. It is a protein of the lectin family that binds the beta-galactosides. Galectin-3 is responsible for cell growth and differentiation and cell cycle regulation. It is involved in procollagen to collagen conversion. The role of galectin-3 in the cardiac fibrosis process was established in variable cardiac abnormalities. A galectin-3 concentration was associated with physical performance, cardiac function and the prevalence of adverse events among adult patients with congenital heart defects. Fibrosis was proved to be the main trigger responsible for single ventricle function deterioration. Galectin-3 concentration might reflect a degree of single ventricle fibrosis in patients after Fontan palliation.

Aims

The study aims to establish the utility of exercise echocardiography including deformation parameters in Fontan circulation assessment and reveal the role of fibrosis in single ventricle function impairment.

Methods

37 patients with functionally single ventricle after Fontan palliation were enrolled in the study between 2019 and 2021. The patients were hospitalized in the Department of Congenital Heart Defects of the National Institute of Cardiology. Anthropometric data and past surgical treatment technique information were obtained from medical history and patients' documentation. The echocardiography was performed on Vivid E95 (GE Medical System) on a semi-supine cycloergometer. The echocardiography views were registered during the examination. The deformation parameters analysis was performed on EchoPac Station (GE Health Care). A functionally single ventricle free wall longitudinal strain and longitudinal strain of three layers: subendocardial, midendocardial and subepicardial were measured with subsequent calculation of transmural gradient (TG).

A venous blood sample was obtained for further analysis of galectin-3 concentration. The results of diagnostic tests performed routinely during planned hospitalizations, i.e. the cardiopulmonary test and magnetic resonance imaging of the heart, were included in the study.

Results

An increase in functionally single ventricle free wall longitudinal strain was observed. Maximal oxygen uptake during the cardiopulmonary test was lower than the reference value predicted for age and sex among patients after Fontan palliation. A negative correlation between functionally single ventricle free wall strain during exercise and age as well as elapsed time from a total cavo-pulmonary connection was found. Functionally single ventricle free wall strain at rest and during exercise were not associated with maximal oxygen uptake during a cardiopulmonary test. There was no difference in deformation parameters among patients in NYHA I and NYHA II groups. TG was correlated with exercise performance parameters. Exercise TG was associated with ejection fraction calculated during cardiac magnetic resonance imaging. There was a linear correlation between the transmural gradient and galectin-3 serum concentration.

Conclusions

The study revealed that functionally single ventricle free wall strain decreases with age and time from a total cavo-pulmonary connection. Functionally single ventricle free wall strain is not associated with physical performance parameters and NYHA class. Exercise transmural gradient was associated with ejection fraction calculated during cardiac magnetic resonance imaging and physical performance. Transmural strain gradient at rest correlated with galectin-3 serum concentration.

XIII. PIŚMIENNICTWO

1. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*. 2016;102(14):1081-1086.
2. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart*. 2005;91(6):839-846.
3. Egbe AC, Reddy YN v, Khan AR, et al. Venous congestion and pulmonary vascular function in Fontan circulation: Implications for prognosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2018;271:312-316.
4. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation*. 2007;115(6):800-812.
5. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S v, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645.
6. Jacobs ML, Mayer JE. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4 Suppl):S197-204.
7. O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. *Prog Pediatr Cardiol*. 2002;16(1):31-38.
8. Weber RW, Stiasny B, Ruecker B, Fasnacht M, Cavigelli-Brunner A, Valsangiacomo Buechel ER. Prenatal Diagnosis of Single Ventricle Physiology Impacts on Cardiac Morbidity and Mortality. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(1):61-70.
9. Coats L, O'connor S, Wren C, O'sullivan J. The single-ventricle patient population: a current and future concern a population-based study in the North of England.
10. Heaton J, Heller D. Single Ventricle. *Consults in Obstetric Anesthesiology*. Published online September 1, 2022:535-536.
11. Zeisberg EM, Ma Q, Juraszek AL, et al. Morphogenesis of the right ventricle requires myocardial expression of Gata4. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1522-1531.
12. Bruneau BG, Logan M, Davis N, et al. Chamber-specific cardiac expression of Tbx5 and heart defects in Holt-Oram syndrome. *Dev Biol*. 1999;211(1):100-108.
13. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2245-2254.

14. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007;115(23):2995-3014.
15. Materna-Kiryluk A, Wiśniewska K, Badura-Stronka M, et al. Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(1):29-40.
16. Kiran U, Aggarwal S, Choudhary A, Uma B, Kapoor PM. The blalock and taussig shunt revisited. *Ann Card Anaesth*. 20(3):323-330.
17. Davies RR, Pizarro C. Decision-Making for Surgery in the Management of Patients with Univentricular Heart. *Front Pediatr*. 2015;3:61.
18. Sasikumar D, Sasidharan B, Dharan BS, Gopalakrishnan A, Krishnamoorthy KM, Sivasankaran S. Quantification of ventricular unloading by 3D echocardiography in single ventricle of left ventricular morphology following superior cavo-pulmonary anastomosis and Fontan completion - a feasibility study. *Ann Pediatr Cardiol*. 10(3):224-229.
19. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26(3):240-248.
20. Dennis M, Zannino D, du Plessis K, et al. Clinical Outcomes in Adolescents and Adults After the Fontan Procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1009-1017.
21. Sugimoto K, Okauchi K, Zannino D, et al. Total Cavopulmonary Connection is Superior to Atriopulmonary Connection Fontan in Preventing Thrombus Formation: Computer Simulation of Flow-Related Blood Coagulation. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1436-1441.
22. Wayne Z, Yves d'Udekem, Leeanne G, et al. LONG-TERM OUTCOMES OF PATIENTS WITH SINGLE VENTRICLE WHO DO NOT UNDERGO FONTAN PALLIATION. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9_Supplement):1382.
23. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S v, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),

- International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645.
24. Hosein RBM, Clarke AJB, McGuirk SP, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The ‘Two Commandments’? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31(3):344-353.
 25. Driscoll DJ. Long-Term Results of the Fontan Operation. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(6):438-442.
 26. Schwartz I, McCracken CE, Petit CJ, Sachdeva R. Late outcomes after the Fontan procedure in patients with single ventricle: a meta-analysis. *Heart*. 2018;104(18).
 27. Macé L, Dervanian P, Bourriez A, et al. Changes in venous return parameters associated with univentricular Fontan circulations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(5):H2335-43.
 28. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(3):428-433.
 29. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020;142(6):591-604.
 30. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. Published online July 1, 2019:CIR00000000000000696.
 31. H GM, R LU, Catherine B, H WRK, E DJ. Exercise responses in patients with congenital heart disease after fontan repair: Patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(6):1424-1432.
 32. Atz AM, Zak V, Mahony L, et al. Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2735-2744.
 33. Gewillig MH, Lundström UR, Bull C, Wyse RKH, Deanfield JE. Exercise responses in patients with congenital heart disease after fontan repair: Patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(6):1424-1432.

34. del Torso S, Kelly MJ, Kalff V, Venables AW. Radionuclide assessment of ventricular contraction at rest and during exercise following the fontan procedure for either tricuspid atresia or single ventricle. *Am J Cardiol.* 1985;55(9):1127-1132.
35. la Gerche A, Gewillig M. What Limits Cardiac Performance during Exercise in Normal Subjects and in Healthy Fontan Patients? *Int J Pediatr.* Published online 2010.
36. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, et al. Cardiac Rest and Reserve Function in Patients With Fontan Circulation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2528-2535.
37. van de Bruaene A, Claessen G, Salaets T, Gewillig M. Late Fontan Circulatory Failure. What Drives Systemic Venous Congestion and Low Cardiac Output in Adult Fontan Patients? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:825472.
38. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2012;39(2):319-328.
39. Shafer KM, Garcia JA, Babb TG, Fixler DE, Ayers CR, Levine BD. The importance of the muscle and ventilatory blood pumps during exercise in patients without a subpulmonary ventricle (Fontan operation). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2115-2121.
40. Claessen G, la Gerche A, van de Bruaene A, et al. Heart Rate Reserve in Fontan Patients: Chronotropic Incompetence or Hemodynamic Limitation? *J Am Heart Assoc.* 2019;8(9):e012008.
41. Bohlmeier TJ, Helmke S, Ge S, et al. Hypoplastic left heart syndrome myocytes are differentiated but possess a unique phenotype. *Cardiovasc Pathol.* 12(1):23-31.
42. Miyamoto SD, Stauffer BL, Polk J, et al. Gene expression and β -adrenergic signaling are altered in hypoplastic left heart syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(8):785-793.
43. Gewillig MH, Lundstromn UR, Deanfield JE, et al. *Impact of Fontan Operation on Left Ventricular Size and Contractility in Tricuspid Atresia.*
44. Fogel MA, Weinberg PM, Gupta KB, et al. Mechanics of the single left ventricle: a study in ventricular-ventricular interaction II. *Circulation.* 1998;98(4):330-338.

45. Penny DJ, Krishnamurthy R. Clinical-Physiological Considerations in Patients Undergoing Staged Palliation for a Functionally Single Ventricle. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(8 Suppl 1):S347-55. doi:10.1097/PCC.0000000000000821
46. Hauser M, Bengel FM, Kühn A, et al. Myocardial perfusion and coronary flow reserve assessed by positron emission tomography in patients after Fontan-like operations. *Pediatr Cardiol.* 24(4):386-392.
47. Rickers C, Wegner P, Silberbach M, et al. Myocardial Perfusion in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(10):e012468.
48. Sluysmans T, Sanders SP, van der Velde M, et al. Natural history and patterns of recovery of contractile function in single left ventricle after Fontan operation. *Circulation.* 1992;86(6):1753-1761.
49. Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, et al. Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(4):882-895.
50. Rutz T, de Marchi SF, Schwerzmann M, Vogel R, Seiler C. Right ventricular absolute myocardial blood flow in complex congenital heart disease. *Heart.* 2010;96(13):1056-1062.
51. Millane T, Bernard EJ, Jaeggi E, et al. Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1661-1668.
52. Lubiszewska B, Gosiewska E, Hoffman P, et al. Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1365-1370.
53. Nathan M, Williamson AK, Mayer JE, Bacha EA, Juraszek AL. Mortality in hypoplastic left heart syndrome: Review of 216 autopsy cases of aortic atresia with attention to coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(6):1301-1306.
54. Bhatt SM, Decost G, Wang Y, et al. Abstract 13093: Exercise Stress Echocardiography Demonstrates Impaired Contractile Reserve in Youth With Fontan Circulation and Predicts Exercise Performance. *Circulation.* 2018;138(Suppl_1):A13093-A13093.

55. Hauser M, Bengel FM, Kühn A, et al. Myocardial perfusion and coronary flow reserve assessed by positron emission tomography in patients after Fontan-like operations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(4):386-392.
56. Elias P, Poh CL, du Plessis K, et al. Long-term outcomes of single-ventricle palliation for pulmonary atresia with intact ventricular septum: Fontan survivors remain at risk of late myocardial ischaemia and death†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2018;53(6):1230-1236.
57. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A. Exercise echocardiography. *World J Cardiol.* 2010;2(8):223.
58. Postolache A, Trung MLN, Tridetti J, et al. Exercise echocardiography in aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* 2020;23(6):312.
59. Suzuki K, Akashi YJ. Exercise stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr.* 2017;15(3):110-117.
60. Ilardi F, Sugimoto T, Dulgheru ER, et al. Exercise echocardiography in valve disease. *Continuing Cardiology Education.* 2017;3(4):126-133.
61. Woudstra O, Alban F, Bijvoet G, et al. P1618 Usefulness of exercise stress echocardiography in adults with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2018;39(suppl_1).
62. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2017;30:101-138.
63. Cnota JF, Mays WA, Knecht SK, et al. Cardiovascular physiology during supine cycle ergometry and dobutamine stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(9):1503-1510.
64. Cifra B, Dragulescu A, Border WL, Mertens L. Stress echocardiography in paediatric cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(10):1051-1059.
65. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society

- of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271.
66. Monge García MI, Jian Z, Settels JJ, et al. Determinants of left ventricular ejection fraction and a novel method to improve its assessment of myocardial contractility. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):48.
 67. Margossian R, Schwartz ML, Prakash A, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging measurements of functional single ventricular volumes, mass, and ejection fraction (from the Pediatric Heart Network Fontan Cross-Sectional Study). *Am J Cardiol*. 2009;104(3):419-428.
 68. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):979-984.
 69. Gewillig M, Mertens L, Kaymak D. 2022 Echo chapter Fontan Lai Gewillig. In: ; 2022:616-634.
 70. Rhodes J, Margossian R, Sleeper LA, et al. Non-geometric echocardiographic indices of ventricular function in patients with a Fontan circulation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(11):1213-1219.
 71. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
 72. Singh GK, Cupps B, Pasque M, Woodard PK, Holland MR, Ludomirsky A. Accuracy and reproducibility of strain by speckle tracking in pediatric subjects with normal heart and single ventricular physiology: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging correlative study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(11):1143-1152.
 73. Nafati C, Gardette M, Leone M, et al. Use of speckle-tracking strain in preload-dependent patients, need for cautious interpretation! *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):29.
 74. Schlangen J, Petko C, Hansen JH, et al. Two-Dimensional Global Longitudinal Strain Rate Is a Preload Independent Index of Systemic Right Ventricular Contractility in

- Hypoplastic Left Heart Syndrome Patients After Fontan Operation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):880-886.
75. Basu SK, Broderick PT, Cupps BP, et al. Myocardial fibrosis and ventricular strain indices in post-fontan single ventricle patients: cardiac MR assessment and prognostic significance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):O99.
76. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):14-22.
77. Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1721-1728.
78. Pisesky A, Reichert MJE, de Lange C, et al. Adverse fibrosis remodeling and aortopulmonary collateral flow are associated with poor Fontan outcomes. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):134.
79. Kato A, Riesenkampff E, Yim D, Yoo SJ, Seed M, Grosse-Wortmann L. Pediatric Fontan patients are at risk for myocardial fibrotic remodeling and dysfunction. *Int J Cardiol*. 2017;240:172-177.
80. Sugimoto M, Saiki H, Tamai A, et al. Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1518-1526.
81. Joyce J, Convery M, Donnelly E, et al. Abstract 12034: Diffuse Myocardial Fibrosis, Its Distribution And Relationship To Clinical Outcome And Ventricular Function In Single Ventricles Before And After Fontan: A Cardiac Magnetic Resonance Outcome Study. *Circulation*. 2022;146(Suppl_1):A12034-A12034.
82. Chaussade AS, Soulat G, Ly R, et al. Association of symptoms with myocardial fibrosis in adults with Fontan circulation. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2022;14(3):221.

83. Saleh N, Khattab A, Rizk M, Salem S, Abo-Haded H. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: a prospective study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):537.
84. Sádaba JR, Martínez-Martínez E, Arrieta V, et al. Role for Galectin-3 in Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11). doi:10.1161/JAHA.116.004360
85. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1249-1256.
86. Opotowsky AR, Baraona F, Owumi J, et al. Galectin-3 Is Elevated and Associated With Adverse Outcomes in Patients With Single-Ventricle Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1).
87. Moen CA, Salminen PR, Grong K, Matre K. Left ventricular strain, rotation, and torsion as markers of acute myocardial ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2011;300(6):H2142-H2154.
88. Kim S, Cho DH, Kim MN, et al. Transmural difference in myocardial damage assessed by layer-specific strain analysis in patients with ST elevation myocardial infarction. *Sci Rep.* 2020;10(1):11104.
89. Öner T, Ballı Ş, Yılmaz EH, Bulut MO, Şaşmazel A, Çelebi A. Systolic dysfunction of systemic ventricle in patients who underwent a fontan operation. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2019;61(6):925-930.
90. Hyodo E, Arai K, Koczo A, et al. Alteration in subendocardial and subepicardial myocardial strain in patients with aortic valve stenosis: an early marker of left ventricular dysfunction? *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(2):153-159.
91. Chen Z, Li C, Li Y, et al. Layer-specific strain echocardiography may reflect regional myocardial impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2021;19(1):15.
92. Grund FF, Kristensen CB, Bahrami HSZ, Mogelvang R, Hassager C. Layer-specific longitudinal strain detects transmural dysfunction in chronic severe aortic regurgitation before and after aortic valve surgery. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38(5):979-989.

93. Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, et al. Left Ventricular Strain and Transmural Distribution of Structural Remodeling in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 2014;63(3):500-506.
94. Kim D, Shim CY, Hong GR, et al. Differences in left ventricular functional adaptation to arterial stiffness and neurohormonal activation in patients with hypertension: a study with two-dimensional layer-specific speckle tracking echocardiography. *Clin Hypertens*. 2017;23(1):21.
95. Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: Implications for Management. *Congenit Heart Dis*. 2016;11(4):296-308.
96. Meneguzzo G, Costola G, Constantine A, et al. Peak oxygen uptake on cardio pulmonary exercise testing predicts mortality in adult Fontan patients. *Eur Heart J*. 2020;41(Supplement_2):ehaa946.2178.
97. Das BB, Young ML, Niu J, Mendoza LE, Chan KC, Roth T. Relation Between New York Heart Association Functional Class and Objective Measures of Cardiopulmonary Exercise in Adults With Congenital Heart Disease. *American Journal of Cardiology*. 2019;123(11):1868-1873.
98. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, et al. Prognostic Value of Exercise Variables in 335 Patients after the Fontan Operation: A 23-year Single-center Experience of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(2):105-116.
99. Fogel MA, Weinberg PM, Gupta KB, et al. Mechanics of the Single Left Ventricle. *Circulation*. 1998;98(4):330-338.
100. Brili S v, Alexopoulos NA, Barberis VI, et al. Dobutamine stress echocardiography for the evaluation of cardiac reserve late after Fontan operation. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(5):252-257.
101. Howden EJ, Sarma S, Lawley JS, et al. Reversing the Cardiac Effects of Sedentary Aging in Middle Age-A Randomized Controlled Trial: Implications for Heart Failure Prevention. *Circulation*. 2018;137(15):1549-1560.
102. Shachar GB, Fuhrman BP, Wang Y, Lucas R v., Lock JE. Rest and exercise hemodynamics after the Fontan procedure. *Circulation*. 1982;65(6):1043-1048.

103. Kanngiesser LM, Freitag-Wolf S, Boroni Grazioli S, et al. Serial Assessment of Right Ventricular Deformation in Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e025332.
104. Tsugu T, Postolache A, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular layer-specific strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(8):896-905.
105. Rösner A, Khalapyan T, Pedrosa J, et al. Ventricular mechanics in adolescent and adult patients with a Fontan circulation: Relation to geometry and wall stress. *Echocardiography.* 2018;35(12):2035-2046.
106. Shachar G ben, Fuhrman BP, Wang Y, Lucas Jr R v, Lock JE. Rest and exercise hemodynamics after the Fontan procedure. *Circulation.* 1982;65(6):1043-1048.
107. Harrison DA, Liu P, Walters JE, et al. Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(4):1016-1021.
108. Gewillig MH, Lundström UR, Bull C, Wyse RKH, Deanfield JE. Exercise responses in patients with congenital heart disease after fontan repair: Patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(6):1424-1432.
109. Meyer SL, Ridderbos FJS, Wolff D, et al. Serial cardiovascular magnetic resonance feature tracking indicates early worsening of cardiac function in Fontan patients. *Int J Cardiol.* 2020;303:23-29.
110. Rybicka J, Dobrowolski P, Marczak M, et al. Single ventricle systolic function and cardiopulmonary exercise performance in adult patients with Fontan circulation. *Int J Cardiol.* 2020;321:75-80.
111. Gewillig MH, Lundström UR, Bull C, Wyse RKH, Deanfield JE. Exercise responses in patients with congenital heart disease after fontan repair: Patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(6):1424-1432.
112. Hasan BS, Lunze FI, Alvi N, Shafer KM, Rhodes J. Feasibility of exercise stress echocardiography and myocardial response in patients with repaired congenital heart disease. *Am Heart J.* 2017;188:1-10.

113. Hamada S, Schroeder J, Hoffmann R, et al. Prediction of Outcomes in Patients with Chronic Ischemic Cardiomyopathy by Layer-Specific Strain Echocardiography: A Proof of Concept. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(5):412-420.
114. Leitman M, Lysiansky M, Lysyansky P, et al. Circumferential and Longitudinal Strain in 3 Myocardial Layers in Normal Subjects and in Patients with Regional Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(1):64-70.
115. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(4):377-385.
116. Mou YA, Reboul C, Andre L, Lacampagne A, Cazorla O. Late exercise training improves non-uniformity of transmural myocardial function in rats with ischaemic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):555-564.
117. Chen Z, Li C, Li Y, et al. Layer-specific strain echocardiography may reflect regional myocardial impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021;19(1):15.
118. Sharif H, Ting S, Forsythe L, et al. Layer-specific systolic and diastolic strain in hypertensive patients with and without mild diastolic dysfunction. *Echo Res Pract*. 2018;5(1):41-49.
119. Qingfeng Z, Yi W, Wenhua L, et al. Evaluation of left ventricular function by treadmill exercise stress echocardiography combined with layer-specific strain technique in essential hypertension patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2022;24(3):312-319.
120. Shiraga K, Tran Q, Ozcelik N, et al. Abstract 10148: Single Ventricles, Ventricular Morphology and Imposition of Fontan Physiology: Effects on Strain and Global Measures of Function Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2019;140(Suppl_1):A10148-A10148.
121. Koopman L, Geerdink L, Bossers S, et al. Longitudinal Myocardial Deformation Does Not Predict Single Ventricle Ejection Fraction Assessed by Cardiac Magnetic

- Resonance Imaging in Children with a Total Cavopulmonary Connection. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:1-11.
122. Petko C, Hansen JH, Scheewe J, Rickers C, Kramer HH. Comparison of longitudinal myocardial deformation and dyssynchrony in children with left and right ventricular morphology after the Fontan operation using two-dimensional speckle tracking. *Congenit Heart Dis.* 2012;7(1):16-23.
 123. Files MD, Arya B. Pathophysiology, adaptation, and imaging of the right ventricle in Fontan circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2018;315(6):H1779-H1788.
 124. Bohlmeyer TJ, Helmke S, Ge S, et al. Hypoplastic left heart syndrome myocytes are differentiated but possess a unique phenotype. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12(1):23-31.
 125. Yu Z, Pek NMQ, Gu M. Delving into the Molecular World of Single Ventricle Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(5):463-471.
 126. Li SJ, Wong SJ, Cheung Y fai. Atrial and ventricular mechanics in patients after Fontan-type procedures: atriopulmonary connection versus extracardiac conduit. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(6):666-674.
 127. Fiore AC, Turrentine M, Rodefeld M, et al. Fontan Operation: A Comparison of Lateral Tunnel with Extracardiac Conduit. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):622-630.
 128. Weixler VHM, Zurakowski D, Kheir J, et al. Fontan with lateral tunnel is associated with improved survival compared with extracardiac conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(4):1480-1491.e2.
 129. Daley M, d'Udekem Y. The optimal Fontan operation: Lateral tunnel or extracardiac conduit? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(6):1825-1834.
 130. Pascual ES, Zurita MB, Sebastián JD, Silva LGG, Peinado AA, Aguado FGL. Comparison of Myocardial Deformation by Speckle-Tracking Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Fontan Circulation: Diagnostic Algorithm. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31(3):144-150.
 131. Xu L, Pagano JJ, Haykowsky MJ, et al. Layer-specific strain in patients with heart failure using cardiovascular magnetic resonance: not all layers are the same. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):81.

132. Alsaied T, Moore RA, Lang SM, et al. Myocardial fibrosis, diastolic dysfunction and elevated liver stiffness in the Fontan circulation. *Open Heart*. 2020;7(2).
133. Benthe S, Stein Ø, Bjørnar G, Halfdan I, Thor E, Harald B. Diagnostic Capability and Reproducibility of Strain by Doppler and by Speckle Tracking in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):24-33.
134. Grenne B, Eek C, Sjøli B, et al. Mean Strain Throughout the Heart Cycle by Longitudinal Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Enables Early Prediction of Infarct Size. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(10):1118-1125.
135. Buckberg G, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac Mechanics Revisited. *Circulation*. 2008;118(24):2571-2587.
136. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, et al. Left ventricular deformation and myocardial fibrosis in patients with advanced heart failure requiring transplantation. *J Card Fail*. 2016;22(11):901-907.
137. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1857-1867.
138. Le TT, Huang W, Singh GK, et al. Echocardiographic Global Longitudinal Strain Is Associated With Myocardial Fibrosis and Predicts Outcomes in Aortic Stenosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8.
139. Iyer NR, Le TT, Kui MSL, et al. Markers of Focal and Diffuse Nonischemic Myocardial Fibrosis Are Associated With Adverse Cardiac Remodeling and Prognosis in Patients With Hypertension: The REMODEL Study. *Hypertension*. 2022;79(8):1804-1813.
140. Moharram MA, Lamberts RR, Whalley G, Williams MJA, Coffey S. Myocardial tissue characterisation using echocardiographic deformation imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):27.
141. Steflik D, Butts RJ, Baker GH, et al. A preliminary comparison of two-dimensional speckle tracking echocardiography and pressure–volume loop analysis in patients with

- Fontan physiology: The role of ventricular morphology. *Echocardiography*. 2017;34(9):1353-1359.
142. Kato A, Riesenkampff E, Yim D, Yoo SJ, Seed M, Grosse-Wortmann L. Pediatric Fontan patients are at risk for myocardial fibrotic remodeling and dysfunction. *Int J Cardiol*. 2017;240:172-177.
 143. Zhang J, Jiang M, Zheng C, et al. Evaluation of isolated left ventricular noncompaction using cardiac magnetic resonance tissue tracking in global, regional and layer-specific strains. *Sci Rep*. 2021;11(1):7183.
 144. Colquitt JL, Wilkinson JC, Liu AM, Pignatelli RH, Loar RW. Single systemic right ventricle longitudinal strain: Intravendor reproducibility and intervendor agreement in children. *Echocardiography*. 2021;38(3):402-409.
 145. Beyhoff N, Lohr D, Foryst-Ludwig A, et al. Characterization of Myocardial Microstructure and Function in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage. *Hypertension*. 2019;74(2):295-304.
 146. Cimino S, Canali E, Petronilli V, et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):805-811.