

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

WYDZIAŁ MECHATRONIKI

Rozprawa doktorska

mgr inż. Marek Żyliński

Badania porównawcze nieinwazyjnych metod ciągłego
pomiaru objętości wyrzutowej serca oraz oporu obwodowego
w testach autonomicznego układu nerwowego

Promotor

prof. dr hab. inż. Gerard Cybulski

Drugi Promotor

dr hab. inż. Wiktor Niewiadomski

WARSZAWA 2021

Chciałbym serdecznie podziękować osobą,
które przyczyniły się do powstania tej pracy:

Małgorzacie Wojciechowskiej

Za wydatną pomoc w przeprowadzeniu badań

Wiktorowi Niewiadomskiemu

Za poświęcony czas i pouczające dyskusje naukowe

Gerardowi Cybulskiemu

Za wsparcie i opiekę

Marcie Sadowiec

Za pomoc w organizacji badań

Krzysztofowi Cybulskiemu

Za przygotowanie aplikacji Sigman

Reginie Żylińskiej

Za niezbędną motywację

Spis treści

Streszczenie.....	8
Summary.....	13
Lista rysunków	18
Wykaz tabel	22
Wykaz skrótów użytych w tekście	23
Wstęp.....	27
Autonomiczny układ nerwowy – funkcja, przyczyny i skutki zaburzenia jego czynności	27
Wpływ autonomicznego układu nerwowego na czynność układu krążenia.....	27
Nieinwazyjne, pośrednie badanie czynności autonomicznego układu nerwowego przy pomocy testów czynnościowych	29
Odpowiedź układu krążenia i autonomicznego układu nerwowego na wysiłek statyczny typu handgrip.....	30
Indywidualnie zróżnicowany mechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na wysiłek statyczny typu handgrip.....	32
Indywidualnie zróżnicowana odpowiedź autonomicznego układu nerwowego na wysiłek statyczny typu handgrip	32
Ocena reakcji układu współczulnego na wysiłek statyczny typu handgrip na podstawie względnych zmian całkowitego oporu obwodowego	33
Obliczanie udziału zmiany rytmu serca, objętości wyrzutowej i całkowitego oporu obwodowego w zmianie średniego ciśnienia tętniczego	34
Wiarygodność pośredniej oceny czynności autonomicznego układu nerwowego na podstawie odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip.....	36
Pomiar objętości wyrzutowej przy pomocy obrazowania dopplerowskiego	36
Metoda pomiaru objętości wyrzutowej wykorzystująca zmiany impedancji elektrycznej klatki piersiowej	37
Metoda Modelflow	38

Inne metody pomiaru objętości wyrzutowej na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego mierzonego nieinwazyjnie w sposób ciągły	39
Cel Pracy.....	44
Metoda.....	45
Protokół doświadczenia	45
Aparatura wykorzystana w czasie doświadczeń.....	46
Metody wyznaczenia objętości wyrzutowej serca i całkowitego oporu obwodowego.....	48
Wyznaczenie objętości wyrzutowej metodą obrazowania dopplerowskiego.....	48
Obliczanie wartości objętości wyrzutowej z wykorzystaniem reokardiografii impedancyjnej	49
Wyznaczenie wartości objętości wyrzutowej na podstawie przebiegu analizy ciśnienia tętniczego	53
Ocena metod pomiaru objętości wyrzutowej	60
Określenie zgodności kierunku zmian objętości wyrzutowej uzyskanych metodą reokardiografii impedancyjnej i metodą Modelflow w odniesieniu do wyników uzyskanych za pomocą obrazowania dopplerowskiego	60
Obliczenie współczynnika błędu procentowego dla wartości objętości wyrzutowej uzyskanych różnymi metodami względem metody referencyjnej	61
Ocena zgodności zmian objętości wyrzutowej otrzymanych dwiema metodami przy pomocy wykresu czteroćwiartkowego	62
Wyniki	64
Odpowiedź układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip - pomiar objętości wyrzutowej uzyskany referencyjną metodą obrazowania dopplerowskiego	64
Różne obrazy odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip w zależności od metody pomiaru objętości wyrzutowej.	68
Ocena zgodności zmian SV oszacowanych za pomocą wybranych metod z zmianami SV mierzonymi metodą referencyjną	75
Dyskusja	79

Fizjologiczne mechanizmy odpowiedzi układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek statyczny typu handgrip	79
Indywidualny charakter odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip.....	82
Ocena czynności układu autonomicznego na podstawie analizy odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip.....	84
Relacja pomiędzy ciśnieniem pulsu a objętością wyrzutową w świetle modelu objętościowo propagacyjnego układu tętniczego	86
Fala odbita jako możliwy czynnik zaburzający relację pomiędzy ciśnieniem propagacyjnym a objętością wyrzutową	88
Przydatność reokardiografii i metod opartych na analizie przebiegu ciśnienia tętniczego w badaniu odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny.	89
Podsumowanie	93
Załącznik 1. Reokardiografia Impedancyjna	97
Załącznik 2: Pomiaru ciśnienia tętniczego metodą Penaza i wyznaczenie objętości wyrzutowej metodą Modelflow	101
Trzyelementowy model Windkessel – metoda Modelflow	105
Załącznik 3. Urządzenia konstrukcji własnej	110
Urządzenie do kontroli poprawności wykonywania prób przez badanego - Centrum Wizualizacji Bodźców	110
Znacznik Pomiarowy	113
Załącznik 4. Sigman – aplikacja do analizy polifizjograficznej	114
Instalacja aplikacji Sigman w środowisku Visual Studio	116
Dołączanie dodatkowych procedur analizy sygnałów do programu	118
Instrukcja przeprowadzenia analizy badania w aplikacji (zastosowana w tej pracy).....	120
Bibliografia	123

Streszczenie

Czynność układu autonomicznego można badać w sposób pośredni obserwując odpowiedź układu krążenia na zadany bodziec. Analiza tej odpowiedzi powinna pozwolić na określenie zmiany aktywności części współczulnej i części przywspółczulnej na zastosowany bodziec. W tej pracy analizowano odpowiedź układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip, wykonywany w pozycji leżącej, w czasie, którego badany utrzymywał siłę skurczu dłoni na poziomie 30% maksymalnej siły skurcz.

W piśmiennictwo przyjęto, że wielkość wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na opisany wyżej bodziec jest specyficzną miarą wzrostu aktywności układu współczulnego. Taka interpretacja opiera się na założeniu, że wzrost ciśnienia tętniczego jest wynikiem zwiększenia całkowitego oporu obwodowego (TPR). Istotnie, wzrost aktywności układu współczulnego zwiększa TPR, natomiast układ przywspółczulny nie wywiera wpływu na TPR. Jednak na zmianę wartości ciśnienia tętniczego ma wpływ częstość skurczów serca (HR) i objętość wyrzutowa (SV). Częstość skurczów serca jest zależna od obu części układu autonomicznego, ich wpływ na objętość wyrzutową nie jest jednoznacznie określony.

Wynika stąd, że miarą wzrostu aktywności układu współczulnego powinien być wzrost TPR a nie wzrost ciśnienia tętniczego. Wartość TPR jest obliczana z równania $TPR = MAP / HR \times SV$, gdzie MAP to średnie ciśnienie tętnicze. Wartość MAP i wartość HR mogą być zmierzona. Wartość SV może być wyznaczana w sposób nieinwazyjny przy pomocy różnych metod. Wartość TPR jest wyliczana na podstawie tych trzech parametrów.

Z racji tego, że celem testu jest określenie, czy dochodzi do wzrostu aktywności układu współczulnego, można się posłużyć względną zmianą TPR, będącą ilorazem wartości TPR w interesującym nas i-tym momencie (TPR_i) i wartości wyjściowej TPR (TPR_0). Iloraz $r = TPR_i / TPR_0$, został nazwany wskaźnikiem zmiany TPR. W analogiczny sposób zdefiniowano p - wskaźnik zmiany MAP, h - wskaźnik zmiany HR i v - wskaźnik zmiany SV. Ponieważ $p = h \times v \times r$ możemy, na podstawie znajomości p, h i v, obliczyć r.

Zdefiniowano też wskaźniki wpływu H, V i R, określające procentowe udziały zmiany, odpowiednio HR, SV i TPR, w zmianie MAP. Wskaźnik wpływu H obliczany jest ze wzoru $H = \ln(h) / \ln(p)$, wskaźniki V i R obliczane są w analogiczny sposób. Wskaźniki te pozwalają ilościowo scharakteryzować przyczyny wzrostu MAP, w szczególności procentowy udział zmiany TPR w tym wzroście.

Zbadano 15 zdrowych osób (6 kobiet i 9 mężczyzn), badany pozostawał przez czas testu w pozycji leżącej, po 5 minutach spoczynku wykonywał trzyminutowy wysiłek statyczny typu

handgrip, z siłą skurczu na poziomie 30% maksymalnej siły skurczu dłoni. HR było mierzone przy pomocy aparatu EKG, ciągły, nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego był wykonywany na palcu dłoni przy pomocy urządzenia Finapres, referencyjny pomiar SV był wykonywany metodą obrazowania dopplerowskiego a TPR był obliczany na podstawie wyżej wymienionych pomiarów.

Na podstawie piśmiennictwa spodziewano się, że typową odpowiedzią układu krążenia na intensywny wysiłek statyczny typu handgrip będzie podwyższona częstość rytmu serca i podwyższone ciśnienie tętnicze w pierwszej fazie wysiłku, narastające ciśnienie tętnicze przy niezwiększającej się istotnie częstości rytmu serca w drugiej fazie wysiłku. Wzrost ciśnienia tętniczego miałby być spowodowany wzrostem pojemności minutowej w pierwszej fazie wysiłku i wzrostem TPR w drugiej fazie wysiłku.

Na podstawie piśmiennictwa spodziewano się, że u niektórych badanych odpowiedź układu sercowo-naczyniowego może odbiegać od, wyżej opisanej, odpowiedzi typowej.

Dla badanej populacji, na końcu pierwszej minuty wysiłku średnia wartość wskaźnika wpływu H osiągała ponad 100%, średnia dla wskaźnika wpływu R była ujemna, co oznacza, że wzrost ciśnienia był skutkiem wzrostu częstości rytmu serca. Po kolejnych 30 sekundach średnie wskaźników H i R były dodatnie, na końcu wysiłku średnia wskaźnika wpływu R była dodatnia a średnia H bliska zeru, co oznacza, że wzrost TPR stał się dominującym powodem wzrostu ciśnienia tętniczego. Średnia wskaźnika wpływu V była przez cały czas trwania wysiłku ujemna, co oznacza, że objętość wyrzutowa była zmniejszona podczas wysiłku, co oznacza, że była czynnikiem hamującym wzrost ciśnienia tętniczego.

Analiza wskaźników wpływu potwierdza przypuszczenie o dominującej roli wzrostu TPR we wzroście MAP w końcowej fazie wysiłku, co mogłoby uzasadniać użycie wielkości wzrostu MAP, jako miary wzrostu TPR i w konsekwencji, jako miary zwiększenia się aktywności układu współczulnego. Jednak w indywidualnych przypadkach zmiana MAP nie pozostaje w ustalonej relacji ze zmianą TPR.

Na podstawie pomiarów wykonanych pod koniec wysiłku stwierdzono, że wzrostowi MAP o około 30% towarzyszy jeszcze większy wzrost TPR, co oznacza to, że wzrost aktywności układu współczulnego może być większy od wzrostu MAP. Wzrost MAP od 10% do 20% sugeruje wzrost TPR, ale nie wyklucza jego spadku, zaś mały wzrost lub zmniejszenie MAP może świadczyć o zmniejszeniu TPR, ale nie wyklucza jego wzrostu. Oznacza to, że wielkość zmiany MAP w końcowej fazie wysiłku nie jest wiarygodną miarą wielkości zmiany TPR, a więc i zmiany aktywności współczulnej. Ustalenie faktycznej zmiany TPR wymaga pomiaru SV.

W praktyce stosowanie metody obrazowania dopplerowskiego jest trudne, dlatego zbadano wiarygodność pomiaru SV przy pomocy metod łatwiejszych w zastosowaniu: były to metody, w których wielkość SV jest obliczana na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego, w tym w szczególności metoda Modelflow i metoda reokardiografii impedancyjnej.

Stwierdzono, że metoda Modelflow nie odtwarza udziału zmiany SV i udziału zmiany TPR we wzroście MAP w czasie trwania wysiłku statycznego typu handgrip. Współczynnik wpływu V przez cały czas trwania wysiłku był dodatni, co oznacza, że w tym czasie SV była zwiększona w stosunku do poziomu wyjściowego, co jest wynikiem przeciwnym do uzyskanego metodą referencyjną. Na koniec pierwszej minuty największy udział we wzroście MAP miał wzrost częstości rytmu serca, również po kolejnych 30 sekundach prawie cały wzrost MAP wynikał ze wzrostu HR. Wskaźnik wpływu R był ciągle ujemny, ale spadek TPR nie miał istotnego wpływu na zmianę MAP. Pod koniec wysiłku zmiana częstości skurczów serca nie miała już wpływu na wzrost MAP. Wzrost ten spowodowany był głównie przez zwiększenie SV i w mniejszym stopniu przez wzrost TPR. Jest to wynik odmienny od uzyskanego metodą referencyjną, według której na koniec wysiłku cały wzrost MAP jest wynikiem wzrostu TPR, co więcej wzrost TPR jest na tyle duży, że kompensuje zmniejszenie się SV. Oznacza to, że metoda Modelflow silnie niedoszacowuje wzrost aktywności układu współczulnego pod koniec trwania wysiłku statycznego.

Oszacowanie udziału SV i TPR we wzroście MAP na podstawie wyników uzyskanych przy pomocy reokardiografii impedancyjnej przynosi rezultaty jeszcze bardziej różniące się od tych, które uzyskano metodą referencyjną. Pod koniec wysiłku reokardiografia impedancyjnej ukazuje dominujący udział zwiększenia się SV we wzroście MAP i ujemny udział zmiany TPR w tym wzroście. Jest to obserwacja odwrotna do uzyskanej metodą referencyjną. W konsekwencji należałoby uznać, że, zgodnie z wynikami uzyskanymi metodą reokardiografii impedancyjnej, pod koniec wysiłku statycznego aktywność układu współczulnego maleje.

Różne oszacowania wskaźników wpływu wynikają z różnego oszacowania zmiany SV w czasie wysiłku. Metoda referencyjna ukazuje zmniejszenie się SV w stosunku do wartości przedwysiłkowej, trwające przez cały wysiłek statyczny. Powrót do poziomu przedwysiłkowego następuje po minucie od jego zakończenia. W przypadku metody Modelflow obserwuje się niewielki przejściowy wzrost SV w czasie wysiłku i kolejny wyraźny wzrost pod koniec wysiłku, który utrzymuje się również po jego zakończeniu. Metoda reokardiograficzna ukazuje początkowo zmniejszenie się SV, następnie na 30 sekund przed zakończeniem wysiłku wyraźny wzrost SV ponad poziom wyjściowy, utrzymujący się do końca wysiłku i przez cały okres powysiłkowym.

W celu zbadania zgodności badanych metod pomiaru SV z metodą referencyjną w całym okresie trwania testu, porównano kierunek zmiany (wzrost albo spadek) SV w odniesieniu do poziomu wyjściowego dla pomiarów otrzymanych metodą referencyjną i metodą badaną. W przypadku metody Modelflow stwierdzono zgodność na poziomie przypadku tzn. kierunek zmiany SV w danym punkcie czasowym stwierdzony tymi metodami był zgodny w 50%, niezgodny również w 50%. Większą zgodność z kierunkiem zmiany SV stwierdzonym metodą referencyjną uzyskano dla pomiarów SV wykonywanych metodą reokardiografii impedancyjnej. Ta metoda pozwoliła na uzyskanie zgodności dla 70% pomiarów SV. Lepsza zgodność, co do kierunku zmiany SV uzyskana metodą reokardiografii impedancyjnej w porównaniu z metodą Modelflow pozostaje w kontraście z niezdolnością reokardiografii impedancyjnej do prawidłowego ukazania roli TPR we wzroście ciśnienia tętniczego pod koniec wysiłku statycznego.

Oprócz zbadania możliwości zastosowania reokardiografii impedancyjnej i metody Modelflow do oceny zmiany SV w czasie wysiłku statycznego typu handgrip, przetestowano trzy metody, które oszacowują zmianę SV na podstawie zmiany przebiegu ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutowym. Te trzy metody opierają się na objętościowo – propagacyjnym modelu układu tętniczego. Zgodnie z tym modelem, ciśnienie tętnicze jest sumą ciśnienia propagacyjnego i ciśnienia objętościowego. Ciśnienie propagacyjne jest związane z propagacją fali tętna, która generuje osiowy gradient ciśnienia i dzięki temu powoduje osiowy przepływ krwi. Ciśnienie objętościowe jest związane z objętością krwi w układzie tętniczym i jest w całym tym układzie jednakowe, co uniemożliwia wytworzenie osiowego gradientu ciśnienia i tym samym osiowego przepływu krwi. W okresie wyrzutowym szybkie zmiany ciśnienia krwi są związane z ciśnieniem propagacyjnym. Po zakończeniu wyrzutu krwi z serca, ciśnienie propagacyjne znika i pozostaje ciśnienie objętościowe. Wielkość ciśnienia propagacyjnego jest, w danym miejscu proporcjonalna do lokalnej prędkości liniowej krwi. Z tego powodu zmiana ciśnienia pulsu może odzwierciedlać zmianę maksymalnej prędkości liniowej krwi, co z kolei może odzwierciedlać zmianę objętości wyrzutowej. Teoretycznie, lepszą od ciśnienia pulsu, miarą SV może być pole pod krzywą ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutowym, ograniczone od dołu linią prostą na poziomie ciśnienia rozkurczowego, jeszcze lepszą miarą powinno być to pole ograniczone od dołu krzywą ciśnienia objętościowego.

Wszystkie metody badane porównano z metodą referencyjną obliczając współczynnik korelacji Pearsona (R^2), błąd procentowy (P_e), współczynnik trafień (WT) i współczynnik chybień (WC). Porównania te nie pozwoliły wyróżnić metody wyraźnie lepszej od innych pod względem zgodności względnej zmiany SV z metodą obrazowania dopplerowskiego.

W odniesieniu do czterech metod, tj. trzech wyżej wspomnianych metod i metody Modelflow, w których to metodach względna zmiana SV wyznaczana jest na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego, możliwym, wspólnym powodem zaburzenia zgodności względnej zmiany SV zmierzonej metodą obrazowania dopplerowskiego ze względną zmianą SV zmierzoną tymi metodami mogło być to, że nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego był dokonywany na tętniczkach palca dłoni. Nie można wykluczyć, że zmiana napięcia ściany tętniczki, spowodowana na przykład zmianą aktywności układu współczulnej, mogła wpłynąć na pomiar ciśnienia tętniczego.

Innym powodem zaburzenia w/w zgodności może być wpływ fali odbitej, która może wpłynąć na kształt i wysokość krzywej ciśnienia tętniczego. Wielkość fali odbitej i moment jej pojawienia się w danym punkcie układu tętniczego może się zmieniać w trakcie wysiłku. Uważa się, że wzrost TPR może zwiększyć wielkość fali odbitej a wzrost ciśnienia tętniczego przyspieszyć jej pojawienie się w danym punkcie układu tętniczego na skutek zwiększenia prędkości propagacji spowodowany wzrostem napięcia ściany naczynia tętniczego. Zarówno TPR jak i ciśnienie tętnicze z dużym prawdopodobieństwem rosną w trakcie wysiłku statycznego, dlatego można się spodziewać zmiany w sposobie wpływu fali odbitej na przebieg ciśnienia tętniczego. Nieuwzględnienie tej zmiany może powodować nieprawidłową ocenę zmiany SV dokonywanej na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego.

Wyżej przytoczone wyniki wskazują, że ocena aktywności współczulnej w czasie testu autonomicznego polegającego na wykonaniu wysiłku statycznego typu handgrip nie może opierać się na wielkości wzrostu ciśnienia tętniczego. Na skutek różnic osobniczych w odpowiedzi na ten wysiłek, nie można na podstawie zmian ciśnienia tętniczego wnioskować o zmianach całkowitego oporu obwodowego, który jest wskaźnikiem zmian aktywności układu współczulnego. Zmiana TPR może być określona, gdy znana jest zmiana SV. Jeżeli przyjąć pomiar SV metodą obrazowania dopplerowskiego za referencyjny, to ani pomiar SV metodą reokardiografii impedancyjnej ani metodą Modelflow nie pozwala prawidłowo ocenić zmiany TPR. Metody oparte na modelu objętościowo-propagacyjny układu tętniczego również nie wykazują lepszej zgodności z pomiarem metodą referencyjną niż wspomniane dwie metody.

Słowa kluczowe: Testy autonomicznego układu nerwowego; Nieinwazyjny pomiar objętości wyrzutowej serca; model propagacyjno-objętościowy

Summary

The function of the autonomic nervous system can be indirectly examined by analysing the cardiovascular system's response to a stimulus. The analysis should allow determination of the contribution of the sympathetic and the parasympathetic branch of the autonomic nervous system to this response. In this study, the cardiovascular response to handgrip, performed with force at 30% of maximal voluntary contraction, in supine position, was analysed.

It has been assumed that the increase of arterial blood pressure in response to handgrip was specifically due to the rise of activity of the sympathetic nervous system. Such statement was based on the assumption that an increase in arterial blood pressure results mainly from increased total peripheral resistance (TPR). However, change in blood pressure can be caused also by a change in heart rate (HR) and stroke volume (SV). An increase in activity of the sympathetic nervous system causes increase in TPR; parasympathetic nervous system activity does not affect TPR. Both branches can modulate HR, the influence of the autonomic nervous system on SV is not well described.

To correctly estimate an increase in sympathetic activity, a rise of TPR, not an increase of mean arterial pressure (MAP), should be analysed. Value of TPR is calculated according to the following formula: $TPR = MAP / (HR \cdot SV)$. MAP and HR can be measured directly and non-invasively, SV can be estimated with several non-invasive methods.

The goal of the handgrip test is the determination of the increase of activity of sympathetic nervous system. To this end relative (i.e. % change) change of this activity may suffice. Relative changes of TPR at the i -th moment (TPR_i) with respect to the base value (TPR_0) can be expressed as a quotient $r = TPR_i / TPR_0$, named TPR change indicator. By analogy, p is defined as MAP change indicator, h – HR change indicator, and v as SV change indicator. Because $p = h \times v \times r$; knowing p , h and v , r can be calculated.

In this work, H , V , and R impact indicators are defined; their values are the percentage contribution of HR, SV, and TPR changes to MAP change. Impact indicator H is defined as: $H = \ln(h) / \ln(p)$, V and R are calculated in analogous way. Impact indicators allow quantifying the role of HR, SV and especially that of TPR in MAP increase.

In this study, 15 healthy people were examined (6 women and 9 men). During measurements, the subject remained supine. They performed 3 minutes lasting handgrip with 30% of maximal voluntary contraction. HR was obtained from ECG signal, blood pressure was measured non-invasive from the finger with Finapres Nova apparatus, SV determination was

based on blood velocity measurement using Doppler Effect. TPR was calculated using the measurements mentioned above.

Typical cardiovascular response to handgrip described in the literature is an increase of HR and arterial blood pressure in the first phase of the exercise and further increase of blood pressure with no significant changes in HR in the second phase of the test. Increase of MAP in the first phase of handgrip is mainly due to an increase in cardiac output ($HR \cdot SV$); in the second phase mainly due to increase of TPR.

Based on the literature, it was expected that the cardiovascular response may deviate from the typical response described above in some subjects.

The results obtained in this study showed that at the end of the first minute of handgrip mean value of impact indicator H was above 100% and impact indicator R was negative, what indicated that in this moment an increase in heart rate accounted for the rise of MAP. At the end of the handgrip mean value of R was positive, mean H was close to zero, what indicated that increase of TPR became a dominant factor in MAP increase. The mean value of V during the whole handgrip was negative, what might mean stroke volume decrease inhibited the rise of MAP.

Analysis of impact indicators confirms the hypothesis about the dominant role of TPR in an increase of MAP at the end of the handgrip, what in turn justifies the use of MAP as an indicator of TPR change, thus the use of MAP as an indicator of an increase of activity of sympathetic nervous system during handgrip. However, in individual cases, change of MAP was not directly related to the change in TPR.

Based on measurements at the end of the exercise, in those subjects, in whom the increase of MAP was about 30%, the % increase of TPR was even greater, thus MAP increase underestimated the increase of sympathetic activity. The moderate, 10% - 20% increase of MAP was mostly accompanied by the increase of TPR, however in some subjects it was accompanied by a decrease of TPR. In subjects, in whom only a small increase or even a decrease of MAP was noted at the end of handgrip, mostly a decrease of TPR took place, in some subjects however increase of TPR was noted. Taken together, these observations means that change of MAP was not a reliable indicator of TPR change and consequently of the change of sympathetic activity. Reliable determination of change in sympathetic activity, if based on TPR change, requires SV to be measured reliably.

Application of Doppler Effect for SV measurement during the handgrip test is difficult; therefore, in this study, methods which in relatively easy way allow to assess SV, were evaluated. Some of them, except of impedance cardiography, are based on the analysis of the

time-course of arterial blood pressure, as for instance Modelflow method. These methods were compared with the reference method of SV estimation based on measurement of blood velocity using Doppler Effect. It was found, that Modelflow method did not replicate the contributions of SV change and of TPR change to MAP increase during the handgrip. During the whole duration of this effort impact factor V was positive, what means, that SV was greater than at baseline, what was contrary to the result obtained with the reference method. At the end of this effort HR did not contribute to MAP increase, the greatest positive contribution was that of SV, the TPR contribution was also positive, but lesser than that of SV. This result was different from the one obtained with reference method, where only TPR contributed to MAP increase, moreover the increase of TPR compensated negative contribution of SV. It means, that Modelflow method underestimated the increase of sympathetic activity taking place at the end of handgrip.

The estimation of contributions of SV and TPR changes to MAP increase, based on impedance cardiography differ from that obtained with reference method even more than that obtained with Modelflow method. According to results obtained with impedance cardiography at the end of handgrip the contribution of SV change to MAP increase was positive and dominant and the contribution of TPR was negative. This result was reverse of that obtained with reference method; in consequence when using impedance cardiography one might deduce that the sympathetic activity declined at the end of static effort.

The different estimations of impact factors obtained with methods applied in this study originate from different estimations of SV changes. The reference method indicated that SV decline, with respect to pre-effort value, lasted over the whole duration of handgrip and recovered back to baseline level one minute after effort cessation. In case of Modelflow method, there was transitory, small rise of SV during handgrip, followed by its decline and next clear rise occurring at the end of effort and further maintained after handgrip was finished. Impedance cardiography revealed primary decline of SV, which, 30 seconds before effort end was replaced by SV rise, which lasted to the end of effort and during whole post-exercise period.

In order to examine the coherence between the reference method and a method examined during the whole duration of the test, the direction of SV changes at given moment with respect to baseline obtained with reference method was compared with the direction of SV change obtained with the method examined. If directions of SV changes at given instance were the same for both methods, such pair of measurements were qualified as coherent, otherwise as non-coherent. For the Modelflow method 50% of measurements pairs were coherent, what may signify the coherence at chance level; for impedance cardiography 70% of such pairs were

coherent. The somewhat better coherence between the reference method and impedance cardiography than between the reference method and Modelflow method contrasts with inability of impedance cardiography to correctly show the contribution of TPR to the rise of MAP at the end of handgrip.

Beside evaluation of the possibility to apply impedance cardiography and Modelflow method to assess SV change during handgrip, three additional methods have been tested, which assess SV change on the basis of changes in the time course of arterial blood pressure during the period when blood is ejected from left heart ventricle i.e. during ejection time. These three methods are based on reservoir – wave model of arterial system. According to this model, arterial blood pressure is the sum of wave pressure and reservoir pressure. Wave pressure is related to the propagation of pressure waves, which generate axial pressure gradient and, as a result, axial blood flow. Reservoir pressure is related to the volume of blood in the arterial system; this pressure at given time is the same in the whole arterial system. During systole, fast changes of arterial blood pressure are related to wave pressure. After systole wave pressure ceases to exist and arterial blood pressure is equal to reservoir pressure.

Wave pressure is proportional to local blood flow velocity. For this reason, the change in pulse pressure may reflect the change in the maximum linear velocity of the blood, which may in turn reflect the change in stroke volume. A better measure of SV may be the area under arterial pressure time course during systole minus diastolic blood pressure value, approximating reservoir pressure. Even better SV measure should be produced, when constant value of diastolic pressure would be replaced by the time dependent value of reservoir pressure.

All tested methods were compared against reference one using the following measures: Pearson's correlation coefficient (R^2), percentage error (P_e), percent of measurements with the same direction of change as the measurements obtained with the reference method (WT) and percent of measurements with the opposite direction of change as the measurements obtained with the reference method (WC). These comparisons did not distinguish the method, which would be clearly better than the others in terms of compliance of the relative SV changes with reference method.

With regard to the four methods, i.e. the three above-mentioned methods and the Modelflow method, in which the relative change in SV is determined on the basis of an analysis of the arterial pressure course, a possible common reason for the incompatibility between the relative change in SV measured with reference method and those measured with methods tested could be that non-invasive blood pressure measurements were taken on the arterioles of the finger. It cannot be ruled out that the change in arterial wall tension, caused for example by a

change in the activity of the sympathetic nervous system, could influence the blood pressure measurement.

Another reason for the incompatibility may be the influence of the reflected pressure wave, which affects the shape and height of the arterial pressure curve. The shape of the reflected pressure wave and the moment of its appearance at a given point in the arterial system may change during exercise. It is believed that an increase in TPR may increase the height of the reflected pressure wave, and an increase in arterial pressure may accelerate its appearance at a given point in the arterial system due to an increase in the speed of propagation caused by augmented tension of the arterial wall. Both TPR and arterial pressure are likely to rise during static exercise, therefore a change in the way the reflected pressure wave influences the course of arterial pressure can be expected. Failure to take this change into account during handgrip may result in an incorrect assessment of the change in SV based on the arterial blood pressure course analysis.

The results described above indicate that the assessment of sympathetic activity during the static handgrip exercise cannot be based on the magnitude of the increase in arterial blood pressure, as they do not reflect reliably changes in total peripheral resistance, which is an indicator of changes of sympathetic activity. A change in TPR may be determined only when SV change is known. If the results obtained with reference method are assumed valid, neither impedance cardiography nor Modelflow method correctly assessed changes of SV and thus of TPR during the course of handgrip test. Also, the results obtained with methods based on the reservoir – wave model of arterial system did not comply better with the results obtained with the reference method than the results obtained with impedance cardiography and Modelflow method.

Keywords: Autonomic nervous system's tests; Non-invasive stroke volume measurement; reservoir-wave model

Lista rysunków

Rysunek 1: Wpływ układu współczulnego na ciśnienia tętnicze. Zmiana aktywności układu współczulnego wpływa na rytm serca i jego kurczliwość, zmienia napięcie mięśni gładkich w ścianach naczyń krwionośnych a poprzez to całkowity opór naczyniowy. W długim okresie zmiana aktywności układu współczulnego wpływa na retencję sodu, co może zmienić objętość krwi i w konsekwencji, przez zmianę objętości wyrzutowej, wpłynąć na wysokość ciśnienia tętniczego.28

Rysunek 2: Schematyczne przedstawienie procesu regulacji ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku statycznego typu handgrip. W czasie tego wysiłku polecenie ośrodkowe (CC – central command) hamuje aktywność układu przywspółczulnego, co powoduje zwiększenie częstości skurczów serca i może spowodować wzrost ciśnienia tętniczego. Jeśli siła skurczu mięśni będzie wystarczająco duża, to ustanie przepływu krwi przez mięśnie i zaczną się w nich gromadzić metabolity wysiłkowe. Metabolity te pobudzą nerwy czuciowe znajdujące się w mięśniu a aktywność tych nerwów zwiększy aktywność układu współczulnego, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego na skutek wzrostu rytmu serca i wzrostu oporu obwodowego. Mechanizm ten nazywany jest wysiłkowym odruchem presyjnym (EPR – exercise pressure reflex).....30

Rysunek 3: Część górna: przebieg ciśnienia aortalnego P_{ao} i ciśnienia objętościowego P_{wk} . P_{wk} zostało odtworzone na podstawie sygnału zmiany impedancji klatki piersiowej, dopasowanego do ciśnienia aortalnego w okresie powyrzutowym. U dołu: ciśnienie P_{ex} wyznaczone jako różnica pomiędzy P_{ao} i P_{wk} . Opracowanie własne.39

Rysunek 4: Przebieg siły skurczu w czasie wysiłku statycznego typu handgripu z nałożonymi nań znacznikami. Kolorem fioletowym zaznaczono zapis siły skurczu w niutonach mierzony dynamometrem (prawa oś wykresu), kolorem zielonym – znacznika sygnalizujący wykonanie pomiaru dopplerowskiego. Znaczniki zostały wykorzystane do synchronizacji dopplerowskiego pomiaru SV z zapisem zdarzeń w innych sygnałach biologicznych.46

Rysunek 5: Położenie elektrod umożliwiające równoczesne uzyskanie sygnałów reokardiograficznych z dwóch segmentów ciała; gwiazdkami oznaczono elektrody nadawcze, rombami elektrody odbiorcze, kolor różowy – kanał 1, kolor czerwony - kanał 2.47

Rysunek 6: Po lewej stronie ukazano wyznaczoną średnicę drogi odpływu krwi z lewej komory serca. Po prawej stronie ukazano zapis prędkość przepływu krwi w drodze odpływu w badaniu dopplerowskim. Na podstawie obrysu wykonanego przez lekarza (zielona linia), wyznaczona została wartość VTI.49

Rysunek 7: Punkty charakterystyczne sygnału reokardiograficznego: fioletowy –załamek R sygnału EKG przyjęty za początek cyklu pracy serca; pomarańczowy – punkt B będący początkiem wyrzutu krwi z lewej komory serca, zielony – maksimum pochodnej impedancji Z po czasie w danym cyklu pracy serca - dZ/dt_{max} ; czarny – punkt X będący końcem wyrzutu krwi z lewej komory serca.	50
Rysunek 8: Efekt działania algorytmu detekcji artefaktów. Cykle oznaczone jako artefakty (czerwony punkt) są odrzucane.	51
Rysunek 9: Wynik filtracji adaptacyjnej sygnału reokardiograficznego. U góry przedstawiono sygnał przed filtracją a na dole po filtracji. Znak x- oznacza załamek R.	53
Rysunek 10 Schemat trzelementowego modelu Windkessel, układ tętniczy opisany jest jako połączenie elementów o właściwościach skupionych.	54
Rysunek 11: Wynik dopasowania dwóch ciągów wartości HR, jednego uzyskanego z urządzenia Finapres Nova (kolor pomarańczowy), drugiego z aparatu EKG (kolor niebieski).	55
Rysunek 12: Na podstawie przebiegu ciśnienia tętniczego wyznaczane jest ciśnienie rozkurczowe (różowe punkty) i ciśnienie odpowiadające zakończeniu wyrzutu (zielone punkty, wcięcie dykrotyczne). Następnie obliczona jest pole pod krzywą ciśnienia i pole ciśnienia P_{wk} (granatowy obszar). Wartość SV jest proporcjonalna do różnicy tych pól (brązowy obszar) .	58
Rysunek 13: Ciśnienie objętościowe krwi $P_{wk}(t)$ (czerwona linia) wyznaczone na podstawie sygnału $\Delta Z(t)$ i współczynników regresji liniowej pomiędzy tym sygnałem i ciśnieniem tętniczym $P_{ao}(t)$, obliczonych dla okresu powyrzutowego. Niebieskim kolorem zaznaczono ciśnienie aortalne krwi, wyznaczone przez Finapres.....	60
Rysunek 14: Reguła ustalenia zgodności/niezgodności; zmiany SV uznawane były za zgodne, jeśli pomiar z wykorzystaniem obu metod wskazał ten sam kierunek zmiany: jednoczesny wzrost lub jednoczesny spadek, zmiany SV uznawane były za niezgodne, jeśli kierunek zmiany był przeciwny.	61
Rysunek 15: Rozkład punktów w poszczególnych obszarach wykresu czteroćwiartkowego. Na zielono zaznaczono obszary, w których punkty zakwalifikowane zostały, jako zgodne (WT); na żółto obszary, w których punkty zakwalifikowane, jako przeciwne (WC), na niebiesko obszary, w których punkty zakwalifikowano, jako wskazujące na brak reakcji (BR), na czerwono obszary, w których punkty zakwalifikowano, jako odpowiadające fałszywym zmianom (FZ) a na szaro obszar, w którym znajdują się punkty nieuwzględnione w analizie, tzn. takie, dla których zmiana SV zmierzona badaną metodą i zmiana SV zmierzona metodą referencyjną nie przekroczyły 10% wartości wyjściowej.	63

Rysunek 16: Przebiegi zmian MAP, HR, SV_{USG} i TPR_{USG} w czasie wysiłku statycznego typu handgrip. Na wykresach przedstawiono wartości średnie \pm SD Pomarańczowa linia oznacza czas zakończenia próby, czas 0 odpowiada początkowi wysiłku.65

Rysunek 17: Przebieg procentowych zmian MAP i TPR (górne wykresy) oraz HR i SV (dolne wykresy) dla dwóch badanych. Po lewej: odpowiedź presyjna u badanego M4 na wysiłek statyczny typu handgrip jest spowodowana wzrostem TPR, wpływy SV i HR na zmianę MAP niwelują się wzajemnie, gdyż zmiany wartości tych wielkości są przeciwstawne. Po prawej: odpowiedź presyjna u badanego M12 jest skutkiem wzrostu wartości CO, będącej iloczynem $SV \cdot HR$, zmiany TPR nie odzwierciedlają zmian MAP.67

Rysunek 18: Zestawienie średnich wartości SV mierzonych za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}), metody Modelflow (SV_{MF}) i reokardiografii impedancyjnej (SV_{ICG}).68

Rysunek 19: Zestawienie wartości udziału zmian poszczególnych parametrów w zmianie MAP dla trzech metod pomiaru SV: techniki Dopplerowskiej, Modelflow i reokardiografii impedancyjnej. Niebieski słupek oznacza wpływ rytmu serca na średnie ciśnienie (H), pomarańczowy wpływ SV (V) a szary wpływ całkowitego oporu obwodowego (R) na wartość MAP.69

Rysunek 20: Histogramy udziału pomiarów SV_{ICG} i SV_{MF} wskazujących ten sam kierunek zmian, co pomiar za pomocą obrazowania dopplerowskiego w całkowitej liczbie pomiarów wykonanych u danego badanego. Pionowa czerwona linia przerywana oznacza 50% współczynnik zgodności, tzn. na poziomie losowym, co może oznaczać brak skorelowania kierunku zmiany SV zmierzonej metodą testowaną z kierunkiem zmiany SV zmierzonej metodą referencyjną; pionowa zielona linia przerywana oznacza 90% zgodność kierunków zmiany SV mierzonej dwiema metodami.71

Rysunek 21: Wysiłek statyczny typu handgrip, oprócz wzrostu wartości średniej ciśnienia tętniczego (MAP), może wywołać zmianę kształtu przebiegu ciśnienia aortalnego. Po lewej przedstawiono przebieg ciśnienia dla pierwszej minuty wysiłku, po prawej dla trzeciej minuty wysiłku dla badanej K1. Zmianie przebiegu ciśnienia tętniczego, polegającej na pojawieniu się dodatkowej fali (zaznaczonej na czerwono), towarzyszy utrata zgodności pomiędzy zmianą SV_{USG} i zmianą SV_{MF} , w zielonej ramce wartości współczynnika zmian SV dla wyników uzyskanych metodą referencyjną i metodą Modelflow, dla pierwszej minuty wysiłku, w czerwonej – dla trzeciej.73

Rysunek 22: Wykresy skrzynkowe parametrów, których wartości średnie różnią się istotnie statystycznie dla pomiarów SV_{MF} zgodnych i niezgodnych z kierunkiem zmian SV_{USG} .

U góry po lewej średnie ciśnienie tętnicze (MAP); Po prawej u góry: ciśnienie skurczowe (SBP); na dole po lewej ciśnienie rozkurczowe (DBP) i na dole po prawej wartość impedancji charakterystycznej aorty (Z_{MF}).....	74
Rysunek 23: Wartość błędu procentowego P_e dla wybranych metod pomiaru objętości wyrzutowej w odniesieniu do metody obrazowania dopplerowskiego.....	76
Rysunek 24: Wartości współczynnika korelacji Pearsona (R^2) dla badanych metod.	77
Rysunek 25: Charakterystyka odpowiedzi wybranych metod pomiaru objętości wyrzutowej w odniesieniu do metody referencyjnej: współczynnik trafień określa procentowy udział par SV_{USG} i SV_{met} o zgodnym kierunku zmiany, współczynnik chybień określa procentowy udział par SV_{USG} i SV_{met} o przeciwnym kierunku zmiany, współczynnik braku reakcji określa procentowy udział par SV_{USG} i SV_{met} których bezwzględna zmiana procentowa SV_{USG} przekracza 10% a bezwzględna procentowa zmiana SV_{met} jest mniejsza od 10%.	78
Rysunek 26: Uproszczony schemat pomiarowy dla tetrapolarnej reokardiografii impedancyjnej. Na badany segment ciała (elektrody I_1 i I_2) aplikowany jest prąd zmienny o stałej amplitudzie. Napięcie pomiędzy elektrodami O_1 i O_2 jest wzmacniane za pomocą wzmacniacza pomiarowego a następnie demodulowane.	97
Rysunek 27: Przebiegi sygnałów: 1. EKG 2. Sygnał ciśnienia z tętnicy palca 3. Odtworzony przebieg ciśnienia aortalnego 4. Zarejestrowany przebieg ciśnienia z tętnicy szyjnej 5. Przebieg tętna z tętnicy szyjnej po kalibracji za pomocą odtworzonego ciśnienia aortalnego.....	104
Rysunek 28: Najważniejszą zaletą Centrum Wizualizacji Bodźców jest znaczne uproszczenie nauki wykonywania testów układu autonomicznego przez pacjenta. W klasycznym (1) podejściu dla każdego z testów dedykowane było osobne urządzenie. (2) Zaproponowane rozwiązanie integruje funkcję wszystkich wskaźników w jednym urządzeniu.	110
Rysunek 29: Główne okno aplikacji Sigman podzielone jest na dwie główne części: lewą przeznaczoną do graficznej reprezentacji sygnałów oraz prawą przedstawiającą zbiór punktów i sygnałów znajdujących się w pamięci aplikacji.....	115
Rysunek 30: Kod przykładowej procedury: składa się ona z nagłówka opisującego procedurę, funkcji realizujących zadanie procedury oraz funkcji execute, którą wywołuje Sigman przy uruchomieniu danej procedury.	119

Wykaz tabel

Tabela 1: Charakterystyka badanych; średnia \pm odchylenie standardowe.	45
Tabela 2: Zestawienie procentowych zmian MAP, TPR, HR i SV_{USG} na koniec trzeciej minuty wysiłku (punkt H180) w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem wysiłku. W tabeli przedstawiono wartości średnie i odchylenie standardowe dla wszystkich badanych oraz dla poszczególnych badanych (K-kobieta, M-mężczyzna). W przypadku badanego M7 zapis urywa się tuż po rozpoczęciu próby, wyniki dla tego badanego nie zostały włączone do analizy.	64
Tabela 3 Zestawienie średnich wartości SV, wyrażonych w mililitrach krwi, zmierzonych za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}), metody Modelflow (SV_{MF}) i reokardiografii impedancyjnej (SV_{ICG}).	68
Tabela 4: Udział procentowy pomiarów SV wykonanych za pomocą reokardiografii (SV_{ICG}) i metody Modelflow (SV_{MF}) wskazujących ten sam kierunek zmian, co pomiary wykonane za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}) dla poszczególnych badanych. bd oznacza brak danych. W przypadku M4 i K6 zarejestrowany sygnał (odpowiednio ciśnienia i reokardiograficzny) był złej jakości i nie pozwalał na przeprowadzenie analizy.....	72
Tabela 5: Zestawienie wartości miar określających stopień zgodności wybranych metod pomiaru SV lub wartości w założeniu do SV proporcjonalnych w odniesieniu do SV_{USG} : współczynnika korelacji Pearsona (R^2), błędu procentowego (P_e), współczynnik trafień (WT), współczynnik chybień (WC), współczynnik braku reakcji (BR).....	76
Tabela 6: Współczynniki regresji liniowej parametrów równania 57 z wiekiem aorty. Na podstawie Langewouters i wsp. [1981]. Jako parametr wykorzystano wiek aorty w latach. .	108
Tabela 7: Parametry równania 57 wykorzystane przez Wesselinga i wsp. [1993]. y oznacza wiek pacjenta w latach.	108

Wykaz skrótów użytych w tekście

A	Pole przekroju tętnicy
AUN	Autonomiczny układ nerwowy
BR	Współczynnik braku reakcji, ilość wyników pomiarów dla danej metody pokazujący brak zmian SV przy zmianie SV o więcej niż 10% w pomiarach z wykorzystaniem metody referencyjnej
C	Podatność naczynia
CC	Polecenie ośrodkowe (central command)
C_{MF}	Podatność C, dla modelu Windkessel, wyznaczona w metodzie Modelflow przez aparat Finapres Nova
CO	Pojemność minutowa (cardiac output)
DBP	Ciśnienie rozkurczowe krwi
ΔZ	Zmiany impedancji elektrycznej segmentu ciała
dZ/dt	Pochodna impedancji elektrycznej po czasie
EKG	Elektrokardiografia
EPR	Wysiłkowy odruch presyjny (exercise pressure reflex)
ET	Czas trwania wyrzutu krwi z lewej komory serca (ejection time)
h_n	Współczynnik zmiany HR dla n-tej minuty w stosunku do wartości spoczynkowej
H_n	Współczynnik wpływu zmiany HR na zmianę MAP w n-tej minucie próby
HR	Rytm serca (heart rate)
L	Średnica drogi odpływu krwi z lewej komory serca
L_s	Długość segmentu ciała równa odległości między elektrodami odbiorczymi reokardiografii
MAP	Średnie ciśnienie tętnicze (mean arterial pressure)
MSNA	Aktywność nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne w mięśniach szkieletowych (muscle sympathetic nerves activity)
MVC	Maksymalna siła skurczu dłoni (maximal voluntary contraction)
p_n	Współczynnik zmiany MAP dla n-tej minuty w stosunku do wartości spoczynkowej
P_{ao}	Ciśnienie aortalne krwi
P_e	Błąd procentowy
P_{ex}	Ciśnienie propagacyjne, zgodnie z modelem objętościowo-propagacyjnym

P_{∞}	Ciśnienie do jakiego asymptotycznie spada ciśnienie w aorcie w okresie wyrzutowym
PP	Ciśnienie pulsu, różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym krwi
P_{wk}	Ciśnienie objętościowe, zgodnie z modelem objętościowo-propagacyjnym
PWV	Prędkość fali tętna (pulse wave velocity)
Q	Przepływ osiowy serca
Q_{in}	Dopływ krwi do układu tętniczego
Q_{out}	Odpływ krwi z układu tętniczego
r_n	Współczynnik zmiany TPR dla n-tej minuty w stosunku do wartości spoczynkowej
R	Wartość oporu układu w modelu propagacyjno-objętościowym
R_n	Współczynnik wpływu zmiany TPR na zmianę MAP w n-tej minucie próby
SBP	Ciśnienie skurczowe krwi
SD	Odchylenie standardowe
SV_{linreg}	Wartość SV wyznaczona na bazie modelu propagacyjno-falowego, P_{wk} przybliżono za pomocą dopasowania delta Z do P_{ao}
SV_{MF}	Wartość SV wyznaczona za pomocą metodą Modelflow (otrzymana z aparatu Finapres)
SV_{PP}	Wartość objętości wyrzutowej serca oszacowana na podstawie PP
SV_{PP*ET}	Wartość objętości wyrzutowej serca oszacowana na podstawie iloczynu PP i ET
SV_{trap}	Wartość SV wyznaczona na bazie modelu propagacyjno-falowego, P_{wk} przybliżono za pomocą trapezu
SV_{USG}	Wartość SV otrzymana za pomocą pomiaru Dopplerowskiego
TPR	Całkowity opór obwodowy (total peripheral resistance)
TPR_{MF}	Całkowity opór obwodowy, dla modelu Windkessel, wyznaczona w metodzie Modelflow przez aparat Finapres Nova
U	Prędkość cieczy
v_n	Współczynnik zmiany SV dla n-tej minuty w stosunku do wartości spoczynkowej
V	Przebieg zmian objętości naczynia krwionośnego
V_n	Współczynnik wpływu zmiany V_n na zmianę MAP w n-tej minucie próby
VTI	Całka z prędkości przepływu krwi w okresie wyrzutowym

WC	Współczynnik chybień, procent wyników pomiarów dla danej metody pokazujący przeciwny kierunek zmian jak metoda referencyjną
WT	Współczynnik trafień, procent wyników pomiarów dla danej metody pokazujący identyczny kierunek zmian jak metoda referencyjną
Z_0	Wartość bazowa impedancji elektrycznej segmentu ciała
Z_{ex}	Opór propagacyjny, moduł impedancji charakterystycznej tętnicy
Z_{MF}	Impedancja Z, dla modelu Windkessel, wyznaczona w metodzie Modelflow przez aparat Finapres Nova
ρ	Opór elektryczny krwi
τ	Stała czasowa, dla spadku eksponencjalnego
δ	Gęstość cieczy

Wstęp

Autonomiczny układ nerwowy – funkcja, przyczyny i skutki zaburzenia jego czynności

Autonomiczny układ nerwowy (AUN) jest częścią układu nerwowego unerwiającego serce, mięśnie gładkie i gruczoły. Działanie AUN przebiega poza naszą świadomością i jest niezależne od naszej woli [Sylwanowicz i wsp. 1980].

Autonomiczny układ nerwowy dzieli się na układ współczulny i przywspółczulny. Układy te zazwyczaj działają przeciwstawnie: układ współczulny jest pobudzany w sytuacjach typu „walcz lub uciekaj” (fight or flight), układ przywspółczulny jest pobudzany w sytuacjach „odpoczywaj i traw” (rest and digest). Układ współczulny zużywa zasoby energetyczne organizmu – jego działanie ma charakter kataboliczny, odwrotnie układ przywspółczulny – jego działanie odbudowuje te zasoby, ma charakter anaboliczny [McCorry 2007]. Wzrostowi aktywności jednej gałęzi towarzyszyć może spadek aktywności drugiej gałęzi, ale nie jest to regułą. Nie należy sadzić, że gdy jeden z układów jest aktywny, drugi staje się nieaktywny.

Nieprawidłowa czynność AUN może wynikać z jego uszkodzenia np. w cukrzycy (neuropatia cukrzycowa) [Low i wsp. 2004], w wyniku działania toksyn (botulina), w chorobach neurodegeneracyjnych (choroba Parkinsona) [Turkka i wsp. 1987], może być też wynikiem jego nieprawidłowej regulacji.

Nieprawidłowa czynność AUN może być przyczyną [Mariańska i Koszewicz 2008]:

- silnego obniżenia się ciśnienia tętniczego po pionizacji (hipotonia ortostatyczna),
- zaburzeń rytmu serca,
- impotencji,
- zaburzenia czynności układu pokarmowego (zaparcia i biegunki),
- zaburzenia termoregulacji,
- nadciśnienia tętniczego.

Tsioufis i wsp. [2011] twierdzą, że zwiększona aktywność układu współczulnego jest związana z wszystkimi postaciami nadciśnienia opornego (typ nadciśnienia tętniczego nie poddającego się terapii).

Wpływ autonomicznego układu nerwowego na czynność układu krążenia

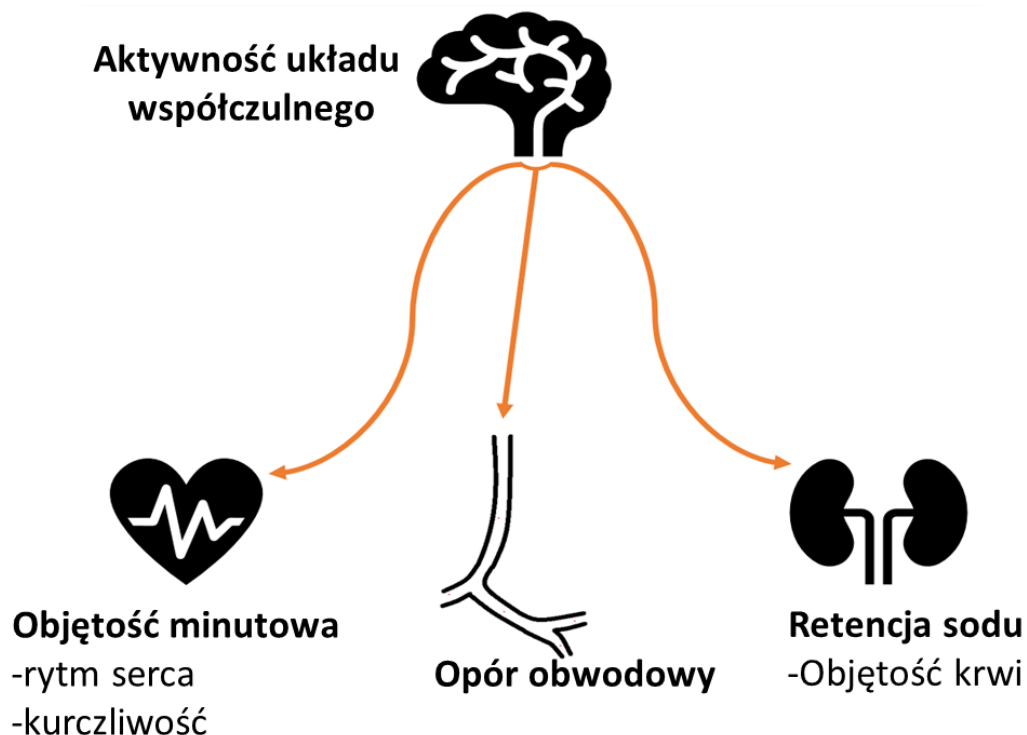
Regulacja ciśnienia tętniczego jest złożonym procesem fizjologicznym, składa się na nią kilka mechanizmów charakteryzujących się różnymi czasami reakcji; od sekund po dni. Za szybkie zmiany wartości ciśnienia w głównej mierze odpowiada AUN [Stewart 2012].

Wartość średniego ciśnienia tętniczego (MAP – *mean arterial pressure*) jest iloczynem pojemności minutowej (CO – *cardiac output*) i całkowitego oporu obwodowego (TPR – *total peripheral resistance*).

$$MAP = CO * TPR = SV * HR * TPR \quad (1)$$

Pojemność minutową można wyrazić jako iloczyn rytmu serca (HR - *heart rate*) i objętości wyrzutowej (SV – *stroke volume*) – objętości krwi wypływającej z lewej komory serca w czasie jego skurczu. Częstość skurczów serca może zwiększać się w stosunku do wartości spoczynkowej, u ludzi młodych, nawet czterokrotnie np. od 50 do 200 skurczów na minutę, choć zazwyczaj zakres zmiany jest mniejszy i malejący z wiekiem. Maksymalny zakres zmiany HR jest znacznie większy od zakresu zmian SV i TPR, jednak w przypadku wysiłku statycznego typu handgrip, faktyczne zakresy zmian tych trzech wielkości wydają się być podobne.

Wzrost aktywności układu współczulnego przyspiesza rytm serca, zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego, co może zwiększyć objętość wyrzutową i może zwiększać napięcie mięśni gładkich znajdujących się w ścianie naczyń krwionośnych, co zwiększa całkowity opór obwodowy (Rysunek 1)



Rysunek 1: Wpływ układu współczulnego na ciśnienia tętnicze. Zmiana aktywności układu współczulnego wpływa na rytm serca i jego kurczliwość, zmienia napięcie mięśni gładkich w ścianach naczyń krwionośnych a poprzez to całkowity opór naczyniowy. W długim okresie zmiana aktywności układu współczulnego wpływa na retencję sodu, co może zmienić objętość krwi i w konsekwencji, przez zmianę objętości wyrzutowej, wpłynąć na wysokość ciśnienia tętniczego.

Zmiany TPR są specyficznie związane ze zmianami aktywności układu współczulnego. Wynika to stąd, że na wartość TPR największy wpływ mają drobne naczynia tętnicze, unerwione tylko przez układ współczulny. Należy jednak pamiętać, że opór naczyniowy kształtowany jest również przez wiele innych czynników, dlatego zmiany oporu naczyniowego mogą, ale nie muszą, odzwierciedlać zmiany aktywności układu współczulnego.

Drugim czynnikiem wpływającym na wartość MAP jest częstość skurczów serca. Nawet w przypadku braku wzrost oporu naczyniowego spowodowanego uszkodzeniem układu współczulnego u osób chorych na cukrzycę, zaobserwowano mały wzrost ciśnienia tętniczego spowodowany zwiększeniem częstości skurczów serca w czasie trwania wysiłku statycznego typu handgrip [Ewing i Clark 1982]. Wpływ częstości skurczów serca na wysokość ciśnienia tętniczego może być ograniczony tym, że wzrost tej częstości może zmniejszać objętość wyrzutową na skutek skrócenia czasu napełniania lewej komory serca. Stwierdzono jednak, że znaczący wzrost ciśnienia tętniczego może być osiągnięty wyłącznie na skutek przyspieszenia rytmu serca, bez wzrostu TPR i SV [Nobrega i wsp. 1997] podczas wysiłku statycznego wykonywanego kończyną dolną.

Częstość ta zależy od aktywności obu części układu autonomicznego. Istniało przekonanie, że o wzroście częstości rytmu serca do około 100 skurczów na minutę decyduje układ przywspółczulny a udział układu współczulnego jest pomijalny i dopiero przy wzroście częstości powyżej tej wartości udział układu współczulnego zaczyna być istotny a nawet dominujący. Obecnie uważa się jednak, że obydwa układy wpływają na częstość rytmu serca w całym zakresie jego zmiany, choć udział układu przywspółczulnego maleje, a współczulnego rośnie wraz ze wzrostem częstości skurczów [White i Raven 2014].

Nieinwazyjne, pośrednie badanie czynności autonomicznego układu nerwowego przy pomocy testów czynnościowych

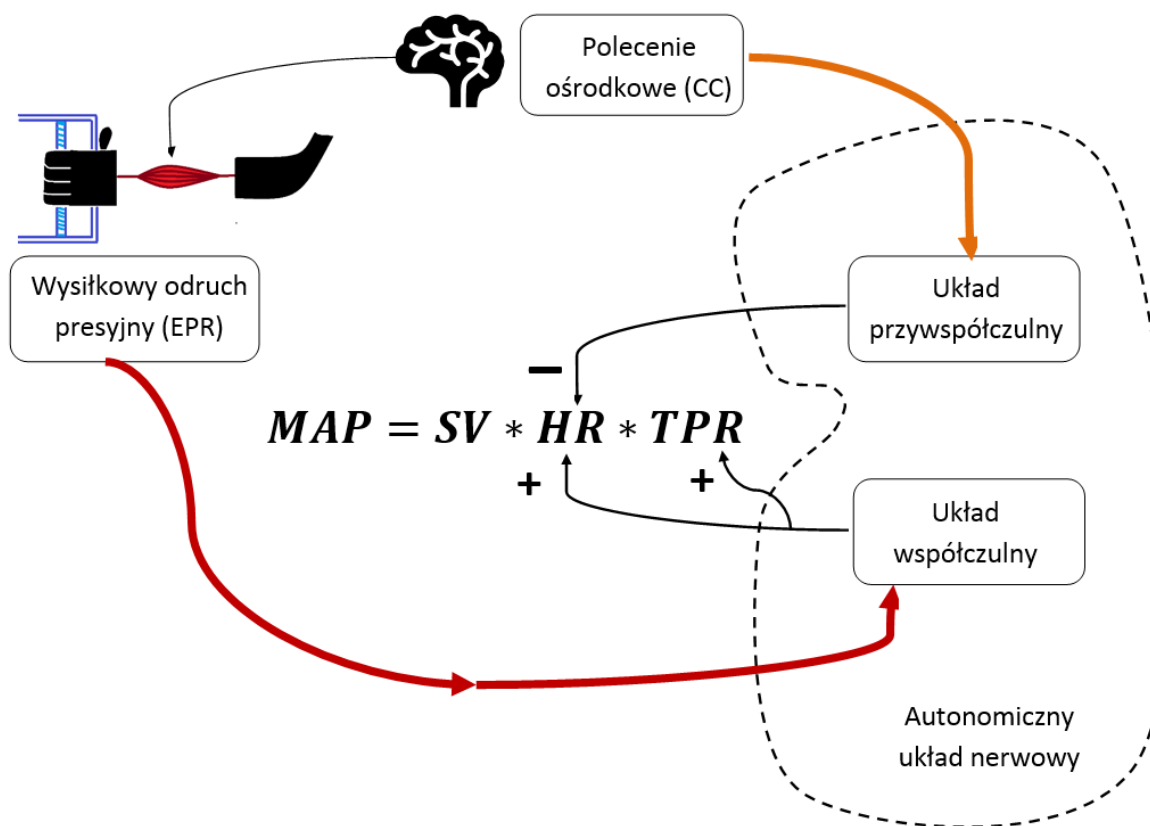
Czynność układu autonomicznego można badać nieinwazyjnie i pośrednio przy pomocy testów układu autonomicznego, w których mierzy się odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na standardowe bodźce. Często stosowany jest zestaw 4 testów układu autonomicznego, zaproponowany przez Ewinga [Ewing i wsp. 1985]:

- Próba ortostatyczna czynna - badany samodzielnie wstaje z leżanki, bierna z wykorzystaniem stołu pionizacyjnego – ocenie poddaje się zarówno zmiany ciśnienia tętniczego jak i zmiany rytmu serca, z tej racji mówi się o dwóch testach, jednym dotyczącym zmiany rytmu serca, drugim – zmiany ciśnienia tętniczego.

- Próba Valsalvy, pacjent utrzymuje ciśnienie powietrza w płucach na poziomie 40 mmHg przez 15 sekund – oceniane są zmiany rytmu serca.
- Test głębokiego oddychania – ocenie poddaje się zmiany rytmu serca wywołane wykonywaniem 6 głębokich oddechów na minutę.
- Wysilek statyczny typu handgrip, polegający na skurczu izometrycznym dłoni – oceniane są zmiany ciśnienia tętniczego.

Do oceny czynności AUN wykorzystywane są również testy, w których ocenia się zmiany ciśnienia tętniczego wywołane oziębieniem dłoni, uciskiem zatok szyjnych lub zmiany tego ciśnienia zachodzące po posiłku.

Odpowiedź układu krążenia i autonomicznego układu nerwowego na wysilek statyczny typu handgrip.



Rysunek 2: Schematyczne przedstawienie procesu regulacji ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku statycznego typu handgrip. W czasie tego wysiłku polecenie ośrodkowe (CC – central command) hamuje aktywność układu przywspółczulnego, co powoduje zwiększenie częstości skurczów serca i może spowodować wzrost ciśnienia tętniczego. Jeśli siła skurczu mięśni będzie wystarczająco duża, to ustanie przepływu krwi przez mięśnie i zaczną się w nich gromadzić metabolity wysiłkowe. Metabolity te pobudzą nerwy czuciowe znajdujące się w mięśniach a aktywność tych nerwów zwiększy aktywność układu współczulnego, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego na skutek wzrostu rytmu serca i wzrostu oporu obwodowego. Mechanizm ten nazywany jest wysiłkowym odruchem presyjnym (EPR – exercise pressure reflex).

Wysiłek statyczny typu handgrip jest wysiłkiem izometrycznym, w którym długość mięśnia pozostaje stała, za to rośnie jego napięcie. Statyczny charakter wysiłku sprawia, że ruch pacjenta nie zaburza rejestrowanych sygnałów fizjologicznych. W czasie trwania tego wysiłku przyspiesza rytm serca i rośnie ciśnienie krwi [Mitchell 1997].

W celu rozpoczęcia i utrzymywania zamierzonego skurczu mięśni szkieletowych kora ruchowa mózgu musi wygenerować polecenie ośrodkowe (CC – *central command*). Polecenie ośrodkowe pośrednio hamuje aktywność układu przywspółczulnego. CC oddziałuje na struktury mózgu regulujące aktywność układu przywspółczulnego. Prowadzi to do przyspieszenia rytmu serca, co z kolei może podwyższyć ciśnienie tętnicze. Z chwilą ustania skurczu mięśni szkieletowych, kończy się polecenie ośrodkowe i hamowanie układu przywspółczulnego. Rytm serca maleje, powraca do wartości spoczynkowej [Mark i wsp. 1985].

O ile układ przywspółczulny hamowany jest sygnałem z wyższych struktur nerwowych, o tyle układ współczulny pobudzany jest sygnałem generowanym w mięśniu. Źródłem sygnału są zakończenia nerwów czuciowych pobudzane przez metabolity wysiłkowe (np. kwas mlekowy), kumulujące się w mięśniu. Kumulacja ta jest możliwa na skutek zatrzymania odpływu krwi z mięśnia wykonującego silny skurcz statyczny. Wyżej opisany mechanizm, nazwany wysiłkowym odruchem presyjnym (EPR - *exercise pressor reflex*) pobudza układ współczulny, co może powodować wzrost ciśnienia tętniczego [Williamson i wsp. 2006].

Łączne działanie tych dwóch mechanizmów (CC i EPR) może prowadzić do charakterystycznego przebiegu odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip. Należy się spodziewać, że od początku trwania statycznego wysiłku izometrycznego typu handgrip, na skutek zahamowania aktywności układu przywspółczulnego, rytm serca przyspiesza, powodując wzrost ciśnienia tętniczego. Stopniowo, w miarę rosnącej akumulacji metabolitów wysiłkowych, zaczyna wzrastać aktywność układu współczulnego, co spowoduje dalszy wzrost rytmu serca oraz zwiększanie całkowitego oporu obwodowego, co jeszcze bardziej zwiększa ciśnienie tętnicze [Rowell i wsp. 1990]. Przyjmuje się, że mniej więcej w ciągu pierwszej minuty wysiłku statycznego typu handgrip, wzrost ciśnienia tętniczego wynika z działania polecenia ośrodkowego, w drugiej minucie wzrost ciśnienia nasila się na skutek działania EPR, a w przypadku dalszej kontynuacji tego wysiłku, udział układu współczulnego we wzroście ciśnienia tętniczego staje się dominujący [Smith i wsp. 2006].

W piśmiennictwo przyjęto, że wielkość wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na ten wysiłek jest miarą wzrostu aktywności układu współczulnego. Taka interpretacja opiera się na

założeniu, że wzrost ciśnienia tętniczego jest wynikiem zwiększenia się całkowitego oporu obwodowego (TPR) i że ten wzrost jest wynikiem wzrostu aktywności układu współczulnego. Istotnie, układ przywspółczulny nie wywiera wpływu na TPR, jednak ma wpływ na zmianę wartości ciśnienia tętniczego przez wpływ na częstość skurczów serca. Wynika stąd, że miarą wzrostu aktywności układu współczulnego powinien być wzrost TPR a nie wzrost ciśnienia tętniczego. Wartość TPR jest obliczana z równania $TPR = MAP / HR \times SV$, gdzie MAP to średnie ciśnienie tętnicze, co oznacza, że w celu określenia zmiany aktywności układu współczulnego konieczne jest zmierzenie SV.

Indywidualnie zróżnicowany mechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na wysiłek statyczny typu handgrip

Rzeczywisty, indywidualny mechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na wysiłek statyczny typu handgrip może daleko odbiegać od wyżej przedstawionego obrazu. Watanabe i wsp. [2013] wykazali, że choć u wszystkich badanych w czasie wysiłku statycznego typu handgrip nastąpił wzrost średniego ciśnienia tętniczego, to przyczyna tego wzrostu była kwestią indywidualną: u części badanych za wzrost ciśnienia odpowiadał wzrost pojemności minutowej, u części wzrost całkowitego oporu obwodowego, a u jeszcze innych kombinacje spadku i wzrostu obu tych wielkości.

Wydaje się, zatem, że układ sercowo-naczyniowy może wykorzystać różne strategie prowadzące do wzrostu ciśnienia podczas wysiłku statycznego [Iellamo i wsp. 1994]. Przykładem zmiany mechanizmu powodującego wzrost ciśnienia tętniczego podczas wysiłku typu handgrip jest wpływ podania propranololu u zdrowych mężczyzn [Martin i wsp. 1974]. Propranolol jest substancją, która blokuje wpływ układu współczulnego na rytm serca. Przed blokadą wzrost ciśnienia tętniczego był spowodowany wzrostem pojemności minutowej, po blokadzie podobny wzrost ciśnienia spowodowany był wzrostem całkowitego oporu obwodowego.

Indywidualnie zróżnicowana odpowiedź autonomicznego układu nerwowego na wysiłek statyczny typu handgrip

Wnioskowanie o typie reakcji autonomicznego układu nerwowego może polegać na określeniu udziału obu części układu autonomicznego w kształtowaniu odpowiedzi na zadany bodziec. Udział obu gałęzi układu autonomicznego w reakcji można ocenić, obliczając, jaki procent wzrostu ciśnienia tętniczego jest wynikiem zmiany aktywności układu przywspółczulnego a jaki procent tego wzrostu jest wynikiem zmiany aktywności układu współczulnego.

Dane przedstawione w piśmiennictwie, jak i wyniki uzyskane w doświadczeniach grupy badawczej, do której należą, wskazują na to, że udział układu współczulnego i przywspółczulnego w kształtowaniu reakcji na bodziec jest indywidualną cechą każdego badanego. Jest też możliwe, że charakter odpowiedzi zmienia się w czasie. Zatem, nie należy zakładać a priori określonego wzorca odpowiedzi AUN na wysiłek statyczny typu handgrip, lecz należy określić, jakie mechanizmy były zaangażowane we wzrost ciśnienia tętniczego u danej osoby.

Ocena reakcji układu współczulnego na wysiłek statyczny typu handgrip na podstawie względnych zmian całkowitego oporu obwodowego

Rytm serca jest zależny od układu przywspółczulnego i współczulnego, natomiast całkowity opór obwodowy w czasie wysiłków statycznych jest zależny w znaczącym stopniu od układu współczulnego. Oznacza to, że określając typ i wielkość reakcji układu autonomicznego na wysiłek statyczny typu handgrip, powinniśmy w pierwszej kolejności ocenić wpływ zmiany TPR na ciśnienie tętnicze, co pozwoliłoby ocenić rolę układu współczulnego w odpowiedzi układu krążenia na ten wysiłek. Należy jednak pamiętać, że faktyczny wpływ układu współczulnego może być większy, gdyż jakaś część wzrostu rytmu serca może być związana również z działaniem układu współczulnego.

Z racji tego, że celem testu jest ocena wzrost aktywności układu współczulnego, można się posłużyć względną zmianą TPR, będącą stosunkiem wartości TPR w i-tym momencie i wartości wyjściowej TPR. Tę względną zmianę TPR można obliczyć na podstawie względnych zmian ciśnienia tętniczego, częstości skurczów serca i objętości wyrzutowej w następujący sposób.

Wartość średniego ciśnienia tętniczego (MAP) jest iloczynem pojemności minutowej (CO) i całkowitego oporu obwodowego (TPR), analogicznie do prawa Ohma dla obwodów elektrycznych:

$$MAP = CO * TPR \quad (2)$$

Pojemność minutowa, ilość krwi pompowanej przez serce w czasie jednej minuty, definiowana jest jako iloczyn objętości wyrzutowej, ilość krwi wyrzucana z lewej komory w czasie skurczu (SV) i rytmu serca (HR) w związku z czym powyższe równanie, może zostać zapisane jako:

$$MAP = SV * HR * TPR \quad (3)$$

Zmiana poszczególnych komponentów dla n-tej minuty w stosunku do wartości bazowej (b), może być obliczona następująco:

$$p_n = \frac{MAP_n}{MAP_b} \quad (4)$$

$$h_n = \frac{HR_n}{HR_b} \quad (5)$$

$$v_n = \frac{SV_n}{SV_b} \quad (6)$$

$$r_n = \frac{TPR_n}{TPR_b} \quad (7)$$

Równanie 3 może zostać przekształcone do postaci uwypuklającej zmiany wartości w stosunku do wartości bazowych:

$$p_n * MAP_b = h_n * SV_b * v_n * HR_b * r_n * TPR_b \quad (8)$$

Dzieląc obie strony równania przez MAP_b otrzymujemy poniższe równanie, z którego wynika, że dla każdej minuty n badania spełniona jest zależność:

$$p_n = h_n * v_n * r_n \quad (9)$$

Stąd r_n , względna zmiana TPR jest równa:

$$r_n = \frac{p_n}{v_n * h_n} \quad (10)$$

Wielkości p , h , v i r nazwano współczynnikami zmiany odpowiednio MAP, HR, SV i TPR. Porównując p z pozostałymi współczynnikami zmiany, można stwierdzić, czy zmiana rytmu serca, objętości wyrzutowej i całkowitego oporu obwodowego przyczyniała się zmiany MAP, czy też tej zmianie przeciwdziałała. Jeśli dochodzi do wzrostu MAP to $p > 1$ i któryś ze wskaźników zmiany jest większe od jedności, oznacza to, że zmiana reprezentowanej przez ten wskaźnik wielkości przyczyniły się do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego. Wartość wskaźnika zmiany równa jeden oznacza brak zmiany, a zatem i brak wpływu. Wartość mniejsza od 1 oznacza przeciwstawianie się wzrostowi.

Obliczanie udziału zmiany rytmu serca, objętości wyrzutowej i całkowitego oporu obwodowego w zmianie średniego ciśnienia tętniczego

Wygodnym opisem ilościowym wpływu zmiany HR, SV i TPR na zmianę MAP są współczynniki wpływu, zdefiniowane jako procentowe udziały zmiany tych wielkości w zmianie MAP. Obliczane są one w sposób niżej opisany. Współczynnik wpływu (H_n) zmiany

rytmu serca (h_n) na zmianę ciśnienia (p_n) w n-tej minucie doświadczenia jest zdefiniowany, jako:

$$h_n = p_n^{H_n} \quad (11)$$

Zatem H_n może być obliczony następująco:

$$H_n = \frac{\ln(h_n)}{\ln(p_n)} \quad (12)$$

Analogicznie współczynnik wpływu objętości wyrzutowej (V_n) i całkowitego oporu obwodowego (R_n) na zmianę ciśnienia krwi, mogą być obliczone następująco:

$$V_n = \frac{\ln(v_n)}{\ln(p_n)} \quad (13)$$

$$R_n = \frac{\ln(r_n)}{\ln(p_n)} \quad (14)$$

Równania 2.10, 2.11 i 2.12 wymagają, by współczynnik zmiany $p_n \neq 1$.

Wartość H_n mniejsza od zera ($H_n < 0$) oznacza negatywny wpływ zmiany częstości rytmu serca na wzrost średniego ciśnienia tętniczego; $H_n = 0$ oznacza, że rytm serca nie ma wpływu na zmiany wartość średniego ciśnienia tętniczego. Wartości H_n z przedziału od 0 do 1 ($0 < H_n < 1$) oznaczają, że zmiana HR ma częściowy udział w wzroście ciśnienia; $H_n = 1$ oznacza, że zmiana rytmu serca mogłaby być całkowicie odpowiedzialna za wzrost ciśnienia; wartość współczynnika większa od 1 ($H_n > 1$) oznacza, że rytm serca kompensuje negatywny wpływ zmiany innej wielkości na zmianę MAP. Analogiczna sytuacja ma miejsca dla współczynników V_n i R_n .

Należy podkreślić, że, z definicji, suma wskaźników wpływu jest zawsze równa 1:

$$1 = H_n + V_n + R_n$$

Dla przykładu założmy, że ciśnienie w czasie próby wzrosło o 68% ($p=1,68$) oraz że $h=1,4$; $v=1$ i $r=1,2$. Korzystając z równań 2.10, 2.11 i 2.12 można wyliczyć, że $H=0,65$; $V = 0$ i $R = 0,35$. Oznacza to, że za zmianę wartości ciśnienia (p) w 65% odpowiada zmiana rytmu serca a w 35% zmiana oporu obwodowego a objętość wyrzutowa nie ma wpływu na zmianę wartości średniego ciśnienia tętniczego. Mnożąc 68% przez H, V i R dostajemy, że 44,2% wzrostu MAP zostało spowodowane przez zmianę rytmu serca a 23,8 % przez zmianę TPR. W przypadku tej całkowicie hipotetycznej reakcji układu krążenia możemy powiedzieć, że dominujący wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego ma przyspieszenie rytmu serca, co sugeruje, że to hamowanie układu przywspółczulnego jest główną przyczyną wzrostu MAP, jednak również pobudzenie układu współczulnego miało swój udział we wzroście ciśnienia, choć udział ten był mniejszy niż udział układu przywspółczulnego.

Wiarygodność pośredniej oceny czynności autonomicznego układu nerwowego na podstawie odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip

W tej pracy skupiono się na wiarygodności pośredniej oceny czynności AUN na podstawie odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip.

Nieinwazyjny pomiar HR i ciśnienia tętniczego nie nastręcza problemu. Wartość HR może być wyznaczona z zapisu EKG. Ciśnienie może zostać zmierzone metodą osłuchową lub w sposób ciągły metodą kompensacyjną Penaza [1973]. Ciśnienie w mankiecie otaczającym segment palca zmieniane jest w taki sposób, aby objętość krwi w tętnicach palca była stała. Przyjmuje się, że ciśnienie tętnicze równe jest ciśnieniu w mankiecie otaczającym palec. Wykazano, że metoda ta, pozwala w sposób nieinwazyjny uzyskiwać wartości ciśnienia tętniczego niewiele odbiegające od wartości otrzymanych przy pomocy czujnika umieszczonego w świetle tętnicy [Parati i wsp. 1989].

Jak to zostało wyjaśnione wyżej, w celu określenia zmiany aktywności układu współczulnego, należy określić zmianę TPR, co można osiągnąć mierząc zmianę SV. Nieinwazyjny, wiarygodny pomiar SV może wymagać zastosowania dość złożonych metod i nie jest tak powszechny w praktyce klinicznej. Błędny pomiar SV prowadzić może do błędnej oceny zmiany aktywności układu współczulnego.

Do zmierzenia SV mogą być wykorzystywane trzy, niżej opisane, metody.

Pomiar objętości wyrzutowej przy pomocy obrazowania dopplerowskiego

Ultrasonografia do obrazowania tkanek wykorzystuje zjawisko odbicia fali dźwiękowej na granicy dwóch ośrodków [Kasprzak 2007]. Wykorzystuje się fale o częstotliwości rzędu kilku MHz. W przypadku, gdy fala ultradźwiękowa odbije się od krwi płynącej z pewną prędkością, zachodzi efekt Dopplera: częstotliwość fali odbitej od poruszających się krwinek będzie się nieco różnić od częstotliwości fali padającej [Clements i de Bruijn, 1988]. Różnica między tymi częstotliwościami pozwala ocenić kierunek i prędkość krwinek.

Prędkość przepływu krwi może zostać wykorzystana do wyznaczenia wartości objętości wyrzutowej serca. Objętość ta równa jest iloczynowi całki z prędkości krwi w czasie cyklu pracy serca przemożonej przez pole drogi odpływu krwi z serca. Pole drogi odpływu jest obliczane na podstawie obrazowania ultrasonograficznego, zazwyczaj przed rozpoczęciem pomiaru dopplerowskiego. Tę metodę pomiaru SV przyjęto za referencyjną.

Metoda pomiaru objętości wyrzutowej wykorzystująca zmiany impedancji elektrycznej klatki piersiowej

Przewodność tkanki jest sumą przewodności równolegle połączonych przewodności poszczególnych jej składowych. Reokardiografia impedancyjna mierzy impedancję elektryczną klatki piersiowej. Zmiany impedancji elektrycznej klatki piersiowej są powiązane ze zmianami jej objętości, zmiany objętości związane z oddychaniem stanowią największy zmieniający się cyklicznie komponent sygnału. Na jego tle występuje znacznie mniejszy i o większej częstotliwości sygnał reokardiograficzny, który zawiera informację o zmianach objętości krwi w klatce piersiowej. Zmiana objętości krwi, będąca wynikiem napływu lub odpływu krwi z tego segmentu ciała, zmienia ścieżkę przepływu prądu przez krew, powodując zmianę impedancji elektrycznej klatki piersiowej [Nyboer i wsp. 1950].

Reokardiografia impedancyjna może być stosowana do wyznaczania poszczególnych faz cyklu pracy serca [Atzler i Lehmann 1932] oraz do wyznaczenia wartości SV dla każdego cyklu pracy serca. Reokardiografia impedancyjna jest tanią i łatwą w użyciu nieinwazyjną techniką oceny zmian objętości wyrzutowej serca. Znalazła ona zastosowanie w komercyjnie dostępnych urządzeniach m.in. monitorze Task Force firmy CNSystems Medizintechnik GmbH (Graz, Austria).

W założeniu sygnał reograficzny odnosi się do zmiany objętości krwi w wybranym segmencie układu tętniczego, jednak istnieją wątpliwości, co do rzeczywistego źródła tego sygnału. Gdyby nawet sygnał reokardiograficzny zależał wyłącznie od objętości krwi w określonym segmencie układu tętniczego, pozostaje problem oszacowania różnicy pomiędzy objętością wyrzutową a maksymalnym wzrostem objętości krwi w tym układzie. Różnica ta jest spowodowana ciągłym odpływem krwi z układu tętniczego, trwającym również w czasie wyrzutu krwi z serca do tego układu. Stosowany powszechnie wzór Kubicka ma charakter empiryczny, gdyż zakłada, że SV jest proporcjonalne do iloczynu maksymalnej wartości pierwszej pochodnej impedancji i okresu wyrzutowego. Korelacja między wartościami SV (a ściślej wartościami pojemności minutowej) wyznaczonymi za pomocą reokardiografii i wartościami SV uzyskanymi metodą termodylucji wynosi $r \approx 0,8$ [Fuller 1992, Denniston i wsp. 1976].

Szczegółowy opis reokardiografii impedancyjnej znajduje się w załączniku 1.

Metoda Modelflow

W tej metodzie objętość wyrzutowa jest wyliczana dla każdego cyklu pracy serca na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego mierzonego w palcu w sposób nieinwazyjny w sposób opisany przez Penaza [1973]. Przebieg ten jest podstawą wyznaczenia objętości wyrzutowej w metodzie Modelflow (Finapres Medical System, Holandia) przy użyciu matematycznego modelu układu tętniczego - trzelementowego modelu Windkessel.

Pierwszym krokiem algorytmu zastosowanego w metodzie Modelflow jest przekształcenie przebiegu ciśnienia tętniczego w palcu na jego przebieg w aorcie, drugim obliczenie objętości wyrzutowej na podstawie zrekonstruowanej zmiany ciśnienia krwi w aorcie. Ten drugi krok wymaga przekształcenia zmiany ciśnienia tętniczego w zmianę objętości krwi w centralnej części układu tętniczego. Zarówno funkcja przekształcająca ciśnienie tętnicze w palcu na ciśnienie w aorcie jak i funkcja przekształcająca zmiany ciśnienia w zmiany objętości są przyjęte a priori. Dokładny algorytm wyznaczenia wartości przepływu na podstawie ciśnienia krwi jest tajemnicą handlową firmy. Szersze omówienie tych zagadnień znajduje się w Załączniku 2.

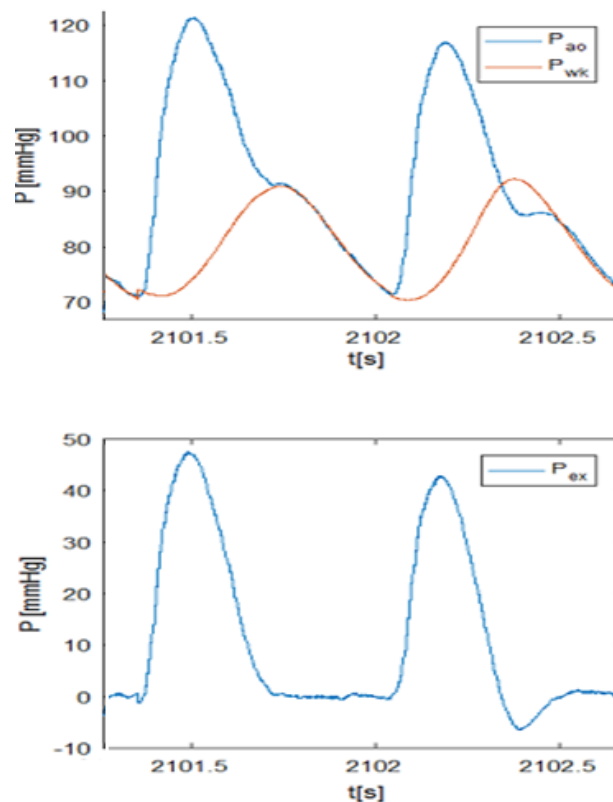
Dyson i wsp. [2010] wykazali, że zastosowanie metody Modelflow prowadzi do uzyskania nieprawidłowych wartości SV w czasie niektórych testów układu autonomicznego. Autorzy obliczali wartość SV metodą Modelflow (SV_{MF}) oraz przy pomocy techniki dopplerowskiej (SV_{USG}). Wartości SV_{MF} były mniejsze od wartości SV_{USG} dla statycznego wysiłku typu handgrip (SV_{MF} : 78.8 ± 12.0 ml vs. SV_{USG} : 106.1 ± 28.5 ml, $P < 0.01$). Tak znaczna różnica miała dwie przyczyny. Po pierwsze, SV mierzone metodą Modelflow miało średnio mniejszą wartość wyjściową niż mierzone przy pomocy obrazowania dopplerowskiego. Po drugie, w czasie wysiłku SV malało nieznacznie, gdy było mierzone metodą Modelflow, rosło, gdy było mierzone metodą obrazowania dopplerowskiego. Co ciekawe, w przypadku pionizacji biernej, pomiar SV metodą Modelflow dawał średnio większe wartości niż pomiar przy pomocy obrazowania dopplerowskiego (SV_{MF} : 59.3 ml \pm 13.6 vs. SV_{USG} : 45.2 ± 11.3 ml, $P < 0.01$). Oprócz różnicy pomiędzy średnimi dla całej grupy badanych, stwierdzono także znaczne różnice pomiędzy SV_{MF} a SV_{USG} u tego samego badanego, dochodzące do ± 60 %.

Szczegółowy opis metody Modelflow i metody pomiaru ciśnienia krwi z wykorzystaniem metody Penaza znajduje się w załączniku 2.

Inne metody pomiaru objętości wyrzutowej na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego mierzonego nieinwazyjnie w sposób ciągły

Jest prawdopodobne, że przyjęcie realistycznego i równocześnie możliwie prostego modelu matematycznego układu tętniczego, pozwalającego na określenie wartości jego parametrów, pozwoliłoby na bardziej poprawne obliczenie SV. Takim modelem wydaje się być model objętościowo- propagacyjny (reservoir-wave model). Wyjaśnia on fundamentalny fakt, jakim jest odmienny przebieg ciśnienia tętniczego i przepływu osiowego w aorcie.

Przepływ osiowy to ruch krwi od serca wzdłuż osi tętnicy. W naczyniach tętniczych, których ściany są elastyczne, rozpoczęcie ruchu osiowego jest tym późniejsze, im dalej od serca znajduje się obserwowane przez nas miejsce, przy czym prędkość liniowa krwi jest znacznie mniejsza od prędkości propagacji przepływu osiowego. Prędkość propagacji, nazywana prędkością fali tętna (PWV – pulse wave velocity), to w aorcie 4 m/s, w tętnicach obwodowych 7-12 m/s i wartości te zwiększają się z wiekiem (Trautwein, Gauer i Koepchen 1972). Maksymalna prędkość osiowa w aorcie to 0,6 m/s. Propagacja przepływu osiowego związana jest z ciśnieniem propagacyjnym P_{ex} .



Rysunek 3: Część górna: przebieg ciśnienia aortalnego P_{ao} i ciśnienia objętościowego P_{wk} . P_{wk} zostało odtworzone na podstawie sygnału zmiany impedancji klatki piersiowej, dopasowanego do ciśnienia aortalnego w okresie powyrzutowym. U dołu: ciśnienie P_{ex} wyznaczone jako różnica pomiędzy P_{ao} i P_{wk} . Opracowanie własne.

Zgodnie z tym modelem, ciśnienie aortalne (P_{ao}) jest sumą ciśnienia objętościowego (P_{wk}) i ciśnienia propagacyjnego (P_{ex}) [Lighthill 1978]:

$$P_{ao} = P_{wk} + P_{ex} \quad (15)$$

Ciśnienie P_{wk} jest proporcjonalne do zmian objętości naczynia a ciśnienie P_{ex} do prędkości przepływu osiowego krwi. Model objętościowo - propagacyjny łączy model Windkessel ze zjawiskiem propagacji przepływu osiowego. Model propagacyjno-objętościowy został zweryfikowany na zwierzęcym układzie tętniczym [Wang i wsp. 2004].

W modelu tym, do opisu ciśnienia P_{wk} przyjmuje się, że układ tętniczy jest układem idealnie całkującym. Zmiany ciśnienia objętościowego dP_{wk} odpowiadają zmianom objętości tętnic $\Delta V(t)$. Prędkość zmiany objętości krwi w naczyniu, podzielonej przez wartość podatności naczynia (C) odpowiadają pochodnej ciśnienia objętościowego [Otto 1899, Sagawa i wsp. 1990]:

$$\frac{dP_{wk}}{dt} = \frac{1}{C} \frac{\Delta V}{dt} \quad (16)$$

Zjawisko to jest analogiczne do nadmuchiwania gumowego balonika: włączane powietrze powoduje zwiększenie ciśnienia w baloniku, w zależności od użytej gumy pompowanie balonika może być łatwiejsze lub trudniejsze, te same zmiany objętości powietrza wywołają inne zmiany ciśnienia w baloniku.

Prędkość zmiany objętości $\Delta V(t)$ jest różnicą pomiędzy dopływem cieczy do układu (Q_{in}) i odpływem z tego układu (Q_{out}):

$$\frac{dV(t)}{dt} = Q(t)_{in} - Q(t)_{out} \quad (17)$$

W modelu objętościowo - propagacyjnym do wyliczenia wartości wypływu krwi z układu tętniczego przyjęto, że wartość wypływu równa jest różnicy pomiędzy ciśnieniem aortalnym a ciśnieniem P_{∞} podzielonym przez wartość oporu R [Tyberg i wsp. 2009]:

$$Q_{out} = \frac{P_{ao} - P_{\infty}}{R} \quad (18)$$

P_{∞} jest wartością ciśnienia, do jakiego asymptotycznie spada ciśnienie w aorcie w okresie powyrzutowym. Może być ono utożsamiane z ciśnieniem krytycznym, czyli ciśnieniem, przy jakim dana tętnica ulega zapadnięciu lub, co wydaje się bardziej zasadne, z ciśnieniem panującym w układzie żylnym [Shrier i wsp. 1993].

Podstawiając wzory 17 i 18 do równania 16, równanie na ciśnienie objętościowe przyjmuje postać równania różniczkowego zwyczajnego:

$$\frac{dP_{wk}}{dt} = \frac{Q_{in}}{C} - \frac{P_{ao} - P_{\infty}}{RC} \quad (19)$$

Równanie to posiada rozwiązanie analityczne w postaci:

$$P_{wk}(t - t_0) = P_{\infty} + (P(t_0) - P_{\infty})e^{-\frac{(t-t_0)}{RC}} + e^{-\frac{(t-t_0)}{RC}} \int_{t_0}^t \frac{Q_{in}(t')}{C} e^{\frac{t'}{RC}} dt' \quad (20)$$

gdzie t_0 to czas rozpoczęcia okresu wyrzutowego.

Ciśnienie objętościowe, w tej postaci modelu objętościowo – propagacyjnego jest jednakowe w całym układzie (jest funkcją czasu, ale już nie odległości od serca). W okresie powyrzutowym, gdy $Q_{in}(t) = 0$, równanie 19 staje się podobne do równania opisującego spadek ciśnienia w modelu Windkessel.

Drugim, po zmianie objętości, zjawiskiem generującym zmianę ciśnienia krwi, jest propagacja przepływu osiowego. W czasie skurczu serca krew wyrzucana jest z lewej komory do aorty, towarzyszy temu powstanie fali ciśnienia. Fala ta rozchodzi się w układzie tętniczym, zmieniając swój kształt i amplitudę. Co interesujące, amplituda ciśnienia krwi (ciśnienie pulsu) rośnie wraz z oddalaniem się od serca [Kubalski i Manitius 2008].

Zależność pomiędzy zmianą ciśnienia propagacyjnego (ΔP_{ex}) a zmianą prędkości cieczy (ΔU) została wyznaczona przez Żukowskiego w roku 1889 i Allievi'ego w roku 1903 [Żukowski 1889, Allievi 1903]. Przyrost ciśnienia wylicza się z wzoru Żukowskiego - Allievi'ego:

$$\Delta P_{ex} = \delta * PWV * \Delta U \quad (21)$$

Gdzie: δ oznacza gęstość cieczy a PWV prędkość propagacji przepływu osiowego. Równanie 21 może być również wyrażone jako zależność zmian ciśnienie od zmian przepływu osiowego (Q):

$$\Delta P_{ex} = \frac{\delta * PWV}{A} * \Delta Q \quad (22)$$

A – pole przekroju tętnicy. Równanie 22 opisuje zależność pomiędzy ciśnieniem propagacyjnym (P_{ex}) a przepływem osiowym w modelu objętościowo propagacyjnym. Wartość $\frac{\rho * PWV}{A}$ ma miano odpowiadające oporowi hydraulicznemu i jest równa, co do wielkości modułowi impedancji charakterystycznej tętnicy. W tej pracy wielkość ta nazywana będzie oporem propagacyjnym (Z_{ex}).

Model propagacyjno-objętościowy został zweryfikowany w zwierzęcym układzie krążenia przez Wanga i wsp. [2003]. W pracy wykazano, że występuje liniowa zależność pomiędzy ciśnieniem P_{ex} i przepływem osiowym krwi zgodnie z równaniem 22. Autorzy

przeprowadzili inwazyjne pomiary objętości aorty oraz przepływu i ciśnienia krwi w aorcie psa. Ciśnienie P_{wk} zostało wyliczone na podstawie równania 19 i zmierzonego przepływu krwi. Parametry równania (C , R , P_{∞}) wyznaczono poprzez dopasowanie wyliczonego ciśnienia (na podstawie modelu) z ciśnieniem zmierzonym w okresie późno-rozkurczowym (ostatnie 2/3 okresu).

Omawiany model może być zastosowany do opisu zjawisk zachodzących w układzie krążenia u ludzi. Schultz i wsp. [2013] wykorzystali model objętościowo - propagacyjny do interpretacji wyników uzyskanych w czasie inwazyjnych badań u osób, wykonujących na cykloergometrze, w pozycji leżącej, wysiłek o umiarkowanej intensywności. Mierząc ciśnienie i prędkość przepływu krwi w aorcie, autorzy wykazali, że w czasie wysiłku rośnie jedynie amplituda ciśnienia propagacyjnego, zmiany ciśnienia objętościowego pozostały takie jak w spoczynku. Udział składowej ciśnienia objętościowego w ciśnieniu aortalnym malał z 68 % w spoczynku do 49 % w czasie wysiłku.

Davies i wsp. [2014] wykazali, że scałkowany po czasie przebieg ciśnienia propagacyjnego, może być wykorzystany do prognozowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.[Parker i wsp. 2012].

Model objętościowo - propagacyjny pozwala na wyjaśnienie różnicy w mechanizmach powodujących izolowane nadciśnienie skurczowe i nadciśnienie skurczowo - rozkurczowe [Tyberg i wsp. 2014]. Izolowane nadciśnienie skurczowe, w którym ciśnienie skurczowe przekracza 140 mmHg a ciśnienie rozkurczowe pozostaje w normie może być wynikiem zwiększenia oporu propagacyjnego, czego skutkiem jest zwiększone ciśnienie propagacyjne. Zwiększenie tego ciśnienia powoduje wzrost ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutu krwi z lewej komory, ale nie wpływa na wysokość ciśnienia tętniczego w okresie rozkurczowym, co przejawia się właśnie jako izolowane ciśnienie skurczowe. Nadciśnienie skurczowo-rozkurczowe może być efektem zwiększonego oporu obwodowego, które prowadzi do wydłużenie stałej czasowej τ równej RC . Efektem wolniejszego tempa rozładowania aorty jest akumulacja krwi prowadząca do zwiększenia średniego ciśnienia tętniczego, a więc zarówno ciśnienia skurczowego, jaki i rozkurczowego.

Kluczowym stwierdzeniem wynikającym z przyjęcia modelu objętościowo – propagacyjnego jest to, że prędkość liniowa krwi, lub alternatywnie przepływ osiowy, jest proporcjonalny do ciśnienia propagacyjnego. W takim przypadku ciśnienie pulsu, które jest maksymalną wartością ciśnienia propagacyjnego, odzwierciedla maksymalną prędkość liniową krwi, co z kolei może dobrze korelować z wielkością objętości wyrzutowej. Teoretycznie lepszą miarą SV winna być scałkowana po czasie prędkość liniowa krwi, co odpowiada polu pod

krzywą ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutowym, ograniczone od dołu linią prostą na poziomie ciśnienia rozkurczowego, lub jeszcze dokładniej, to pole ograniczone od dołu krzywą ciśnienia objętościowego. Te rozważania stały się podstawą do użycia czterech metod oceny zmiany SV na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutowym. Zostały one dokładnie przedstawione w Metodzie.

Cel Pracy

1. Określenie wpływu zmiany rytmu serca, zmiany objętości wyrzutowej i zmiany całkowitego oporu obwodowego na zmianę średniego ciśnienia tętniczego w czasie wykonywania wysiłku statycznego typu handgrip na podstawie pomiarów wykonanych metodą referencyjną.
2. Określenie możliwości badania zmiany aktywności układu współczulnego na podstawie analizy odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip.
3. Porównanie wyników uzyskanych wybranymi metodami pomiarowymi z wynikami uzyskanymi metodą referencyjną.
4. Określenie przydatności wybranych metod do badania reakcji układu współczulnego na wysiłek statyczny typu handgrip.

Metoda

Protokół doświadczenia

W badaniu wzięło udział 15 zdrowych osób (6 kobiet i 9 mężczyzn). Charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Charakterystyka badanych; średnia \pm odchylenie standardowe.

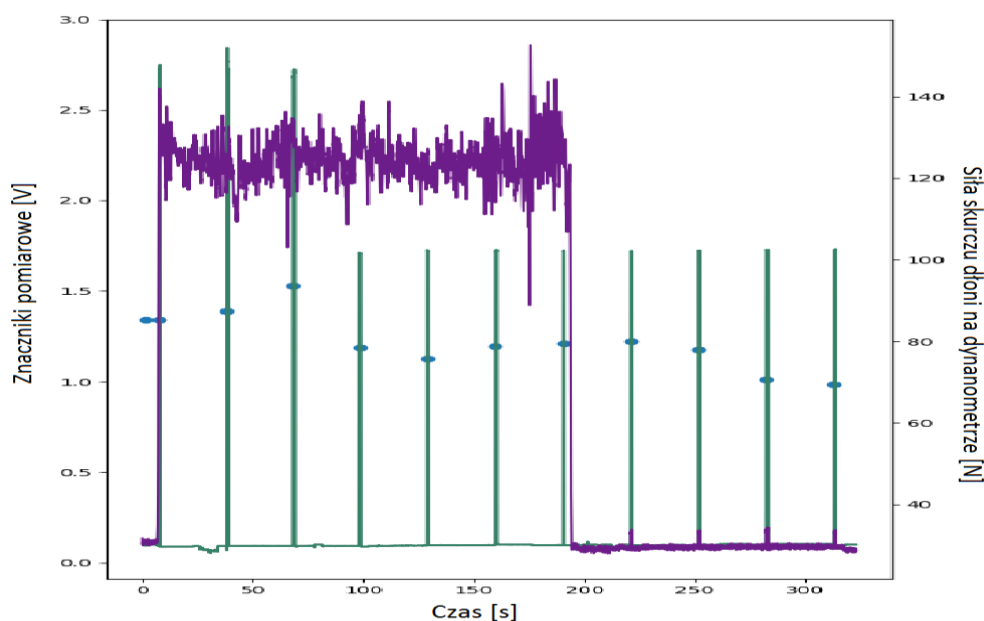
Wiek [lata]	23,5 \pm 2,6
Masa ciała [kg]	72,3 \pm 12,7
Wzrost [cm]	176 \pm 5,5

Badany pozostawał w spoczynku w pozycji leżącej przez 5 minut. Następnie badany wykonywał trzyminutowy wysiłek statyczny typu handgrip, polegający na zaciskaniu dłoni na uchwycie dynamometru. Badani byli proszeni o utrzymywanie siły skurczu na poziomie 30% maksymalnej siły skurczu dłoni (MVC – maximal voluntary contraction). Wartość MVC była określana była przed badaniem. W celu utrzymania zadanej wielkości siły skurczu, badany otrzymywał informację wizualną o jej aktualnym poziomie. Po zakończeniu wysiłku badany pozostawał w pozycji leżącej przez kolejne 3 minuty.

Podczas badania rejestrowano w sposób ciągły następujące sygnały:

- sygnał elektrokardiograficzny,
- przebieg ciśnienia tętniczego w palcu,
- sygnały reokardiograficzny (ZO, ΔZ , dZ/dt) z dwóch segmentów ciała,
- siłę skurczu dłoni.

W czasie badania wykonywano punktowe pomiary prędkości przepływu krwi w drodze odpływu lewej komory serca. Pomiary wykonywano za pomocą obrazowania dopplerowskiego techniką pulsacyjną w projekcji koniuszkowej. Wykonano pomiary w spoczynku tuż przed rozpoczęciem wysiłku statycznego typu handgrip w chwili rozpoczęcia tego wysiłku, co 30 sekund w czasie jego trwania, na zakończenie wysiłku i przez dwie minuty, co 30 sekund, po jego zakończeniu. Rozpoczęcie obrazowania dopplerowskiego było sygnalizowane znacznikiem w formie impulsu prostokątnego, który rejestrowany był za pomocą przetwornika analogowo-cyfrowego. Znaczniki te pozwalały na synchronizacji pomiarów dopplerowskich z rejestrowanymi w sposób ciągły sygnałami biologicznymi. Przykładowy przebieg siły skurczu z nałożonymi nań znacznikami przedstawiono na rysunku 4.



Rysunek 4: Przebieg siły skurczu w czasie wysiłku statycznego typu handgripu z nałożonymi nań znacznikami. Kolorem fioletowym zaznaczono zapis siły skurczu w niutonach mierzonej dynamometrem (prawa oś wykresu), kolorem zielonym – znacznika sygnalizujący wykonanie pomiaru dopplerowskiego. Znaczniki zostały wykorzystane do synchronizacji dopplerowskiego pomiaru SV z zapisem zdarzeń w innych sygnałach biologicznych.

Aparatura wykorzystana w czasie doświadczeń

Podczas doświadczenia do pomiaru sygnału EKG (I odprowadzenie Einthovena) oraz przebiegu ciśnienia krwi mierzonego metodą Penaza na palcu lewej dłoni, wykorzystano aparat Finapres Nova (Finapres Medical Systems, Holandia). Na podstawie przebiegu ciśnienia tętniczego w palcu aparat odtwarzał przebieg ciśnienia aortalnego, używając do tego wbudowanego algorytmu.

Do uzyskania sygnałów reokardiograficznych wykorzystano aparat RM – 23, wykonany w IBSPiE, Politechnika Warszawska. Aparat posiada dwa odseparowane od siebie kanały pomiarowe, pracujące na różnych częstotliwościach. Pozwoliło to na uzyskanie dwóch zestawów sygnałów Z_0 , ΔZ i dZ/dt , dla dwóch segmentów ciała: klasycznego odprowadzenia reokardiograficznego obejmującego łuk aorty oraz dla odprowadzenia obejmującego dolny odcinek aorty brzusznej. Położenie elektrod przedstawiono na rysunku 5.



Rysunek 5: Położenie elektrod umożliwiające równoczesne uzyskanie sygnałów reokardiograficznych z dwóch segmentów ciała; gwiazdkami oznaczono elektrody nadawcze, rombami elektrody odbiorcze, kolor różowy – kanał 1, kolor czerwony - kanał 2.

Siłę skurczu dłoni w czasie wysiłku statycznego typu handgrip mierzono przy pomocy dynamometru ręcznego. DR4-CA (JBA Staniak, Polska).

W celu umożliwienia badanemu utrzymania stałej siły skurczu dłoni wykorzystano Centrum Wizualizacji Bodźców (CWB) [Żyliński i wsp. 2021]. Urządzenie to jest konstrukcją własną i zostało opisane w Załączniku 3. CWB automatycznie wyznacza wartość 30% MVC. W czasie wysiłku CWB informuje badanego o zbyt małej lub zbyt dużej sile skurczu, co umożliwia badanemu utrzymywanie zadanego poziomu tej siły.

Znaczniki zdarzeń generowano przy pomocy urządzenia Znacznik Pomiarowy (konstrukcja własna, opisana w Załączniku 3).

Wszystkie sygnały rejestrowano za pomocą karty pomiarowej NI-6363 wraz z dedykowanym oprogramowaniem Signal Express (National Instruments, Teksas, Stany Zjednoczone Ameryki).

Do analizy sygnałów posłużono się aplikacją Sigman, napisaną w języku Python, autorstwa Krzysztofa Cybulskiego. Aplikacja została zaprojektowana pod kątem analizy wielosygnałowej (polifizjograficznej), której istotą jest wykorzystania danych uzyskanych z jednego sygnału np. załamek R z sygnału EKG do detekcji punktów charakterystycznych w innym sygnale np. punktu X w sygnale reokardiograficznym. Aplikacja Sigman jest otwarta, została udostępniona na licencji MIT. Istnieje możliwość jej pobrania z repozytorium GIT (<https://github.com/k-cybulski/sigman-project/>). Umożliwia ona dołączanie nowych procedur detekcji punktów, modyfikowania sygnałów (np. filtracji) oraz tworzenie własnych modułów do automatycznej analizy, dzięki czemu możliwe było jej zaadaptowanie do potrzeb analizy sygnałów uzyskanych w czasie badań opisywanych w tej pracy. Szczegółowy opis aplikacji znajduje się w Załączniku 4.

Do pomiarów ultrasonograficznych użyto przenośnego aparatu echokardiograficznego Vivid I i sondy sektorowej (General Electric, Stany Zjednoczone Ameryki). Aparat ten umożliwiał również rejestrację sygnału EKG.

Metody wyznaczenia objętości wyrzutowej serca i całkowitego oporu obwodowego.

W badaniu zastosowano 6 metod pomiaru wartości objętości wyrzutowej serca. W metodzie obrazowania dopplerowskiego wykorzystano efekt Dopplera wywołany odbiciem się wiązki ultradźwięków od poruszających się krwinek, w reokardiografii impedancyjnej wykorzystano zmianę oporu elektrycznego segmentu ciała obejmującego łuk aorty, spowodowaną zmianą objętości krwi w tym jej segmencie, w 5 metodach do pomiar SV lub względnej zmiany SV wykorzystano analizę przebiegu ciśnienia tętniczego w palcu. Pomiar SV posłużył do oceny zmiany całkowitego oporu obwodowego.

Szczegółowy opis algorytmów analizy sygnałów zastosowanych w celu otrzymania wartości SV umieszczono w kolejnych podrozdziałach.

Wyznaczenie objętości wyrzutowej metodą obrazowania dopplerowskiego

Pomiary prędkości przepływu krwi wykonywano punktowo, dla każdego punktu pomiarowego rejestrowano jeden obraz obejmujący 3 sekundy (Rysunek 6).

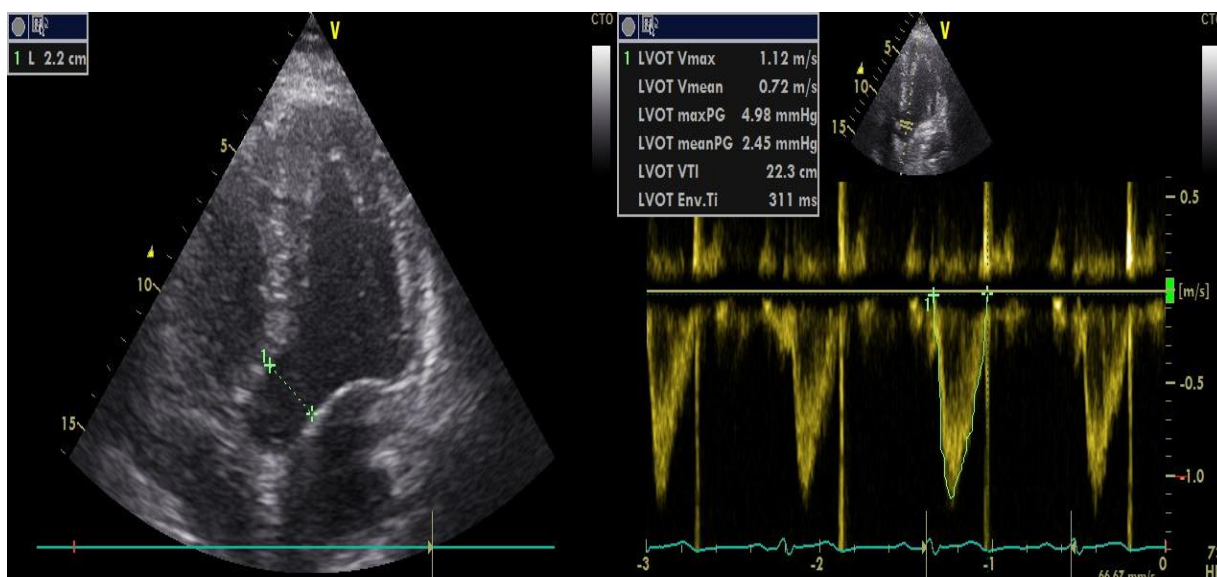
Wartość objętości wyrzutowej serca w metodzie wyznaczono jako:

$$SV_{USG} [ml] = \pi \left(\frac{L}{2}\right)^2 * VTI \quad (23)$$

gdzie:

- L – średnica drogi odpływu krwi z lewej komory serca. Wyrażenie $\pi L^2/4$ jest równe polu odpływu przy założeniu kołowego kształtu przekroju drogi ujścia krwi.
- VTI - Całka z prędkości przepływu krwi w okresie wyrzutowym.

Wartość VTI została wyznaczona poprzez obrysowanie profilu prędkości przepływu krwi. Obrys został wykonany przez lekarza dla każdego poprawnie zarejestrowanego skurczu. Wartość SV jest obliczana na podstawie uśrednionej wartości VTI dla kolejnych wyrzutów krwi z lewej komory serca zarejestrowanych na tym samym obrazie. Dla każdego badanego droga odpływu była wyznaczana w spoczynku, przed rozpoczęciem badania. Za średnicę drogi odpływu przyjęto maksymalną średnicę ujścia krwi z lewej komory do aorty w czasie skurczu serca. Do wyznaczenia tej wielkości wykorzystano prezentację B (Rysunek 6). Wartości SV uzyskane tą metodą przyjęto za wartości referencyjne.



Rysunek 6: Po lewej stronie ukazano wyznaczoną średnicę drogi odpływu krwi z lewej komory serca. Po prawej stronie ukazano zapis prędkość przepływu krwi w drodze odpływu w badaniu dopplerowskim. Na podstawie obrysu wykonanego przez lekarza (zielona linia), wyznaczona została wartość VTI.

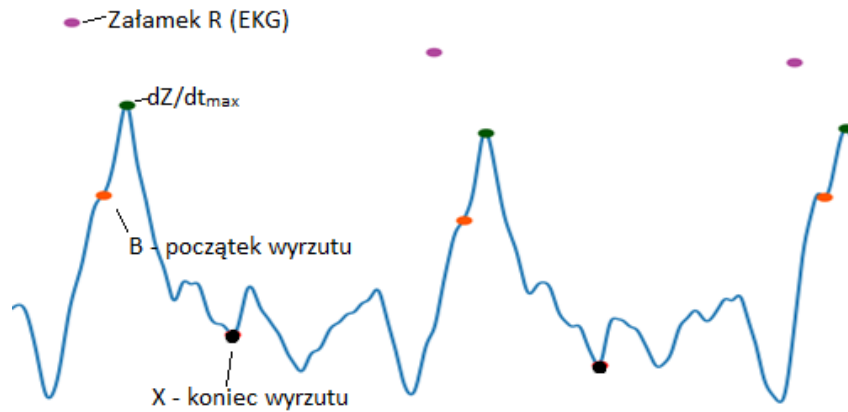
Obliczanie wartości objętości wyrzutowej z wykorzystaniem reokardiografii impedancyjnej

Podstawowym, klasycznym, wzorem do wyliczenia objętości wyrzutowej w reokardiografii jest wzór zaproponowany przez Kubicka [1966] wyprowadzony przy założeniu, że kształt badanego segment ciała może być opisany za pomocą walca:

$$SV_{ICG} = \rho * L_s^2 * Z_0^{-2} * \left(\frac{dZ}{dt}\right)_{max} * ET \quad (24)$$

Gdzie:

- ρ – opór elektryczny krwi, do obliczeń przyjęto wartość $135 \Omega \cdot \text{cm}$; wartość ta może się przyjmować wartości w granicach $120\text{-}150 \Omega \cdot \text{cm}$, w zależności od składu krwi,
- L_s – długość segmentu ciała równa odległości między elektrodami odbiorczymi,
- Z_0 – bazowa wartość impedancji badanego segmentu ciała,
- $\left(\frac{dZ}{dt}\right)_{max}$ maksymalna wartość pochodnej sygnału kardio-impedancyjnego w czasie wyrzutu krwi z lewej komory serca,
- ET – czas trwania skurczu lewej komory serca.



Rysunek 7: Punkty charakterystyczne sygnału reokardiograficznego: fioletowy –załamek R sygnału EKG przyjęty za początek cyklu pracy serca; pomarańczowy – punkt B będący początkiem wyrzutu krwi z lewej komory serca, zielony – maksimum pochodnej impedancji Z po czasie w danym cyklu pracy serca - dZ/dt_{max} ; czarny – punkt X będący końcem wyrzutu krwi z lewej komory serca.

Do poprawnego wyliczenia wartości SV kluczowe jest trafne wyznaczenie punktów charakterystycznych w sygnale reokardiograficznym będącym pierwszą pochodną po czasie (dZ/dt) komponentu sercowego impedancji klatki piersiowej. Za czas trwania wyrzutu krwi z lewej komory serca (ET) przyjęto czas pomiędzy punktem B, odpowiadającemu początkowi wyrzutu krwi z serca a punktem X, odpowiadającemu zamknięciu zastawki aortalnej i zakończeniu wyrzutu.

Do detekcji punktów potrzebnych do wyznaczenia wartości SV na podstawie wzoru Kubicka, wykorzystano metody automatycznej detekcji punktów charakterystycznych:

- $(\frac{dZ}{dt})_{max}$ – punkt został wyznaczony jako maksymalna wartość sygnału reograficznego pojawiająca się po załamku R.
- **B** - punkt ten może być wyznaczony, jako moment przejście sygnału dZ/dt przez 0, poprzedzający punkt dZ/dt_{max} , bądź jako lokalne minimum przed tym punktem.

Prawidłowe wyznaczanie punktu B jest utrudniane przez zaburzenia sygnału wynikające z szumów i artefaktów ruchowych. Lozano i wsp. [2007] zaproponowali empiryczny wzór na określenie czasu trwania odcinka pomiędzy załamkiem R a punktem B (RB) na podstawie czasu pomiędzy załamkiem R a punktem dZ/dt_{max} (RZ):

$$RB = 1,233RZ - 0,0032RZ^2 - 31,59 \quad (25)$$

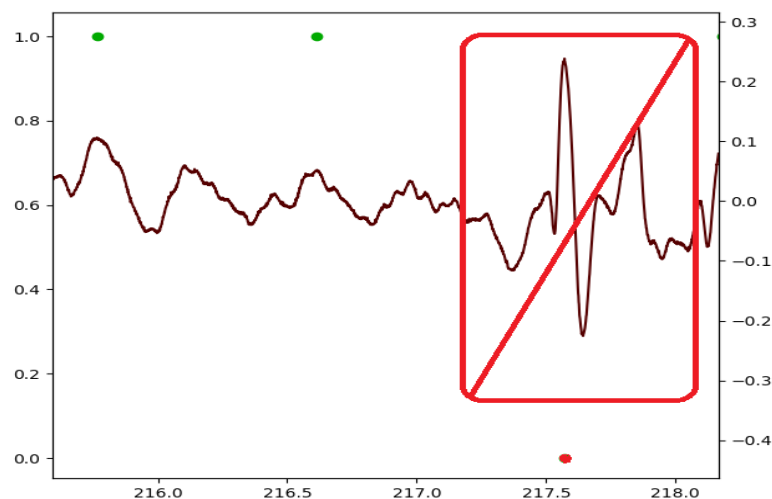
Autorzy podają, że wzór ten obejmuje 90-95% wariacji położenia punktu B wynikającej z płci, wieku i warunków przeprowadzenia badania. Punkt B był wyznaczany na podstawie wzoru Lozano.

- **X** – koniec wyrzutu odpowiada lokalnemu minimum sygnału następującemu po punkcie dZ/dt_{max} . W zależności od morfologii sygnału: punkt wyznaczono jako pierwsze lokalne minimum bądź, jako minimalną wartość sygnału. Przedział czasu, w którym poszukiwano minimum, ograniczono do 45% czasu badanego cyklu pracy serca poczynając od punktu dZ/dt_{max} .
- **Z₀** - jako wartość impedancji bazowej badanego segmentu ciała przyjęto średnią wartość sygnału Z_0 w badanym cyklu pracy serca. Podziału sygnału na cykle pracy serca dokonano na podstawie załamków R sygnału EKG.

Przykładowy wynik detekcji tych punktów przedstawiono na Rysunek 7. Przed przystąpieniem do analizy sygnał był filtrowany filtrem dolnoprzepustowym rzędu 6 (Butterworth) i częstotliwości granicznej 30 HZ.

Największym problemem w analizie sygnału reokardiograficznego są artefakty ruchowe. Zaburzają lub nawet uniemożliwiają poprawne wyznaczenie wartości objętości wyrzutowej. W celu wyeliminowania wpływu artefaktów zastosowano dwie metody: detekcję artefaktów ruchowych w celu wyeliminowania ich z analizy i filtrację sygnału filtrem adaptacyjnym.

Detekcja artefaktów odbywała się dla każdego cyklu pracy serca na podstawie wartości dZ/dt_{max} , ET, wartości Z_0 i PWV. Cykl był uznawany za zaburzony, gdy którakolwiek z tych wartości była uznana za odstającą, czyli różniła się, o co najmniej dwa odchylenia standardowe od wartości średniej dla całego badania. Cykle uznane za zaburzone nie były brane pod uwagę w dalszej analizie (Rysunek 8).



Rysunek 8: Efekt działania algorytmu detekcji artefaktów. Cykle oznaczone jako artefakty (czerwony punkt) są odrzucane.

W przypadku, gdy sygnał reograficzny jest znacznie zaszumiony lub zaburzony przez artefakty ruchowe, konieczna jest jego filtracja przed dalszą analizą. W pracy posłużono się filtrem adaptacyjnym opisanym przez Laguna i wsp. [1992].

Filtr adaptacyjny może być opisany jako filtr uśredniający, synchronizowany względem wybranego zdarzenia np. początku cyklu pracy serca. Filtr usuwa komponenty sygnału nieskorelowane ze zdarzeniem. Filtr adaptacyjny jest w stanie odtworzyć przebieg sygnału mimo zaburzeń związanych z ruchem. Przykładowy wynik filtracji przedstawiono na rysunku 9. Barros i wsp. [1995] potwierdzili użyteczność tego filtru przy usuwaniu artefaktów z sygnału reokardiograficznego. Filtr adaptacyjny okazał się skuteczny nawet dla sygnał uzyskiwanego w czasie ćwiczeń fizycznych.

Sygnał reograficzny przed poddaniem filtracji, dzielony jest na cykle pracy serca na podstawie załamków R sygnału EKG. Sygnał wyjściowy filtru (y_k) dla k -tego cyklu pracy serca zdefiniowany jest, jako iloczyn dwóch wektorów:

$$y_k = X_k^T W_k \quad (26)$$

Gdzie: X_k jest wektorem zdefiniowanym jako kombinacja kolejnych harmonicznym sygnału:

$$x_{i,k(m,l)} = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{H}} \sin\left(2\pi \frac{il}{L_m}\right); i = 1,3, \dots, 2H - 1 \\ \frac{1}{\sqrt{H}} \cos\left(2\pi \frac{(i-1)l}{L_m}\right); i = 2,4, \dots, 2H \end{cases} \quad (27)$$

L_m – oznacza liczbę próbek w k -tym cyklu

i – numer próbki w cyklu, dla której wyliczana jest wartość wektora

H – liczba harmonicznym użytych do rekonstrukcji sygnału, wartość musi być większa od $\frac{L_m-1}{2}$

W_k - jest wektorem wag (weighted vector), jest on modyfikowany po każdym cyku pracy serca, zgodnie z wzorem:

$$W_{k+1} = W_k + 2\mu(d_k - y_k)X_k \quad (28)$$

μ – stała czasowej filtracji, mniejsza wartość poprawia dopasowanie wyników filtracji do sygnału, ale zwiększa ilość iteracji potrzebnych do uzyskania stabilnego wyniku,

d_k – wartości filtrowanego sygnału,

W pierwszej iteracji wektor wag wyliczany jest jako:

$$W_0 = R^{-1}P \quad (29)$$

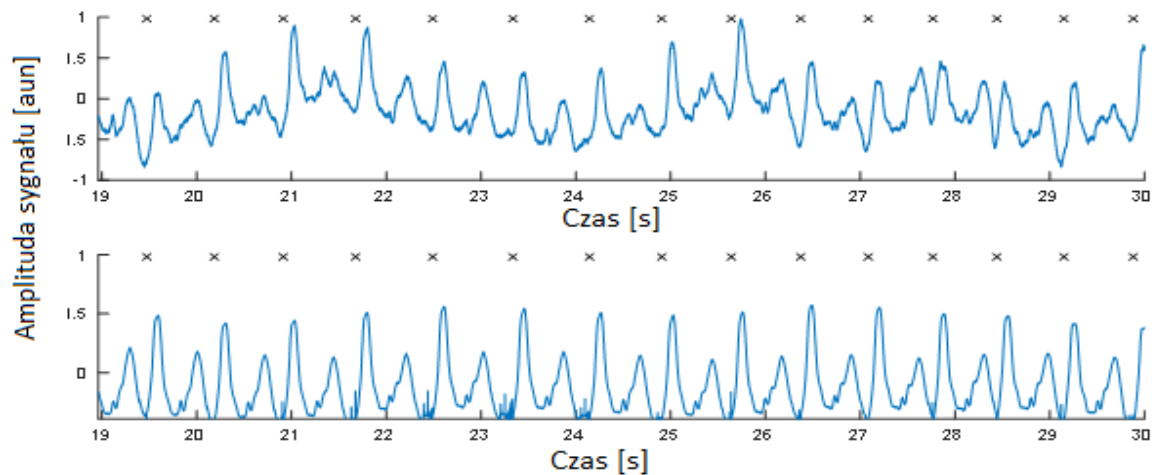
Gdzie:

$$R = E[X_k X_k^T] \quad (30)$$

P jest korelacją wzajemną sygnału wejściowego i wektora X_k :

$$P = E[d_k X_k^T] \quad (31)$$

Implementację algorytmu opisano w pracy [Żyliński i wsp. 2019].



Rysunek 9: Wynik filtracji adaptacyjnej sygnału reokardiograficznego. U góry przedstawiono sygnał przed filtracją a na dole po filtracji. Znak x- oznacza załamek R.

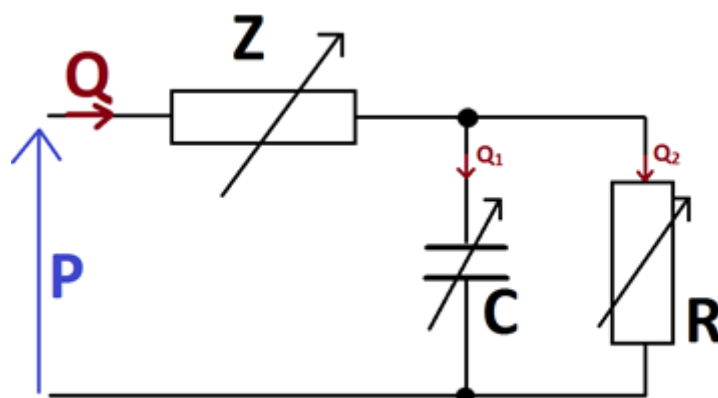
Wyznaczenie wartości objętości wyrzutowej na podstawie przebiegu analizy ciśnienia tętniczego

Metoda Modelflow

Urządzenie Finapres Nova, produkowane przez Finapres Medical Systems rejestruje w sposób ciągły i nieinwazyjny ciśnienie tętnicze w palcu. Jest ono wyposażone jest w aplikację Advanced Hemodynamics; szczegóły działania zastosowanego w tej aplikacji algorytmu są tajemnicą firmy. Prawdopodobnie algorytm ten wywodzi się z metody wyliczenia przepływu krwi na podstawie trzelementowego modelu Windkessel o nieliniowych parametrach, przedstawionej przez Wesselinga i wsp. [1993].

Aplikacja ta wyznacza wartości parametrów trzelementowego modelu Windkessel, opisującego właściwości układu tętniczego. Wartości te są obliczane na podstawie przebiegu ciśnienia tętniczego oraz wieku, wagi, wzrostu i płci badanego. Oznacza to, że indywidualne cechy pacjenta nie są brane pod uwagę, co może mieć wpływ na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

Trzyelementowy model Windkessel opisuje układ tętniczy jako połączenie impedancji charakterystycznej aorty (Z) z równolegle połączonymi: podatnością układu tętniczego (C) i oporem naczyniowym (R)(Rysunek 10).



Rysunek 10 Schemat trzyelementowego modelu Windkessel, układ tętniczy opisany jest jako połączenie elementów o właściwościach skupionych.

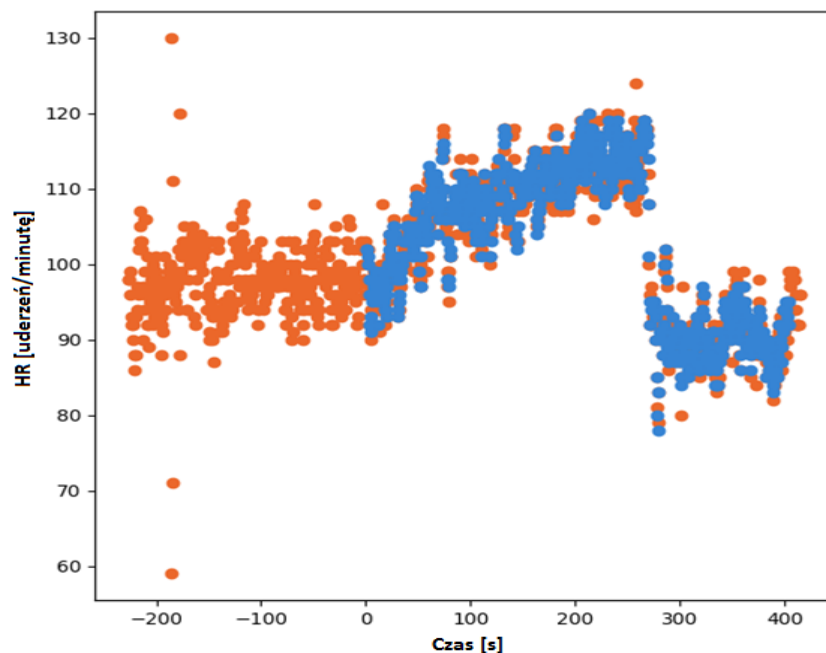
Jest rzeczą godną uwagi, że dwa parametry tego modelu: impedancja charakterystyczna aorty i podatność układu tętniczego są zależne od relatywnie łatwej do zmierzenia wielkości, jaką jest prędkość fali tętna, czyli prędkość, z jaką propaguje się, wzdłuż naczyń układu tętniczego, czoło fali ciśnienia, związanej z wyrzutem krwi z serca. W Załączniku 2 przedstawiono zestaw równań, które, wychodząc od wartości tej prędkości, umożliwiają obliczenie podstawowych parametrów trzyelementowego modelu Windkessel. Należy jednak zastrzec, że w tym celu należy założyć stałość wartości tych parametrów w ciągu trwania cyklu pracy serca, co w odniesieniu do podatności może nie być zasadne.

Wyżej wymieniona aplikacja oblicza przebieg przepływu krwi, objętość wyrzutową, pojemność minutową serca, całkowity opór obwodowy, czas wyrzutu krwi z lewej komory, moduł impedancji aorty oraz podatność aorty. Wyniki dostępne są w postaci arkusza csv, z wyliczonymi wartościami dla każdego cyklu pracy serca.

Działanie aplikacji rozpoczyna się wraz z uruchomieniem pomiaru ciśnienia krwi. Czas podawany w arkuszu liczony jest od rozpoczęcia pomiaru i nie jest on tożsamy z czasem odnoszącym się do występowania sygnałów biologicznych rejestrowanych przy pomocy karty pomiarowej. Z tego powodu, przed dalszą analizą, konieczne było zsynchronizowanie obu rejestracji.

Synchronizacji dokonano poprzez minimalizację różnicy pomiędzy wartościami rytmu serca dla obu rejestracji, przyjmując, że czas trwania odpowiadających sobie cykli pracy serca

powinien być jednakowy. W przypadku sygnałów biologicznych HR obliczany był na podstawie czasu pomiędzy kolejnymi załamkami R w sygnale EKG. Do detekcji załamek wykorzystano algorytm opracowany przez Pana i Tompkinsa [1985]. W przypadku danych uzyskanych przy pomocy urządzenia Finapres Nova, HR wyliczano na podstawie czasu przypisanego kolejnym cyklom pracy serca w arkuszu wyników. Przyjęto, że rzeczywiste przesunięcie czasowe pomiędzy dwiema rejestracjami odpowiada przesunięciu, dla którego suma różnica pomiędzy odpowiadającymi sobie wartościami HR będzie najmniejsza. Wynik dopasowania przedstawiono na rysunku 11.



Rysunek 11: Wynik dopasowania dwóch ciągów wartości HR, jednego uzyskanego z urządzenia Finapres Nova (kolor pomarańczowy), drugiego z aparatu EKG (kolor niebieski).

Cztery metody obliczania względnej zmiany objętości wyrzutowej oparte na objętościowo – propagacyjnym modelu układu tętniczego

Zgodnie z modelem objętościowo – propagacyjnym, ciśnienie aortalne (P_{ao}) jest sumą ciśnienia objętościowego (P_{wk}) i ciśnienia propagacyjnego (P_{ex}). Ciśnienie propagacyjne jest równe iloczynowi prędkości przepływu krwi w aorcie i jej impedancji charakterystycznej (Z_{ex}). Ciśnienie to znika po ustaniu wypływu krwi z serca, w konsekwencji w okresie powyrzutowym $P_{ao} = P_{wk}$. Pole pod krzywą przebiegu ciśnienia propagacyjnego (całka z P_{ex} dla danego cyklu pracy serca) jest proporcjonalne, z definicji, do objętości wyrzutowej:

$$\int_0^{t_{ET}} P_{ex} dt = Z_{ex} * SV \sim SV \quad (32)$$

W tym wzorze całkowanie rozpoczyna się od początku cyklu pracy serca i trwa do końca okresu wyrzutowego ET. Aby wykorzystać model objętościowo – propagacyjny do wyznaczenia objętości wyrzutowej należy oszacować ciśnienie propagacyjne.

Zbadano cztery sposoby szacowania ciśnienia propagacyjnego P_{ex} , wynikające z tego modelu. W trzech pierwszych (SV_{PP} , SV_{PP*ET} , SV_{trap}), wartość P_{ex} przybliżana jest ciśnieniem pulsu, w czwartej (SV_{linreg}) wartość P_{ex} wyznaczane jest, jako różnica między P_{ao} i P_{wk} , przy czym P_{wk} w okresie wyrzutowym wyznaczane jest na podstawie zmian impedancji klatki piersiowej (ΔZ).

Szacowanie względnych zmian SV na podstawie zmiany ciśnienia pulsu (PP) - SV_{PP}

Jeśli przyjmiemy, że wartość ciśnienia pulsu (PP), obliczaną jako różnica pomiędzy maksymalnym ciśnieniem w czasie cyklu pracy i lokalnym minimum po załamku R, odpowiada maksymalnej wartości ciśnienia propagacyjnego, która z kolei odzwierciedla maksymalną prędkość liniową krwi, to ciśnienie pulsu może korelować z wielkością objętości wyrzutowej. W takim przypadku iloraz PP w danej chwili i PP w okresie kontrolnym mógłby być oszacowaniem względnej zmiany objętości wyrzutowej:

$$\frac{PP_i}{PP_0} \approx \frac{SV_i}{SV_0} \quad (33)$$

Szacowanie względnych zmian SV na podstawie iloczynu ciśnienia pulsu (PP) i czasu wyrzutu (ET) – SV_{PP*ET}

Jako wartość ET przyjęto, wyznaczony za pomocą reokardiografii, czas pomiędzy punktem B i X w przebiegu dZ/dt . Iloczyn PP i ET jest kolejnym oszacowaniem SV. Przy takim założeniu, może on posłużyć do oszacowania względnych zmian SV zgodnie ze wzorem:

$$\frac{PP_i \times ET_i}{PP_0 \times ET_0} \approx \frac{SV_i}{SV_0} \quad (34)$$

Zgodnie z równaniem 32, SV jest proporcjonalne do pola pod przebiegiem ciśnienia propagacyjnego. Najprostszym jej przybliżeniem jest iloczyn PP i czasu wyrzutu (ET). Jako wartość PP przyjęto różnicę pomiędzy maksymalnym ciśnieniem w czasie cyklu pracy i lokalnym minimum po załamku R.

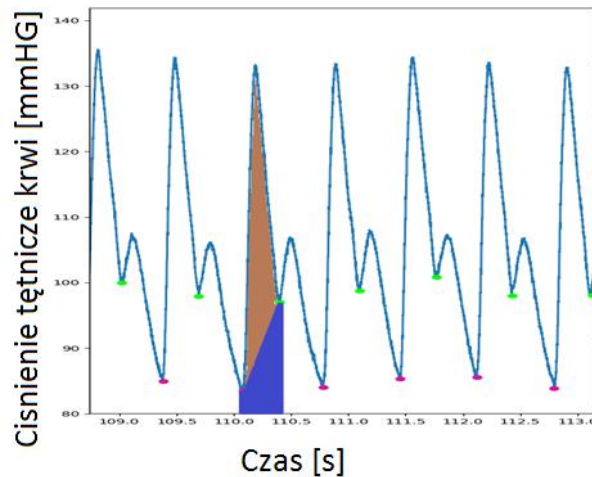
Szacowanie względnych zmian SV na podstawie przybliżonej powierzchni pola pod krzywą ciśnienia propagacyjnego $P_{ex}(t)$ - SV_{trap}

Ciśnienie objętościowe P_{wk} jest wprost proporcjonalne do zmian objętości układu tętniczego. Objętość krwi w układzie tętniczym jest najmniejsza tuż przed rozpoczęciem wyrzutu krwi z lewej komory serca. Zwiększa się ona na skutek wypływu krwi z tej komory tak długo, jak długo dopływ krwi przewyższa jej odpływ z tego układu. W największym uproszczeniu zakłada się, że objętość krwi i ciśnienie objętościowe rosną w sposób liniowy podczas wyrzutu krwi z serca. Aby tak było, różnica pomiędzy napływem krwi z lewej komory serca do aorty i odpływem krwi z aorty winna być stała oraz stała być winna wartość podatności układu tętniczego. W takim przypadku pole pod krzywą $P_{ex}(t)$ może być wyznaczone, jako różnica pomiędzy polem pod odcinkiem krzywej obrazującej przebieg ciśnienia tętniczego $P_{ao}(t)$ w okresie wyrzutowym a polem trapezu o podstawie na osi X i wierzchołkach w punktach odpowiadających wartości $P_{ao}(t)$ w chwili początku i w chwili końca wyrzutu krwi z serca. Przyjmując takie uproszczające założenia, możemy podać poniższy wzór na objętość wyrzutową.

$$Z_{ex} * SV_{trap} = \int_0^{t_{ET}} P_{ao} dt - \frac{1}{2} (P(0) + P(t_{ET})) * ET \quad (35)$$

gdzie: czas 0 odpowiada początkowi wyrzutu krwi z lewej komory serca, t_{ET} to czas zakończenia wyrzutu, ET – okres wyrzutu, Z_{ex} – impedancja charakterystyczna aorty.

Przyjęto, że w chwili rozpoczęcia wyrzutu w aorcie panuje ciśnienie równe minimalnemu ciśnieniu po załamku R sygnału EKG, czyli ciśnienie rozkurczowe. Czas końca wyrzutu wyznaczono jako czas wystąpienia wcięcia dykrotycznego – pierwszego lokalnego minimum w przebiegu ciśnienia tętniczego, pojawiającego się po ciśnieniu maksymalnym, czyli po ciśnieniu skurczowym. Czas trwania wyrzutu ET został wyznaczony jako różnica pomiędzy czasem początku i czasem końca wyrzutu.



Rysunek 12: Na podstawie przebiegu ciśnienia tętniczego wyznaczane jest ciśnienie rozkurczowe (różowe punkty) i ciśnienie odpowiadające zakończeniu wyrzutu (zielone punkty, wcięcie dykrotyczne). Następnie obliczona jest pole pod krzywą ciśnienia i pole ciśnienia P_{wk} (granatowy obszar). Wartość SV jest proporcjonalna do różnicy tych pól (brązowy obszar)

Podobnie jak w dwóch poprzednich metodach, przyjmujemy, że:

$$\frac{SV_{trap\ i}}{SV_{trap\ 0}} \approx \frac{SV_i}{SV_0}$$

Szacowanie względnych zmian SV na podstawie przybliżonej powierzchni pola pod krzywą ciśnienia propagacyjnego $P_{ex}(t)$ – SV_{linreg}

W tej metodzie, w odróżnieniu od metody poprzedniej, zamiast oszacowania przebiegu ciśnienia objętościowego za pomocą trapezu, przybliżamy go za pomocą odtworzonego przebiegu tego ciśnienia. Przebieg ten odtwarzano na podstawie zmian impedancji klatki piersiowej.

Technika reokardiografia impedancyjna zakłada się, że zmiany impedancji (ΔZ) odzwierciedlają zmiany ilości krwi w klatce piersiowej. Na tej podstawie Nyboer i wsp. [1950] zaproponowali wzór, wiążący zmiany elektro-impedancji badanego segmentu ciała ($\Delta Z(t)$) z zmianami jego objętości:

$$\Delta V(t) = \frac{\rho * l_0^2 * \Delta Z(t)}{Z_0^2} \quad (36)$$

Powyższy wzór zakłada, że badany układ może być przybliżony za pomocą walca o wysokości l_0 , utożsamiana z długością badanego segmentu – odległością pomiędzy elektrodami odbiorczymi. Opisywany walec wypełniony jest krwią o rezystywności $\rho \approx 135 \Omega \cdot \text{cm}$. Z_0 oznacza impedancję bazową badanego segmentu ciała.

Jeśli badany sygnał będzie obejmował wyłącznie aortę to zmiana objętości ΔV będzie różnicą pomiędzy objętością krwi wyrzucanej z lewej komory serca do aorty i objętością krwi, która odpłynęła z aorty. Zmiana objętości aorty prowadzi do zmiany ciśnienia objętościowego i może zostać zapisany, jako:

$$\Delta P_{wk}(t) = \frac{\rho * l_0^2}{Z_0^2 * C} * \Delta Z(t) \quad (37)$$

Wzór ten oznacza, że zmiana ciśnienia objętościowego jest proporcjonalne do zmiany impedancji mierzonej za pomocą reokardiografii impedancyjnej.

Przyjmuje się, że w modelu objętościowo – propagacyjnym ciśnienie objętościowe P_{wk} jest równe ciśnieniu aortalnemu P_{ao} w okresie rozkurczowym, gdy przepływ osiowy krwi w aorcie ustaje i ciśnienie propagacyjne zanika. Takie założenie pozwoliło na odtworzenie ciśnienia objętościowego przy zastosowaniu regresji liniowej pomiędzy sygnałem ΔZ i ciśnieniem aortalnym w okresie późno-rozkurczowym. Do wyliczenia współczynników regresji wykorzystano końcowe 30% czasu cykl pracy serca. Współczynniki regresji wyznaczono używając funkcji `stats.linregress` z pakietu `scipy` (Python). Procedura ta stosuje metodą najmniejszych kwadratów. Współczynniki regresji wyznaczono oddzielnie dla każdego cyklu pracy serca.

Następnie wykorzystano otrzymane współczynniki regresji liniowej (współczynnik kierunkowy a i wyraz wolny b do obliczenia wartości ciśnienia objętościowego dla całego cyklu pracy serca na podstawie przebiegu sygnału reograficznego $\Delta Z(t)$:

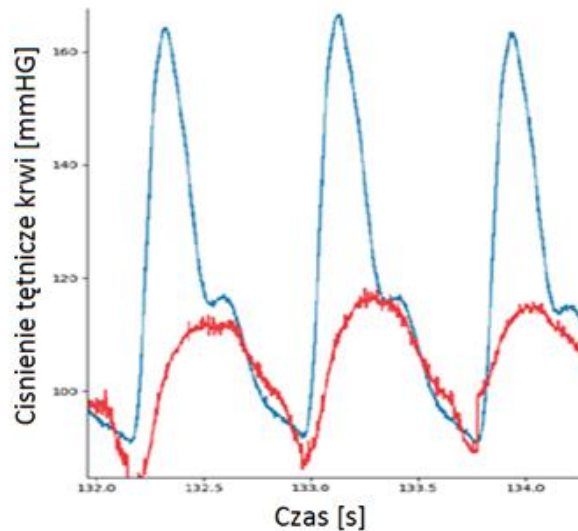
$$P_{wk}^{ICG}(t) = a * \Delta Z(t) + b \quad (38)$$

Wyznaczone na podstawie tego wzoru ciśnienia $P_{wk}(t)$ przedstawiono na rysunku 13. Ciśnienie propagacyjne $P_{ex}(t)$ wyznaczono, odejmując $P_{wk}(t)$ od $P_{ao}(t)$. Wartość proporcjonalną do SV obliczano, całkując numerycznie otrzymane $P_{ex}(t)$ w okresie wyrzutowym.

$$Z_{ex} * SV_{linreg} = \int_0^{t_{ET}} (P_{ao}(t) - P_{wk}^{ICG}(t)) dt \quad (39)$$

Ciśnienie aortalne jest sygnałem odtworzonym z ciśnienia radialnego, którego przebieg może być opóźniony względem ciśnienia aortalnego. Zatem możliwe jest wzajemne przesunięcie sygnałów ciśnienia aortalnego i ΔZ . Dla każdego cyklu pracy serca dokonano kompensacji przesunięcia czasowego między sygnałami. Przyjęto, że początek wyrzutu musi

zachodzić jednocześnie w obydwu sygnałach. Za początek wyrzutu przyjęto minima tych sygnałów, występujące po załamku R w EKG.



Rysunek 13: Ciśnienie objętościowe krwi $P_{wk}(t)$ (czerwona linia) wyznaczone na podstawie sygnału $\Delta Z(t)$ i współczynników regresji liniowej pomiędzy tym sygnałem i ciśnieniem tętniczym $P_{ao}(t)$, obliczonych dla okresu powyrzutowego. Niebieskim kolorem zaznaczono ciśnienie aortalne krwi, wyznaczone przez Finapres.

Ocena metod pomiaru objętości wyrzutowej

Określenie zgodności kierunku zmian objętości wyrzutowej uzyskanych metodą reokardiografii impedancyjnej i metodą Modelflow w odniesieniu do wyników uzyskanych za pomocą obrazowania dopplerowskiego

Wykonując testy autonomicznego układu nerwowego, w których czynność tego układu oceniamy na podstawie odpowiedzi układu krążenia na zadany bodziec, zazwyczaj pytamy o reakcję układu tzn. czy i w jaki sposób część współczulna i przywspółczulna zmieniły swoją aktywność. Miarą zmiany tej aktywności może być względna zmiana wielkości hemodynamicznych. Zmianę tę można wyrazić w procentach wartości wyjściowej. Istotne jest, aby metoda pomiaru poprawnie określała względne zmiany wartości hemodynamicznych.

W celu określenia poprawności zmiany SV zmierzonej przy pomocy reokardiografii impedancyjnej i metodą Modelflow postanowiono zbadać zgodność zmiany wartości SV_{ICG} ze zmianą wartości SV_{USG} i podobnie, zgodność zmiany wartości SV_{MF} ze zmianą wartości SV_{USG} . Wzięcie pod uwagę właśnie zmiany SV wynika z faktu, że prawidłowe obliczenie tej zmiany jest potrzebne do prawidłowego wyznaczenia zmiany TPR, co pozwala wnioskować o zmianie

aktywności układu współczulnego, przy założeniu, że w przypadku wysiłku statycznego to właśnie zmiana aktywności układ współczulnego ma dominujący wpływ na TPR.

Wyznaczano współczynnik zmiany SV dla n-tego pomiaru (indeks n) w stosunku do wartości bazowej przed rozpoczęciem próby (indeks b):

$$v_n = \frac{SV_n}{SV_b}$$

Wartość współczynnika v wyznaczono dla wszystkich metod pomiaru (SV_{USG} , SV_{ICG} i SV_{MF}).

Otrzymane wyniki dla każdej pary metod podzielone na dwie grupy: zgodne i niezgodne. Za zgodne uznano pomiary, które wykazały ten sam kierunek zmian, co SV_{USG} np. jednoczesny spadek SV_{ICG} i SV_{USG} (v_n dla obu metod < 1) bądź jednoczesny wzrost SV_{MF} i SV_{USG} ($v_n > 1$). Przyjęto, że względne zmiany SV_{USG} mniejsze lub równe 5% mogą być losowe, dlatego dla takich zmian SV_{USG} nie określano zgodności ze zmianami SV_{ICG} i SV_{MF} .



Rysunek 14: Reguła ustalenia zgodności/niezgodności; zmiany SV uznawane były za zgodne, jeśli pomiar z wykorzystaniem obu metod wskazał ten sam kierunek zmiany: jednoczesny wzrost lub jednoczesny spadek, zmiany SV uznawane były za niezgodne, jeśli kierunek zmiany był przeciwny.

Obliczenie współczynnika błędu procentowego dla wartości objętości wyrzutowej uzyskanych różnymi metodami względem metody referencyjnej

Ponieważ, jak to już wyżej powiedziano, dla określenia odpowiedzi układu autonomicznego wystarczy może poznanie procentowych zmian wielkości opisujących

reakcję układu krążenia na zadany bodziec, wiarygodność metody pomiaru SV można określić przez obliczenie współczynnika błędu procentowego (percentage error) P_e danej metody względem metody referencyjnej. Wartość tego współczynnika obliczana jest ze wzoru:

$$P_e = \frac{1,96 * (\text{odchylenie standardowe różnic obu metod})}{0,5 * ((\text{średnie SV met.}) + (\text{średnie SV ref}))} \quad (40)$$

Przed obliczeniem P_e należy dokonać kalibracji wyników uzyskanych daną metodą względem metody referencyjnej, tj. obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}). Kalibracji dokonano na podstawie pierwszych par pomiarów z każdego badania, w czasie spoczynku poprzedzającego rozpoczęcie wysiłku. Wartość skalibrowanego SV dla kolejnych punktów pomiarowych wyznaczono jako:

$$SV_{kal}[n] = \frac{SV_{USG}[1]}{SV_{met}[1]} * SV_{met}[n] \quad (41)$$

gdzie: SV_{met} oznacza wartość SV uzyskane przy pomocy danej metody, n oznacza kolejny numer pomiaru.

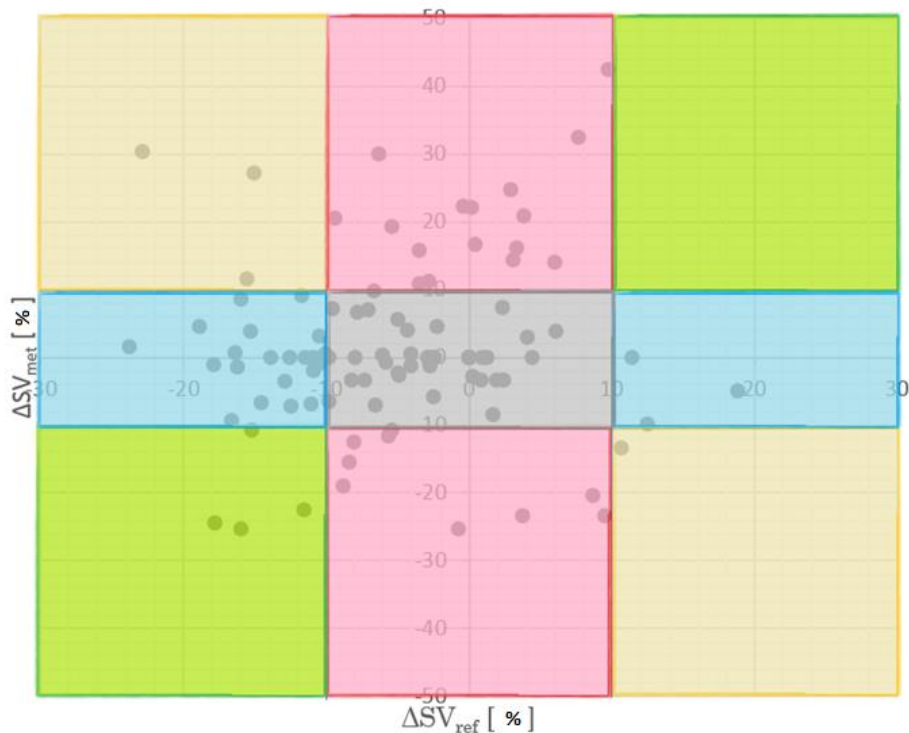
Ocena zgodności zmian objętości wyrzutowej otrzymanych dwiema metodami przy pomocy wykresu czteroćwiartkowego

Do oceny zgodności zmian SV uzyskanych dwiema metodami wykorzystano wykres czteroćwiartkowy (four-quadrant plot) [Saugel i wsp. 2015]. Współrzędna x przyjmuje wartość procentowej zmiany wartości SV_{USG} w stosunku do wartości w spoczynku, współrzędna y przyjmuje wartość procentowej zmiany wartości SV_{ICG} lub SV_{MF} w stosunku do wartości zmierzonej w spoczynku. Perrino i wsp. [1994] wykorzystali wykres tego typu do oceny zgodności zmian wartości SV, otrzymanych za pomocą termodylucji i ze zmianami SV otrzymanymi przy pomocy obrazowania dopplerowskiego. W analizie zgodności zmian wykonywanej przy pomocy wykresu czteroćwiartkowego, nie uwzględniono punktów odpowiadającym zmianom SV mniejszym niż 10 %, gdyż zmiany poniżej tej wielkości uznawane są za nieistotne, mieszczące się w błędzie pomiarowym metody.

Na podstawie omawianego wykresu wyznaczono następujące miary oceny zgodności badanych metod:

- Współczynnik trafień (WT) – procentowy udział punktów znajdujących się w I i III ćwiartce do wszystkich punktów uwzględnionych w analizie.

- Współczynnik chybień (WC) - procentowy udział punktów znajdujących się w II i IV ćwiartce do wszystkich punktów uwzględnionych w analizie.
- Współczynnik braku reakcji (BR) – procentowy udział punktów, dla których badana metoda nie wykazała zmiany większej niż 10 % przy zmianie SV w metodzie referencyjnej większej niż 10 %.
- Udział fałszywych zmian (FZ) – procentowy udział punktów, dla których badana metoda wykazała zmiany SV większe niż 10% przy jednoczesnych zmianach wartości SV dla metody referencyjnej mniejszych od 10%.



Rysunek 15: Rozkład punktów w poszczególnych obszarach wykresu czteroćwiartkowego. Na zielono zaznaczono obszary, w których punkty zakwalifikowane zostały, jako zgodne (WT); na żółto obszary, w których punkty zakwalifikowane, jako przeciwne (WC), na niebiesko obszary, w których punkty zakwalifikowano, jako wskazujące na brak reakcji (BR), na czerwono obszary, w których punkty zakwalifikowano, jako odpowiadające fałszywym zmianom (FZ) a na szaro obszar, w którym znajdują się punkty nieuwzględnione w analizie, tzn. takie, dla których zmiana SV zmierzona badaną metodą i zmiana SV zmierzona metodą referencyjną nie przekroczyły 10% wartości wyjściowej.

Opisaną analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu Microsoft Excel z pakietu Office 365 (Microsoft Corporation, Stany Zjednoczone).

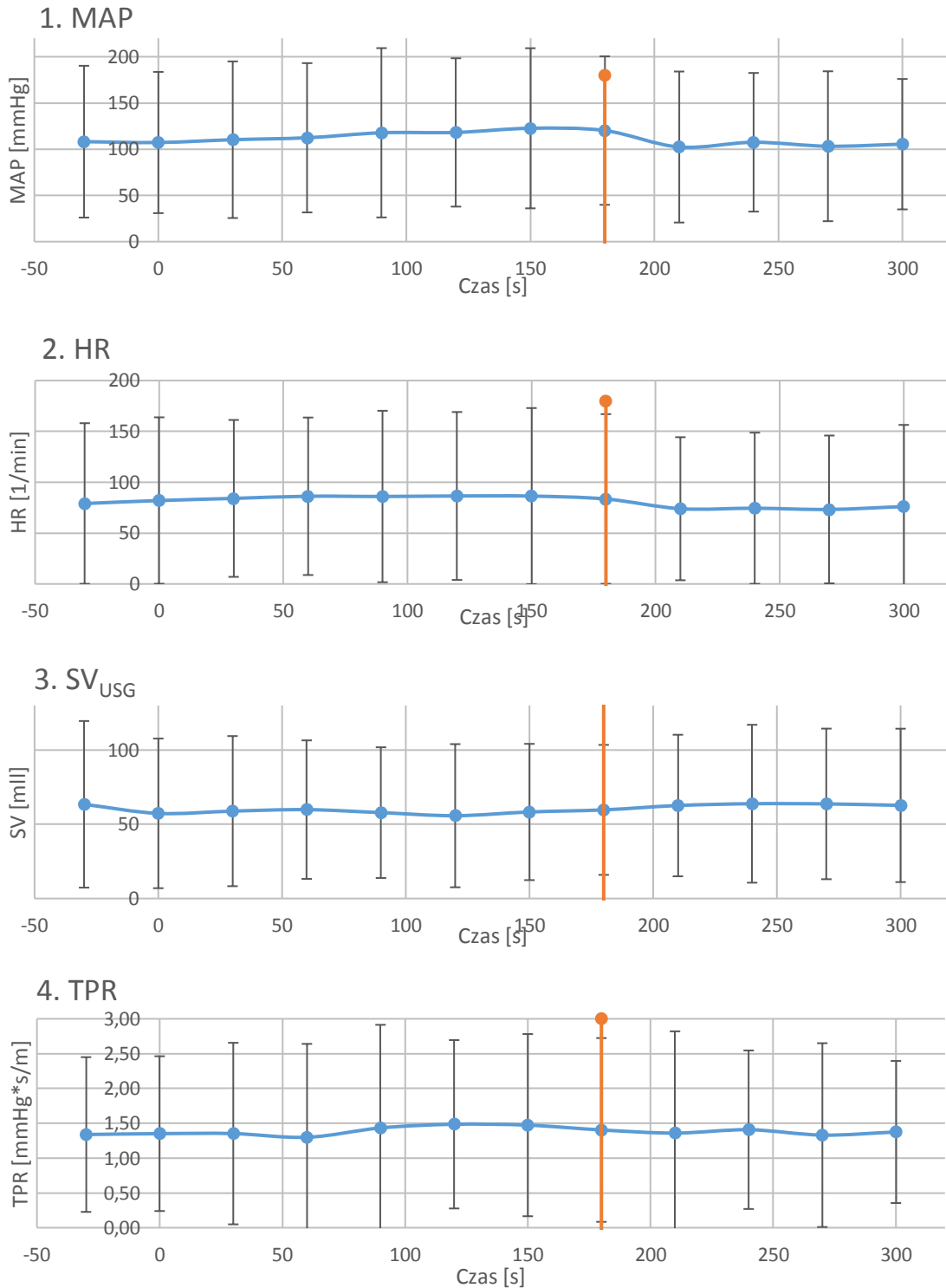
Wyniki

Odpowiedź układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip - pomiar objętości wyrzutowej uzyskany referencyjną metodą obrazowania dopplerowskiego

Stacyjny wysiłek typu handgrip powoduje narastający wzrost średniego ciśnienia tętniczego (MAP), które pod koniec wysiłku, w stosunku do wartości przed jego rozpoczęciem, wzrosło o $13,6\% \pm 12,6\%$ (średnia \pm SD). Całkowity opór obwodowy (TPR) wzrósł o $14,8\% \pm 22,5\%$, częstość skurczów serca (HR) wzrosła o $7,9\% \pm 11,8\%$, zaś objętość wyrzutowa mierzona techniką obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}) zmalała o $6,2\% \pm 9,0\%$ (Rysunek 16). Przyjmując, że MAP jest iloczynem TPR i pojemności minutowej (CO), można powiedzieć, że za wzrost MAP odpowiada głównie wzrost TPR, gdyż zmiany HR i SV się przeciwstawne, co w konsekwencji powoduje, że wkład CO we wzrost MAP jest mały. Indywidualne zmiany tych wielkości mogą się jednak znacznie różnić od wartości uśrednionych (Tabela 2).

Tabela 2: Zestawienie procentowych zmian MAP, TPR, HR i SV_{USG} na koniec trzeciej minuty wysiłku (punkt H180) w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem wysiłku. W tabeli przedstawiono wartości średnie i odchylenie standardowe dla wszystkich badanych oraz dla poszczególnych badanych (K-kobieta, M-mężczyzna). W przypadku badanego M7 zapis urywa się tuż po rozpoczęciu próby, wyniki dla tego badanego nie zostały włączone do analizy.

		Procentowa zmiana parametru w stosunku do wartości przed rozpoczęciem próby			
		MAP	TPR	HR	SV_{USG}
Średnia zmiana parametru dla wszystkich badanych		13,6	14,8	7,9	-6,2
Odchylenie standardowe		12,6	22,5	11,8	9,0
Numer porządkowy badanego	K1	33,0	41,9	3,9	-9,8
	K2	11,5	26,4	-1,4	-10,5
	M3	28,2	43,1	-7,9	-2,7
	M4	16,8	19,8	5,9	-7,9
	K5	12,5	23,1	-9,0	0,5
	K6	1,3	-10,6	5,3	6,0
	M8	33,0	41,9	3,9	-9,8
	M9	10,5	19,1	9,6	-15,3
	M10	11,4	-4,0	5,3	9,5
	M11	3,7	15,1	-0,3	-9,6
	M12	17,5	-19,5	35,0	8,1
	K13	-0,3	-6,6	8,9	-2,0
	K14	-2,2	18,8	5,6	-22,0
	M15	-0,2	-18,6	26,1	-2,7



Rysunek 16: Przebiegi zmian MAP, HR, SV_{USG} i TPR_{USG} w czasie wysiłku statycznego typu handgrip. Na wykresach przedstawiono wartości średnie ± SD Pomarańczowa linia oznacza czas zakończenia próby, czas 0 odpowiada początkowi wysiłku.

Odpowiedzi układu krążenia na zastosowany bodziec były silnie zróżnicowane. U trzech badanych (K1, M3, M8) zanotowanych ok 30% wzrost MAP pod koniec wysiłku. U tych osób wyliczony procentowy wzrost TPR był jeszcze większy o ok. 10%, wzrost HR był mały lub

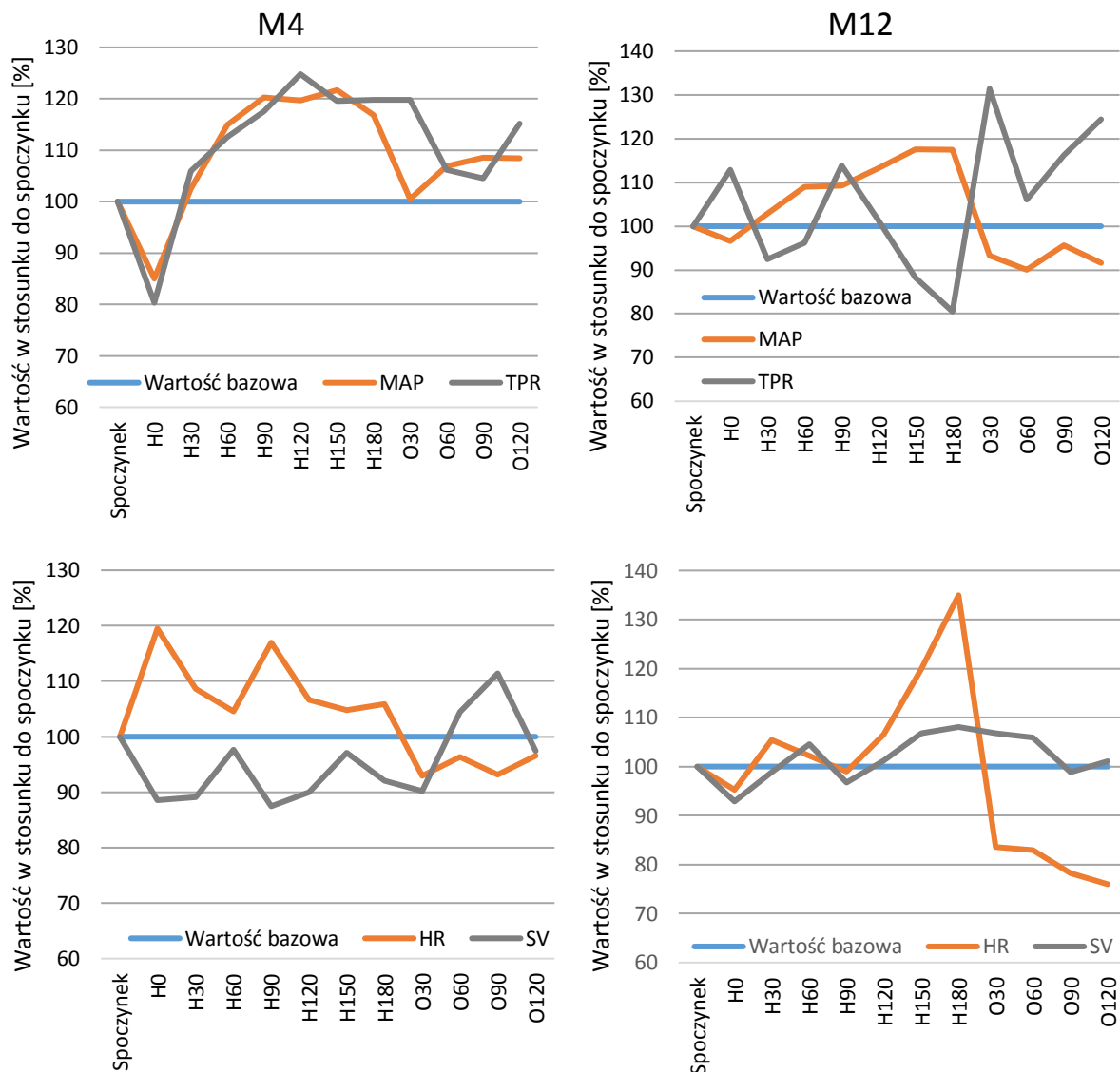
ujemny, SV zmalała. U tych osób duży wzrost MAP pozwala wnioskować o znaczącym wzroście aktywności układu współczulnego, ale wielkość tego wzrostu, oceniana na podstawie MAP, jest niedoszacowana.

U sześciu badanych (K2, M4, K5, M9, M10, M12) procentowy wzrost MAP mieścił się pomiędzy 10 a 20%. U trzech z tych osób (K2, K5, M9) nastąpił wzrost TPR i wyrażony w procentach, był on większy mniej więcej 2 razy od wzrostu MAP, u jednej (M4) procentowy wzrost MAP i TPR był podobny. U pozostałych dwóch osób (M10, M12) TPR zmalał. Zatem w grupie badanych o umiarkowanym wzroście MAP możemy spodziewać się wzrostu aktywności układu współczulnego, i to większego niż wynika ze wzrostu MAP, ale też nie możemy wykluczyć spadku tej aktywności.

U pięciu badanych (K6, M11, K13, K14, M15) wzrost MAP był mały, lub nawet nastąpił niewielki spadek MAP. U trzech osób (K6, K13, M15) TPR zmalał, ale u dwóch (M11, K14) wzrósł. W przypadku tych dwóch osób spadek MAP lub jego mały przyrost wynikał z bardzo dużego spadku SV, który został prawie lub w pełni skompensowany wzrostem TPR. Oznacza to, że mały wzrost lub spadek MAP może świadczyć o zmniejszeniu aktywności układu współczulnego, ale może być i tak, że spadkowi MAP towarzyszy istotny wzrost aktywności współczulnej.

Podsumowując, wielkość wzrostu MAP wydaje się być wskazówką, ale nie miarą, co do zmiany TPR, a co za tym idzie, zmianą aktywności układu współczulnego. Duży, to jest około 30% wzrost MAP, może świadczyć o dużym wzroście TPR, mniejszy, ale wyraźny wzrost MAP w granicach 10-20% w większości przypadków świadczyć może o wzroście TPR, ale może też towarzyszyć spadkowi TPR. Mały wzrost MAP lub nawet jego niewielki spadek może wiązać się ze spadkiem TPR, ale nie wyklucza jego wzrostu.

Opisane tu przypadki dowodzą, że brak wzrostu MAP może być spowodowany spadkiem TPR, ale też może być wynikiem spadku SV i równoczesnego wzrostu TPR. Z kolei wzrost MAP nie może być utożsamiany ze wzrostem TPR, gdyż wzrostowi MAP może towarzyszyć spadek TPR. Uzyskane wyniki pokazują, że na podstawie zmiany MAP nie można jednoznacznie wnioskować o zmianie TPR a tym samym o kierunku zmiany aktywności układu współczulnego. Oznacza to, że zmiana MAP nie powinna być jedyną miarą reakcji układu krążenia a w konsekwencji, nie powinno się oceniać odpowiedzi układu autonomicznego na wysiłek statyczny typu handgrip jedynie na podstawie zmiany MAP.

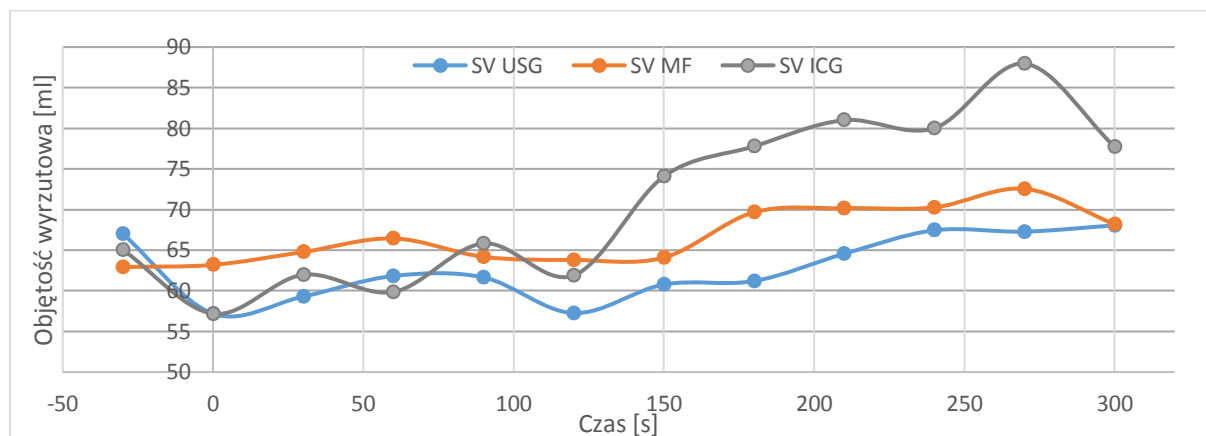


Rysunek 17: Przebieg procentowych zmian MAP i TPR (górne wykresy) oraz HR i SV (dolne wykresy) dla dwóch badanych. Po lewej: odpowiedź presyjna u badanego M4 na wysiłek statyczny typu handgrip jest spowodowana wzrostem TPR, wpływy SV i HR na zmianę MAP niwelują się wzajemnie, gdyż zmiany wartości tych wielkości są przeciwstawne. Po prawej: odpowiedź presyjna u badanego M12 jest skutkiem wzrostu wartości CO, będącej iloczynem $SV \cdot HR$, zmiany TPR nie odzwierciedlają zmian MAP.

Jeśli przyjąć, że lepszym sposobem określenia kierunku zmiany aktywności układu współczulnego jest ocena TPR, to wiarygodność tej oceny zależy od wiarygodności pomiaru objętości wyrzutowej i MAP.

Różne obrazy odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip w zależności od metody pomiaru objętości wyrzutowej.

Obraz odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip zmienia się w zależności od metody pomiaru SV, gdyż trzy zastosowane w tej pracy metody pomiaru SV przynoszą odmienne rezultaty.

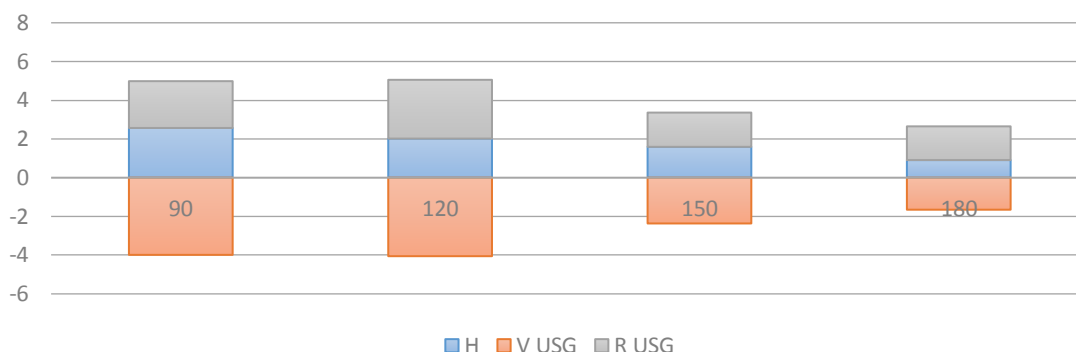


Rysunek 18: Zestawienie średnich wartości SV mierzonych za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}), metody Modelflow (SV_{MF}) i reokardiografii impedancyjnej (SV_{ICG}).

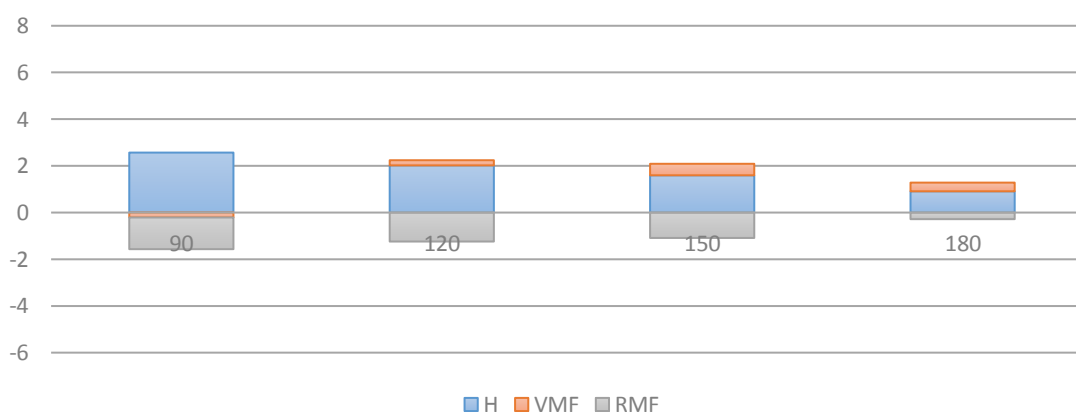
Tabela 3 Zestawienie średnich wartości SV, wyrażonych w mililitrach krwi, zmierzonych za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}), metody Modelflow (SV_{MF}) i reokardiografii impedancyjnej (SV_{ICG}).

Czas	SV_{USG}	SV_{MF}	SV_{ICG}
Spoczynek	67	63	65
H0	57	63	57
H30	59	65	62
H60	62	66	60
H90	62	64	66
H120	57	64	62
H150	61	64	74
H180	61	70	78
O30	65	70	81
O60	67	70	80
O90	67	73	88
O120	68	68	78

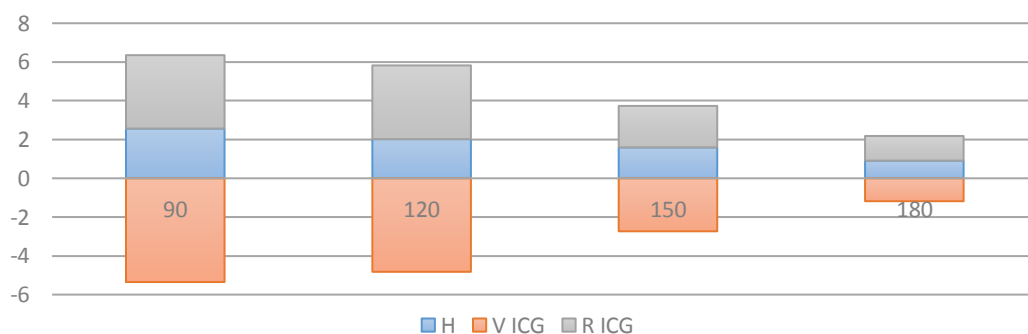
- a. Wartości udziału zmian poszczególnych parametrów w zmianie MAP dla SV wyznaczonych za pomocą obrazowania dopplerowskiego



- b. Wartości udziału zmian poszczególnych parametrów w zmianie MAP dla SV wyznaczonych za pomocą metody Modelflow



- c. Wartości udziału zmian poszczególnych parametrów w zmianie MAP dla SV wyznaczonych za pomocą reokardiografii impedancyjnej



Rysunek 19: Zestawienie wartości udziału zmian poszczególnych parametrów w zmianie MAP dla trzech metod pomiaru SV: techniki Dopplerowskiej, Modelflow i reokardiografii impedancyjnej. Niebieski słupek oznacza wpływ rytmu serca na średnie ciśnienie (H), pomarańczowy wpływ SV (V) a szary wpływ całkowitego oporu obwodowego (R) na wartość MAP.

Każda z metod przedstawia inny przebieg zmian wartości SV w czasie próby handgrip. W przypadku obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}) objętość wyrzutowa malała w czasie wysiłku a po jego zakończeniu (180 sekunda próby) powróciła do wartości sprzed jego rozpoczęcia. W przypadku metody Modelflow (SV_{MF}) objętość wyrzutowa rosła nieco w czasie wysiłku i wzrost ten nasilił się po jego zakończeniu. Reokardiografia impedancyjna (SV_{ICG}) początkowo wykazuje spadek objętości wyrzutowej, jednak już po pierwszej minucie wysiłku zaczyna ona rosnąć i utrzymuje się na podwyższonym poziomie po zakończeniu próby.

Różnice w zmierzonych trzema metodami wartościach SV przekładają się w różnice we współczynnikach wpływu: H – dla HR, R dla TPR i V dla SV. Wartości tych współczynników, obliczone dla trzech metod pomiaru SV, przedstawiono na rysunku 19.

Jeśli oprzeć charakterystykę odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip na wartościach objętości wyrzutowej uzyskanych przy pomocy obrazowania dopplerowskiego, to widoczne jest, że współczynnik wpływu V jest ujemny od 60 do 180 sekundy tego wysiłku. Oznacza to, że objętość wyrzutowa jest mniejsza w czasie wysiłku niż przed wysiłkiem, przyczyniając się do obniżenia MAP. Współczynnik wpływu H jest dodatni, co oznacza, że HR jest wyższa niż w spoczynku i przyczynia się podwyższenia MAP. Współczynnik wpływu R jest dodatni od 90 sekundy wysiłku i w 180 sekundzie wysiłku tylko on jest dodatni, co oznacza, że wzrost MAP pod koniec wysiłku jest wyłącznie skutkiem zwiększenia się TPR.

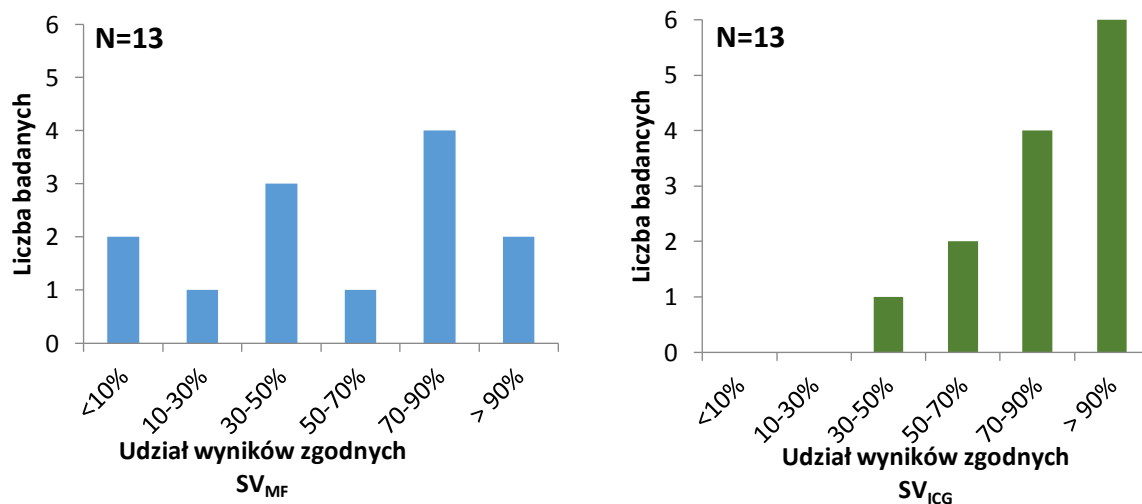
Po zakończeniu próby MAP powraca do wartości wyjściowej, z tej racji traci sens obliczanie współczynników wpływu, zgodnie z zasadą, że iloraz wartości MAP dla n-tego pomiaru i wartości wyjściowej musi być znacząco różny od 1.

Inny obraz powstaje, gdy przyjmuje się wartości SV uzyskane dwiema pozostałymi metodami. W metodzie Modelflow współczynnik V jest dodatni, co oznacza, że SV jest większa niż w spoczynku i pozytywnie wpływa na wartość MAP. Wzrost częstości skurczów serca współuczestniczy we wzroście MAP powyżej poziomu wyjściowego, lecz jej wpływ zanika pod koniec wysiłku i podwyższony poziom MAP wynika wyłącznie z dominującego dodatniego wpływu SV i TPR.

Jeszcze inny obraz wyłania się, gdy charakterystykę odpowiedzi układu krążenia oparto na wartościach SV uzyskanych przy pomocy reokardiografii impedancyjnej. Zaskakiwać może to, że w trakcie wysiłku zmiana SV była zarówno czynnikiem zwiększającym, jaki i zmniejszającym MAP, podobnie, jak TPR. Na koniec wysiłku, w odróżnieniu od obrazu uzyskanego przy pomocy obrazowania dopplerowskiego, przyczyną podwyższonego poziomu MAP jest wzrost SV a TPR, choć tylko w niewielkim stopniu, jest czynnikiem negatywnym.

Podsumowując, charakterystyka odpowiedzi układu krążenia zależy od metody pomiaru objętości wyrzutowej. Różnice w charakterze odpowiedzi implikują odmienną reakcję układu autonomicznego. Na przykład, o ile na podstawie obrazowania dopplerowskiego można przyjąć, że podwyższenie średniego ciśnienia tętniczego pod koniec wysiłku jest wyłącznie efektem zwiększenia naczyniowo-skurczowej aktywności układu współczulnego, to w przypadku metody Modelflow wzrost oporu naczyniowego wspomaga wzrost SV, który to wzrost jest głównym powodem zwiększenia MAP, a więc rola układu współczulnego jest w tym wypadku mniejsza. Oparcie się na wynikach uzyskanych przy pomocy reokardiografii impedancyjnej prowadzi do wniosku, że aktywność układu współczulnego pod koniec wysiłku maleje, co przeciwdziała wzrostowi MAP ponad poziom wyjściowy. Na podstawie różnic między udziałem poszczególnych komponentów we wzroście ciśnienia tętniczego można wysnuć odmienny obraz zmiany aktywności autonomicznego układu nerwowego.

Kolejnym krokiem analizy było zbadano zgodność kierunku zmiany (wzrost/spadek) wartości SV mierzonych z wykorzystaniem: Modelflow (SV_{MF}) i reokardiografii impedancyjnej (SV_{ICG}) z wartościami SV referencyjnego, mierzonego za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}). W analizie uwzględniono tylko te pary, dla których SV_{USG} zmieniło się o więcej niż 5% w stosunku do wartości w spoczynku. Za zgodne uznano pary pomiarów, dla których SV mierzone za pomocą obu metod (SV_{ICG} i SV_{USG} oraz SV_{MF} i SV_{USG}) wykazało ten sam kierunek zmiany (spadek/wzrost) w stosunku do początku próby.



Rysunek 20: Histogramy udziału pomiarów SV_{ICG} i SV_{MF} wskazujących ten sam kierunek zmian, co pomiar za pomocą obrazowania dopplerowskiego w całkowitej liczbie pomiarów wykonanych u danego badanego. Pionowa czerwona linia przerywana oznacza 50% współczynnik zgodności, tzn. na poziomie losowym, co może oznaczać brak skorelowania kierunku zmiany SV zmierzonej metodą testowaną z kierunkiem zmiany SV zmierzonej metodą referencyjną; pionowa zielona linia przerywana oznacza 90% zgodność kierunków zmiany SV mierzonej dwiema metodami.

W tabeli 4 podano procentowy udział par zgodnych w liczbie wszystkich par pomiarów analizowanych dla poszczególnych badanych, b/d oznacza brak par uwzględnionych w analizie.

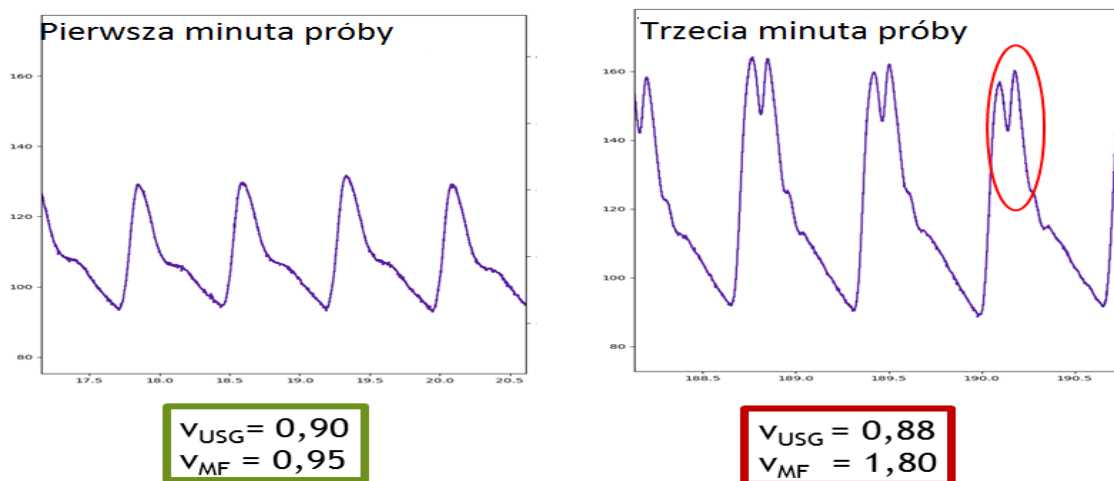
Tabela 4: Udział procentowy pomiarów SV wykonanych za pomocą reokardiografii (SV_{ICG}) i metody Modelflow (SV_{MF}) wskazujących ten sam kierunek zmian, co pomiary wykonane za pomocą obrazowania dopplerowskiego (SV_{USG}) dla poszczególnych badanych. bd oznacza brak danych. W przypadku M4 i K6 zarejestrowany sygnał (odpowiednio ciśnienia i reokardiograficzny) był złej jakości i nie pozwalał na przeprowadzenie analizy.

Badany	SV_{ICG} [%]	SV_{MF} [%]
K1	100	60
K2	50	100
M3	100	0
M4	60	bd
K5	75	40
K6	bd	43
M8	100	100
M9	100	43
M10	80	80
M11	100	80
M12	70	70
K13	30	25
K14	70	70
M15	90	0
wartość średnia:	83%	58%

Średni udział pomiarów zgodnych z SV_{USG} , dla SV_{ICG} wynosi 83%, w przypadku SV_{MF} jest to jedynie 53%. Należy zwrócić uwagę, że gdyby kierunek zmiany SV określony jedną metodą był całkowicie nieskorelowany z kierunkiem zmiany SV określonym drugą metodą, to średnio procent par zgodnych wynosiłby 50%. Wynika stąd, że kierunek zmiany SV_{MF} może być nieskorelowany z kierunkiem zmiany SV_{USG} , czyli z kierunkiem zmiany SV określony metodą referencyjną. Sugeruje to, że wyniki pomiaru SV metodą Modelflow są przypadkowe, przynajmniej w odniesieniu do zakresu zmian SV obserwowanego podczas wysiłku statycznego typu handgrip.

Dla wszystkich punktów pomiarowych przeprowadzono ocenę wizualną kształtu przebiegu zarejestrowanych sygnałów. Stwierdzono, że kształt przebiegu dZ/dt w czasie cyklu pracy serca nie zmienia się w większym stopniu w czasie badania, natomiast kształt odtworzonego przebiegu ciśnienia aortalnego w czasie cyklu pracy serca jest bardziej podatny na zmiany. Na rysunku 21 przedstawiono przebiegi odtworzonego ciśnienia aortalnego krwi

tuż po rozpoczęciu wysiłku i na krótko przed jego zakończeniem. W miejsce jednego wierzchołka, jaki występował w pojedynczym cyklu pracy serca na początku wysiłku, pojawiają się dwa. Zmiana kształtu ciśnienia współwystępuje z utratą zgodności kierunku zmian pomiędzy SV_{MF} i SV_{USG} : SV_{USG} zmalała a SV_{MF} wrosła w stosunku do wartości w spoczynku.

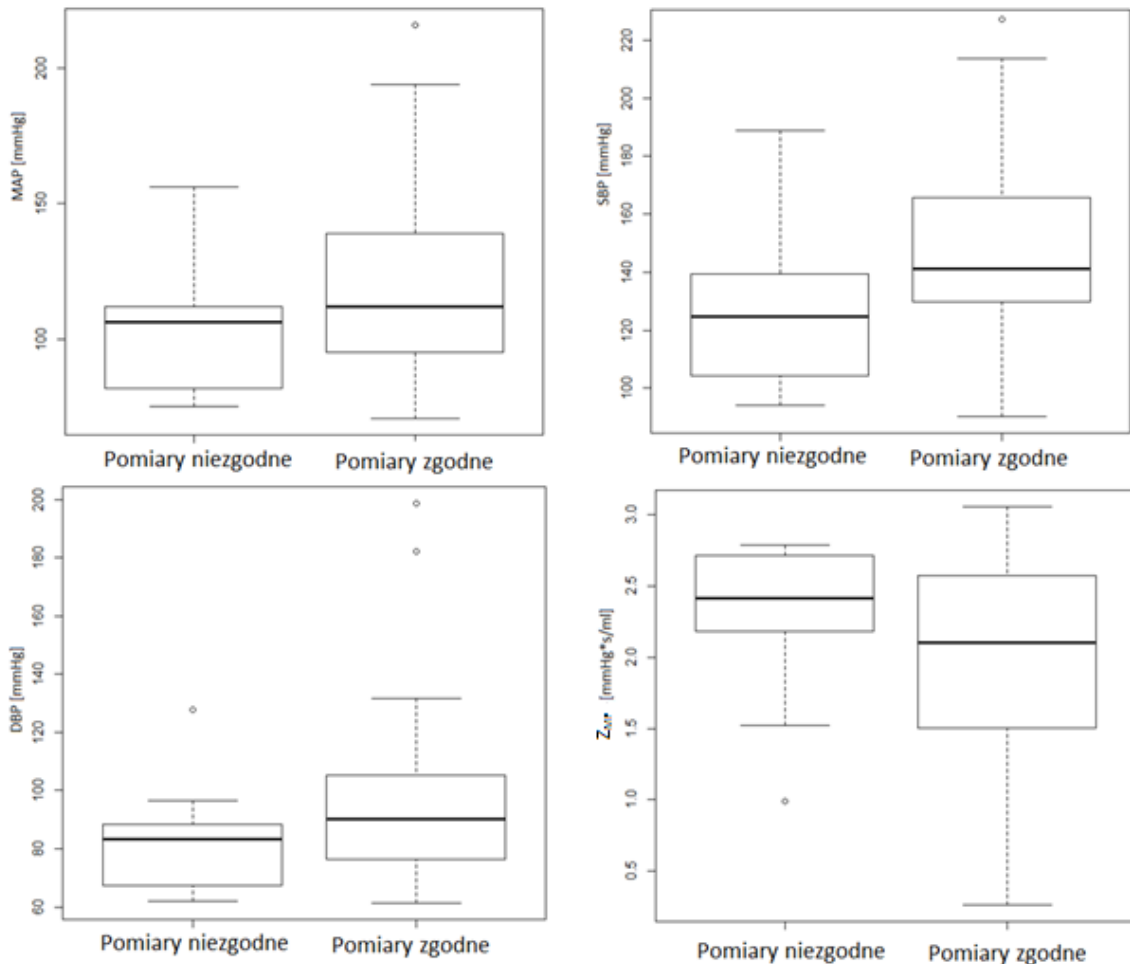


Rysunek 21: Wysiłek statyczny typu handgrip, oprócz wzrostu wartości średniej ciśnienia tętniczego (MAP), może wywołać zmianę kształtu przebiegu ciśnienia aortalnego. Po lewej przedstawiono przebieg ciśnienia dla pierwszej minuty wysiłku, po prawej dla trzeciej minuty wysiłku dla badanej KI. Zmianie przebiegu ciśnienia tętniczego, polegającej na pojawieniu się dodatkowej fali (zaznaczonej na czerwono), towarzyszy utrata zgodności pomiędzy zmianą SV_{USG} i zmianą SV_{MF} , w zielonej ramce wartości współczynnika zmian SV dla wyników uzyskanych metodą referencyjną i metodą Modelflow, dla pierwszej minuty wysiłku, w czerwonej – dla trzeciej.

W poszukiwaniu przyczyny rozbieżności między metodami pomiaru SV zastosowanymi w tej pracy, zbadano różnice w wartościach parametrów mogących wpływać na wartość SV wyznaczaną za pomocą reokardiografii impedancyjnej i z wykorzystaniem metody Modelflow. Wartości używane do obliczenia SV za pomocą wzoru Kubiczka w reokardiografii impedancyjnej, to wartość dZ/dt_{max} , czas wyrzutu ET i wartość Z_0 . Innymi parametrami wpływającymi być może na wartość SV to wartości rytmu serca HR, ciśnienia skurczowego SBP i rozkurczowego DBP oraz ciśnienia średniego MAP. Wartości te przypisano do dwóch grup: do jednej grupy włączono wartości związane z wynikami zgodnymi tzn., gdy zmiana SV_{ICG} była zgodna ze zmianą SV_{USG} , do drugiej grupy wartości związane z wynikami niezgodnymi. Test t-Studenta nie wykazał statystycznie istotnych różnic dla żadnego z wymienionych wyżej parametrów.

W przypadku pomiaru objętości wyrzutowej metodą Modelflow, zbadano, w wyżej opisany sposób, różnice między wartością HR, SBP, DBP i MAP oraz wartościami parametrów

modelu matematycznego zastosowanego w metodzie Modelflow: Z_{MF} , C_{MF} i TPR_{MF} . Wystąpiły istotne statystycznie różnice pomiędzy średnimi wartościami DBP ($p=0,01$), SBP ($p=0,004$), MAP ($p=0,014$) i Z_{MF} ($p=0,001$). Wykresy skrzynkowe ilustrujące te różnice przedstawiono na rysunku 22.



Rysunek 22: Wykresy skrzynkowe parametrów, których wartości średnie różnią się istotnie statystycznie dla pomiarów SV_{MF} zgodnych i niezgodnych z kierunkiem zmian SV_{USG} . U góry po lewej średnie ciśnienie tętnicze (MAP); Po prawej u góry: ciśnienie skurczowe (SBP); na dole po lewej ciśnienie rozkurczowe (DBP) i na dole po prawej wartość impedancji charakterystycznej aorty (Z_{MF}).

Jest widoczne, że pomiary SV_{MF} zgodne, co kierunku zmiany z SV_{USG} , występują przy wyższych wartościach ciśnienia tętniczego, zarówno SBP jak i DBP. Wynika to albo z faktu, że lepszą zgodność uzyskuje się u badanych, którzy mają wyższe ciśnienie tętnicze lub że lepszą zgodność uzyskuje się w tej części badania, w której ciśnienie tętnicze jest podwyższone. Ta druga możliwość wydaje się zgodna z tym, że metoda Modelflow zawyża wartość SV w okresie powysiłkowym, w którym ciśnienie tętnicze maleje.

Fakt, że pomiarom SV_{MF} niezgodnym z pomiarami SV_{USG} towarzyszy wyższa wartość Z_{MF} , może oznaczać, że przeszacowanie wartości impedancji aorty zniekształca obliczoną

wartość SV_{MF} . Można też ująć tę obserwację następująco: większą wiarygodność mają te pomiary SV_{MF} , którym towarzyszy niższa wartość Z_{MF} .

Ocena zgodności zmian SV oszacowanych za pomocą wybranych metod z zmianami SV mierzonymi metodą referencyjną

Oceniono wybrane metody wyznaczania SV przez porównanie uzyskanych przy ich pomocy wyników z wynikami uzyskanymi przy pomocy obrazowania dopplerowskiego. Wzięto pod uwagę następujące metody wyznaczania SV:

- 1/ reokardiografię impedancyjną (SV_{ICG}),
- 2/ metodę Modelflow (SV_{MF}),
- 3/ metodę szacowania SV na podstawie wartości ciśnienia pulsu (PP),
- 4/ metodę szacowania SV na podstawie wartości iloczynu ciśnienia pulsu i czasu trwania wyrzutu krwi z lewej komory serca (PP * ET)
- 5/ metodę szacowania SV na podstawie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia propagacyjnego P_{ex} oszacowanego przy pomocy różnicy między polem pod krzywą ciśnienia aortalnego P_{AO} a polem pod prostą będącą przybliżeniem przebiegu ciśnienia objętościowego P_{wk} w okresie wyrzutowym ($\int P_{ex-trap}$)

$$\left(\int P_{ex-trap} = Z_{ex} * SV_{trap} \right)$$

- 6/ metodę szacowania SV na podstawie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia propagacyjnego P_{ex} oszacowanego przy pomocy różnicy między polem pod krzywą ciśnienia aortalnego a polem pod krzywą będącą przybliżeniem przebiegu ciśnienia objętościowego P_{wk} w okresie wyrzutowym, zgodnym z przebiegiem ΔZ ($\int P_{ex-linreg}$).

$$\left(\int P_{ex-linreg} = Z_{ex} * SV_{linreg} \right)$$

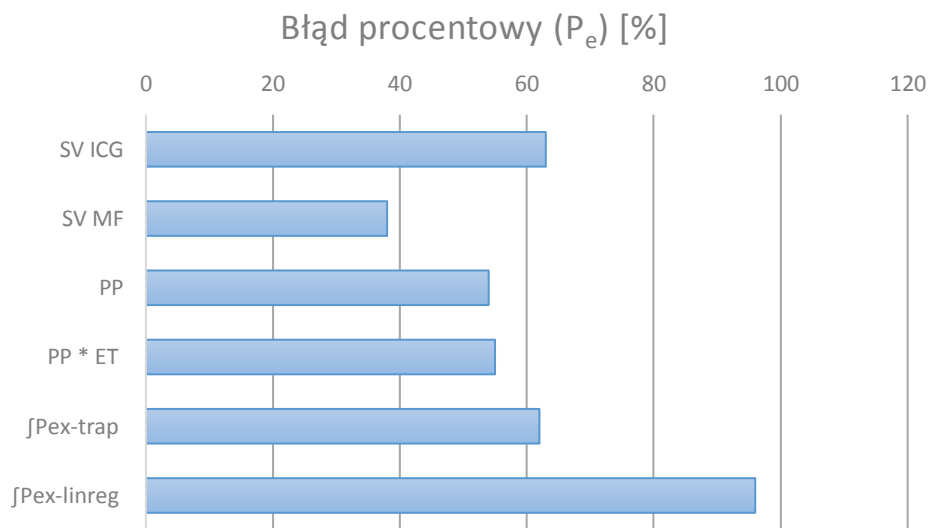
Jak to opisano w Metodzie wartości objętości wyrzutowej obliczone wybranymi metodami (SV_{met}) lub wartości wielkości w założeniu proporcjonalnych do SV były kalibrowane wartością ilorazu SV_{USG} [1] / SV_{met} [1]. Wynika stąd, że nie porównywano wartości bezwzględnych SV, ale tylko ich zmiany względne w stosunku do wartości wyjściowej.

W Tabeli 5 zestawiono miary określające stopień zgodności z SV_{USG} wartości SV_{met} (lub wielkości w założeniu proporcjonalnych do SV). Miarami tymi są: współczynnik korelacji Pearsona (R^2), błędu procentowego (Pe), oraz zestaw trzech współczynników: trafień (WT), chybień (WC) i braku reakcji (BR).

Tabela 5: Zestawienie wartości miar określających stopień zgodności wybranych metod pomiaru SV lub wartości w założeniu do SV proporcjonalnych w odniesieniu do SV_{USG} : współczynnika korelacji Pearsona (R^2), błędu procentowego (P_e), współczynnik trafień (WT), współczynnik chybień (WC), współczynnik braku reakcji (BR).

Nazwa metody	Współczynnik korelacji (R^2)	Błąd procentowy (P_e)	Współczynnik trafień	Współczynnik chybień	Współczynnik braku reakcji
SV_{ICG}	0,76	63	71	20	9
SV_{MF}	0,48	38	15	18	68
PP	0,43	54	21	59	21
PP * ET	0,47	55	29	38	32
$\int P_{ex-trap}$	0,36	62	41	59	0
$\int P_{ex-linreg}$	0,18	96	44	53	3

Rysunek 23 przedstawia metody uszeregowane według wartości błędu procentowego. Błąd procentowy odzwierciedla rozrzut różnic pomiędzy odpowiadającymi sobie pomiarami wykonanymi wybraną metodą i metodą referencyjną.

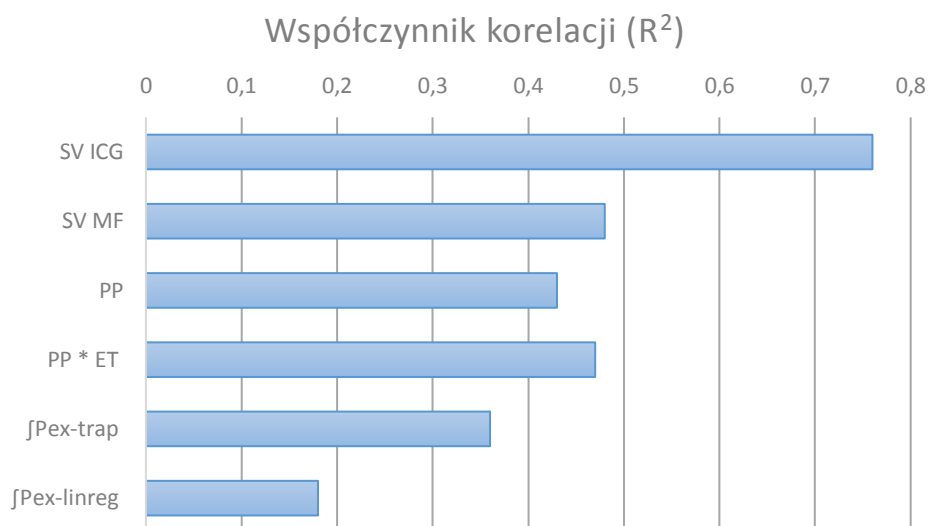


Rysunek 23: Wartość błędu procentowego P_e dla wybranych metod pomiaru objętości wyrzutowej w odniesieniu do metody obrazowania dopplerowskiego

Na uwagę zasługuje fakt, że trzy proste metody szacowania objętości wyrzutowej: metoda oparta na pomiarze ciśnienia pulsu, metoda oparta na iloczynie czasu wyrzutu i ciśnienia pulsu oraz metoda oparta na uproszczonym pomiarze pola pod krzywą ciśnienia propagacyjnego związane są z podobnym błędem procentowym. Błędy procentowe tych metod

są podobne do błędu procentowego reokardiografii impedancyjnej. Pewnym zaskoczeniem jest to, że najmniejszy błąd procentowy zanotowano dla metody Modelflow.

Rysunek 24 przedstawia zestawienie metod uszeregowanych zgodnie z wartością współczynnika korelacji (R^2) pomiędzy wybraną metodą a metodą referencyjną.



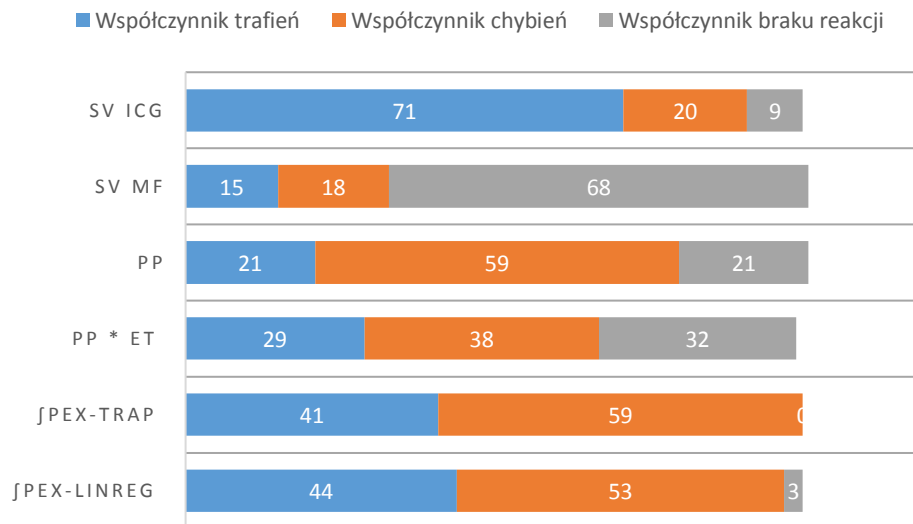
Rysunek 24: Wartości współczynnika korelacji Pearsona (R^2) dla badanych metod.

Najlepiej z metodą referencyjną korelują wartości SV wyznaczone za pomocą reokardiografii impedancyjnej. Niższy, ale podobny stopień korelacji wykazały trzy metody oparte na analizie zmian ciśnienia tętniczego: metoda Modelflow, metoda oparta na pomiarze PP i metoda oparta na iloczynie PP x ET.

Na rysunku 25 przedstawiono, dla wybranych metod pomiaru objętości wyrzutowej, procentowy podział uzyskanych przy ich pomocy wyników na pomiary zgodne, co do kierunku zmiany, z SV_{USG} (współczynnik trafień), na pomiary niezgodne, co do kierunku zmiany, z SV_{USG} (współczynnik chybień). Warunkiem zakwalifikowania pomiaru do tych dwóch kategorii było to, aby bezwzględna procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej przekroczyła 10% zarówno pomiaru metodą referencyjną jak i metodą wybraną. Jeśli bezwzględna zmiana SV_{USG} była większa od 10% a zmiana SV_{met} była mniejsza od 10%, to taka sytuacja była kwalifikowana jako brak reakcji. Te trzy grupy par pomiarów traktujemy jako 100%, gdyż pomiary, w których zarówno bezwzględna procentowa zmiana wartości SV_{met} jak i SV_{USG} były mniejsze od 10%, zostały pominięte.

Najwięcej zgodnych pomiarów uzyskano dla SV_{ICG} , w 70% wszystkich pomiarów SV tą metodą wykazało ten sam kierunek zmian, co SV_{USG} . Metoda Modelflow charakteryzuje się małym współczynnikiem trafień, małym współczynnikiem chybień i dużym współczynnikiem

braku reakcji. Oznacza to, że metoda ta umniejsza wielkość rzeczywistych zmian objętości wyrzutowej. Źle wypadają metody oparte na analizie zmian ciśnienia tętniczego w fazie wyrzutu krwi z lewej komory serca. W każdej z nich współczynnik chybień jest większy od współczynnika trafień.



Rysunek 25: Charakterystyka odpowiedzi wybranych metod pomiaru objętości wyrzutowej w odniesieniu do metody referencyjnej: współczynnik trafień określa procentowy udział par SV_{USG} i SV_{met} o zgodnym kierunku zmiany, współczynnik chybień określa procentowy udział par SV_{USG} i SV_{met} o przeciwnym kierunku zmiany, współczynnik braku reakcji określa procentowy udział par SV_{USG} i SV_{met} których bezwzględna zmiana procentowa SV_{USG} przekracza 10% a bezwzględna procentowa zmiana SV_{met} jest mniejsza od 10%.

Dyskusja

Fizjologiczne mechanizmy odpowiedzi układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek statyczny typu handgrip

Przyjmuje się, że reakcja układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip jest wynikiem działania dwóch mechanizmów: polecenia ośrodkowego (CC – central command) [Williamson i wsp. 2006] i presyjnego odruchu wysiłkowego (EPR – exercise pressor reflex) [Murphy i wsp. 2011]. Należy tu wyjaśnić, że wysiłek statyczny jest tożsamy z wysiłkiem izometrycznym, czyli takim, w którym podczas jego trwania nie zmienia się długość mięśni a zmienia się ich napięcie.

Pierwszy mechanizm ma źródło w ośrodkowym układzie nerwowym i uruchomiany jest przez zamierzony skurcz mięśni szkieletowych, a nawet przez zamiar wykonania takiego skurczu i trwa tak długo, jak długo ten zamierzony skurcz trwa. Rozpoczęcie i kontynuowanie skurcz mięśni szkieletowych związane jest z odpowiednią aktywnością części ruchowej kory mózgowej, ta właśnie aktywność nosi nazwę polecenia ośrodkowego. Przyjmuje się, że polecenie ośrodkowe hamuje aktywność układu przywspółczulnego, co przyspiesza rytm serca i w ten sposób może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, przy założeniu, że nie nastąpi zmniejszenie objętości wyrzutowej i całkowitego oporu obwodowego, a przynajmniej będą one nieznaczące.

Należy zwrócić uwagę na znaczenie wyżej wymienionych w zastrzeżeń o braku zmiany SV i TPR. Podczas wysiłku dynamicznego rośnie zazwyczaj SV, zaś TPR stopniowo maleje, dzięki obecności metabolitów wysiłkowych w mięśniach pracujących, zmniejszających znacząco opór hydrauliczny łożyska naczyniowego w tych mięśniach. Tak, więc, charakterystyczne cechy odpowiedzi układu krążenia na intensywny wysiłek statyczny związane są z dwoma faktami: brakiem wyraźnego wzrostu SV i brakiem naczyniorozszerzającego efektu metabolitów wysiłkowych.

Możliwym wyjaśnieniem braku wzrostu objętości wyrzutowej podczas wysiłków statycznych jest brak wzmożonego powrotu żylnego na skutek niewystępowanie czynności tzw. pompy mięśniowej, to jest wspomaganie dopływu krwi do serca przez rytmiczne skurcze i rozkurcze mięśni szkieletowych. Pompa mięśniowa zwiększa dopływ do serca w ten sposób, że naczynia żyłne w mięśniach pracujących są rytmicznie uciskane, co powoduje dosercowy przepływ krwi dzięki zastawkom żylnym, które blokują odsercowy przepływ krwi w tych naczyniach.

W czasie intensywnego skurczu statycznego nie tylko nie występują przemienne skurcze i rozkurcze mięśni, ale napięcie panujące w mięśniach będących w stanie skurczu blokuje odpływ krwi z tych mięśni. Zablokowanie odpływu krwi ma miejsce wtedy, gdy siła skurczu jest wystarczająco duża, przyjmuje się, że winna ona być równa 30% maksymalnej siły skurczu tego mięśnia.

Efektom zatrzymania odpływu krwi z mięśnia jest zatrzymanie metabolitów wysiłkowych w mięśniu i ich rosnącą wewnątrzmięśniową akumulacją. Dotyczy to w szczególności kwasu mlekowego, co powoduje wewnątrzmięśniowy spadek pH. Akumulacja metabolitów wysiłkowych, w szczególności wzrost poziomu wewnątrzmięśniowego zakwaszenia, prowadzi do pobudzenia nerwów czuciowych. Pobudzenie tych nerwów powoduje aktywację układu współczulnego, zjawisko to zostało nazwane presyjnym odruchem wysiłkowym. W miarę narastania poziomu metabolitów wysiłkowych w mięśniach szkieletowych pozostających w stanie aktywnego skurczu narasta aktywność układu współczulnego, co powoduje przyspieszenie rytmu serca, wzrost kurczliwości mięśnia sercowego i zwiększenie całkowitego oporu naczyniowego. Ciśnienie tętnicze stopniowo wzrasta i coraz większy udział w tym wzroście ma wzrost TPR. Można zatem powiedzieć, że rosnący udział wzrostu TPR we wzroście ciśnienia tętniczego dowodzi rosnącego udziału układu współczulnego w wzroście tego ciśnienia.

Wykazano rosnącą aktywność nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne w mięśniach szkieletowych (MSNA – muscle sympathetic nerves activity) w czasie intensywnego wysiłku statycznego [Mark i wsp. 1985, Seals and Victor 1991, Jarvis i wsp. 2011]. Dowodem na znaczenie obecności metabolitów wysiłkowych w tworzeniu presyjnego odruchu wysiłkowego jest brak wzrostu MSNA, gdy na skutek braku enzymu, umożliwiającego glikolizę (choroba McArdla), nie pojawia się w trakcie skurczu izometrycznego kwas mlekowy, będący produktem rozkładu glukozy [Pryor i wsp. 1990] .

O kluczowym znaczeniu dwóch, opisanych wyżej, mechanizmów decydujących o odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip świadczy wiele dowodów. Wyeliminowanie tych mechanizmów sprawia, że statyczny skurcz mięśni nie powoduje żadnej reakcji układu krążenia. Wykazano to w badaniach przeprowadzonych na osobach z zespołem Browna – Sequard’a, tj. zespołem poprzecznego uszkodzenia połowy rdzenia kręgowego [Winchester i wsp. 2000]. U tych osób po jednej stronie ciała zachowane są prawidłowe funkcje ruchowe, ale osłabione jest czucie, po drugiej stronie upośledzone są czynności ruchowe, ale zachowane jest czucie. Gdy doprowadzano, przy pomocy stymulacji elektrycznej, do izometrycznego wyprostowania kończyny dolnej w stawie kolanowym po stronie z osłabionym

czuciem, nie zaobserwowano ani przyspieszenia rytmu serca ani wzrostu ciśnienia tętniczego. Celem tego doświadczenia było wyeliminowanie polecenia ośrodkowego – elektrostymulacja i presyjnego odruchu wysiłkowego przez brak dopływu informacji z mięśnia. Gdy badany usiłował prostować upośledzoną ruchowo kończynę dolną, siła generowana przez tę kończynę była, w porównaniu z innymi wariantami doświadczenia, najmniejsza, ale postrzegana przez badanego intensywność wysiłku największa. W tym wariantcie doświadczenia również przyspieszenie rytmu serca i wzrost ciśnienia tętniczego były największe. To doświadczenie akcentuje znaczenie polecenia ośrodkowego oraz dowodzi, że siła skurczu nie jest istotnym czynnikiem decydującym o wielkości reakcji układu krążenia.

Stosunkowo łatwo jest wykazać, że akumulacja metabolitów wysiłkowych jest wystarczającym bodźcem pobudzającym układ współczulny. Jeśli przed zakończeniem wysiłku statycznego zablokowany zostanie odpływ krwi z mięśnia przy pomocy mankietu pneumatycznego, w którym ciśnienie przekracza ciśnienie skurczowe, to po ustaniu skurczu tego mięśnia, metabolity wysiłkowe w nim pozostaną. Ustanie zamierzonego skurczu powoduje ustanie polecenia ośrodkowego i w konsekwencji zwolnienie rytmu serca. Obecność metabolitów pobudza układ współczulny, co podtrzymuje wzmożony całkowity opór obwodowy i w konsekwencji utrzymuje podwyższone ciśnienie tętnicze. Dowodem na podwyższoną aktywność układu współczulnego, pomimo ustania skurczu mięśni, jest utrzymująca się w obecności zakumulowanych metabolitów wysiłkowych, podwyższona aktywność nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne mięśni szkieletowych [Mark i wsp. 1985].

W wyżej wspomnianych badaniach Winchester i wsp. stwierdzono, że warunkiem, aby zatrzymanie metabolitów wysiłkowych w niepracującym już mięśniu skutkowało utrzymaniem się podwyższonego ciśnienia tętniczego, było zachowanie czucia w badanej kończynie, tzn. zachowanie komunikacji pomiędzy zakończeniami nerwów czuciowych w mięśniu a ośrodkowym układem nerwowym. Jeśli do akumulacji metabolitów dochodziło w kończynie z upośledzonym czuciem, wtedy nie pojawiał się presyjny odruch wysiłkowy.

Współdziałanie polecenia ośrodkowego aktywnego od początku trwania wysiłku statycznego i wzmagającego się, w miarę trwania wysiłku, presyjnego odruchu wysiłkowego, powinno wywołać określony przebieg reakcji układu krążenia. W początkowej fazie winniśmy obserwować przyspieszenie rytmu serca i relatywnie mały wzrost ciśnienia tętniczego [Seals i Enoka, 1989]. W miarę gromadzenia się metabolitów wysiłkowych, ciśnienie tętnicze powinno nadal wzrastać na skutek coraz silniejszego pobudzenia układu współczulnego, powodującego narastanie całkowitego oporu obwodowego.

Uśrednione zmiany średniego ciśnienia tętniczego (MAP), rytmu serca (HR) i całkowitego oporu obwodowego (TPR), obliczonego na podstawie zmiany objętości wyrzutowej serca (SV) zmierzonej przy pomocy obrazowania dopplerowskiego, ukazują - zgodny ze spodziewanym - przebieg odpowiedzi układu krążenia na intensywny wysiłek statyczny typu handgrip.

Indywidualny charakter odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip

Uśrednione wartości wskaźników wpływu wskazują, że w początkowej fazie intensywnego skurczu statycznego główny udział we wzroście ciśnienia tętniczego ma wzrost HR. W końcowej fazie skurczu główny udział we wzroście ciśnienia tętniczego ma wzrost TPR. Jest to wynik zgodny z oczekiwaniem. Również indywidualne przebiegi zmiany tych wielkości u większości badanych są z tym schematem zgodne. Jednak niektóre indywidualne odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny odbiegają znacznie od tego schematu.

O istnieniu indywidualnego zróżnicowania odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip informowali Ewing i wsp. [1973]. Stwierdzili oni, że wzrost ciśnienia tętniczego u części osób z nadciśnieniem tętniczym był spowodowany przyspieszeniem rytmu serca, u części zwiększeniem się całkowitego oporu obwodowego.

Indywidualne zróżnicowanie odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip może wyjaśniać znaczne rozbieżności w piśmiennictwie dotyczące przyczyny wzrostu ciśnienia tętniczego podczas tego wysiłku. Wzrost TPR podczas wysiłku statycznego typu handgrip został opisany przez Paulev i wsp. [1991], Bakke i wsp. [2007], Krzemiński i wsp. [2009, 2012] oraz Bilińska i wsp. [2010]. O braku wzrostu TPR informują Friedman i wsp. [1992] oraz Dyson i wsp. [2010], o niewielkim zmniejszeniu TPR donoszą Shoemaker i wsp. [2007]. Właściwym podejściem do tego problemu, zaprezentowanym przez Watanabe i wsp. [2013] jest uznanie, że nie ma jednego wzorca reakcji układu krążenia na ten rodzaj wysiłku.

Powstaje pytanie, jak pogodzić obserwacje, mówiące o połączonym działaniu dwóch mechanizmów, w wyniku którego obserwujemy „kanoniczną” odpowiedź układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip z faktyczną różnorodnością tej reakcji. Na tę „kanoniczną” odpowiedź składa się wzrost rytmu serca spowodowany inhibicją układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe (CC), rozpoczynającą się wraz z rozpoczęciem wysiłku i trwającej przez czas jego trwania oraz stopniowy wzrost TPR i dalsze przyspieszenie rytmu serca w wyniku narastającej aktywacji układu współczulnego spowodowanej przez presyjny odruch wysiłkowy (EPR).

Możliwym wyjaśnieniem indywidualnie zróżnicowanej reakcji układu krążenia na wysiłek typu handgrip jest następująca hipoteza. Zarówno polecenie ośrodkowe, jaki i presyjny odruch wysiłkowy nie tylko wpływają na AUN w sobie właściwy, wyżej opisany sposób, ale również zmieniają poziom nastawienia ciśnienia tętniczego (*arterial pressure set level*) ośrodka regulującego ciśnienie tętnicze. Poziom nastawienia ciśnienia tętniczego to wysokość ciśnienia tętniczego, jaką układ regulacji ciśnienia tętniczego przyjmuje za właściwą w określonej sytuacji. W okresach, w których ciśnienie tętnicze nie zmienia się, można przyjąć, że poziom nastawienia ciśnienia tętniczego jest stały. W sytuacji, gdy wysokość ciśnienia tętniczego zmienia się a poziom nastawienia pozostaje niezmienny, mechanizmy regulujące ciśnienie tętnicze starają się je doprowadzić do poziomu nastawienia. Gdy ciśnienie tętnicze mierzone przez baroreceptory zatok szyjnych i łuku aorty, różni się od poziomu nastawienia, uruchamiany jest odruch z baroreceptorów (*baroreflex*), zmieniający aktywność AUN w taki sposób, aby doprowadzić ciśnienie tętnicze do poziomu nastawienia.

Gdyby CC i EPR uruchomiły mechanizmy wzrostu ciśnienia tętniczego, bez równoczesnego podwyższenia poziomu nastawienia ciśnienia tętniczego, to odruch z baroreceptorów uniemożliwiłby wzrost ciśnienia tętniczego. Zatem, warunkiem wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku jest podwyższenie poziomu nastawienia. Ebert i wsp. [1986] wykazali, że poziom nastawienia ciśnienia tętniczego jest podwyższony podczas wysiłku statycznego typu handgrip, obserwację tę potwierdzili Iellamo i wsp. [1994] oraz Kamiya i wsp. [2001].

Co więcej, samo podwyższenie poziomu nastawienia ciśnienia tętniczego jest wystarczające do wywołania faktycznego wzrostu tego ciśnienia. W jaki sposób zostanie ten wzrost zrealizowany nie jest istotne, istotne jest tylko, aby ciśnienie tętnicze osiągnęło poziom nastawienia. Iellamo i wsp [1994] ujęli to w następujący sposób: podczas trwania ćwiczenia izometrycznego układ sercowo-naczyniowy może stosować różne strategie w celu osiągnięcia obowiązkowego wzrostu ciśnienia tętniczego, “the cardiovascular system can utilize different strategies to achieve the obligatory blood pressure increase during isometric exercise”.

Wydaje się, że sposób podwyższania ciśnienia tętniczego zależy od aktualnych możliwości układu autonomicznego oraz od indywidualnego wzorca. Dobrze to ilustruje, wspomniane we Wstępie, badanie Martin i wsp. [1974]. Badacze ci stwierdzili, że podczas wysiłku typu handgrip ciśnienie tętnicze wzrastało na skutek wzrostu rytmu serca. Po podaniu propranololu, blokującego wpływ układu współczulnego na rytm serca, wzrost ciśnienia tętniczego był spowodowany zwiększeniem całkowitego oporu obwodowego.

Ocena czynności układu autonomicznego na podstawie analizy odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip

Ocenę reaktywności układu przywspółczulnego podczas testu handgrip możemy oprzeć na zmianach częstości rytmu serca. Jak to zostało omówione, przyczyną przyspieszenia rytmu serca w pierwszej fazie wysiłku statycznego jest zahamowanie aktywności tego układu przez polecenie ośrodkowe. Dalsze narastanie częstości skurczów serca może być związane ze wzrostem aktywności układu współczulnego, związane z działaniem presyjnego odruchu wysiłkowego. O pojawieniu się wzmożonej aktywności układu współczulnego można by wnioskować na podstawie wzrostu TPR. Należy jednak wspomnieć o jeszcze jednej możliwej przyczynie wzrostu rytmu serca; jest nią zwiększenie siły polecenia ośrodkowego. W miarę narastającego zmęczenia mięśni konieczne jest, do utrzymania zadanej siły skurczu, wzmożenie polecenia ośrodkowego. Może to spowodować silniejsze hamowanie układu przywspółczulnego i w konsekwencji większe przyspieszenie rytmu serca.

Osobnym zagadnieniem jest indywidualna relacja pomiędzy siłą polecenia ośrodkowego i zmianą rytmu serca. Wolno sądzić, że relacja ta zależy od indywidualnego postrzegania ciężkości wysiłku. Relacja taka zachodzi w przypadku wysiłków dynamicznych. Subiektywna ocena ciężkości tych wysiłków oceniana jest w skali Borga. Stwierdzono, że wzrost częstości skurczów serca koreluje ze wzrostem subiektywnej oceny ciężkości wysiłków. Powstaje pytanie, czy taka relacja ma miejsce w przypadku wysiłków statycznych. Gdyby tak było, to znając subiektywną ocenę ciężkości wysiłku moglibyśmy ocenić reaktywność układu przywspółczulnego w stosunku do subiektywnej oceny ciężkości wysiłku. Na podstawie faktu, że obciążenie, rozumiane jako siła skurczu, jest dostosowane do indywidualnych możliwości badanego w taki sposób, że siła skurczu utrzymywana przez badanego na poziomie 30% maksymalnej siły skurczu (30% MVC), możemy przypuszczać, że subiektywne odczucie ciężkości takiego wysiłku jest podobne u różnych osób.

Reasumując, wydaje się, że reaktywność układu przywspółczulnego, rozumianą, jako hamowanie jego aktywności pod wpływem polecenia ośrodkowego, można by oceniać na podstawie wzrostu rytmu serca w pierwszej fazie wysiłku statycznego, w której nie dochodzi jeszcze do wzrostu TPR. Jednak ocena zmiany TPR wymaga już pomiaru ciśnienia tętniczego i objętości wyrzutowej.

Ocena reaktywności układu współczulnego powinna opierać się na pomiarze TPR, gdyż TPR zależy od aktywności układu współczulnego, układ przywspółczulny nie wpływa na wielkość TPR. Przyjęcie za miarę reaktywności układu współczulnego zmiany ciśnienia tętniczego nie jest zasadne, gdyż na zmianę tego ciśnienia ma wpływ rytm serca zależny od obu

części układu współczulnego i objętość wyrzutowa. Relacja pomiędzy zmianą tej objętości a aktywnością układu autonomicznego nie jest znana.

Charakter zmiany ciśnienia tętniczego, bez dodatkowych informacji o zmianie rytmu serca i zmianie objętości wyrzutowej, nie pozwala na wnioskowanie o charakterze zmiany TPR. Przykładem, pokazującym sytuację, w której wzrost ciśnienia tętniczego nie jest wynikiem wzrostu TPR jest odpowiedź hemodynamiczna badanego M12, u którego wzrost ciśnienia tętniczego nastąpił w wyniku wzrostu rytmu serca i pomimo spadku TPR. Przykładem, gdy dochodzi do wzrostu TPR przy spadku ciśnienia tętniczego jest badana K14, u której zmniejszenie się objętości wyrzutowej o 22% sprawiło, że pomimo wzrostu całkowitego oporu obwodowego o 18,8 %, ciśnienie tętnicze zmalało. W przypadku tych badanych wynik oceny reaktywności układu współczulnego na podstawie zmiany ciśnienia tętniczego byłby przeciwny do oceny opartej na zmianie TPR.

Wyniki badań przedstawionych w tej pracy pokazały, że w końcowej fazie wysiłku statycznego, u ośmiu z czternastu badanych, główną przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego był wzrost obwodowego oporu naczyniowego. Jednak relacja pomiędzy zmianą ciśnienia tętniczego a zmianą całkowitego oporu obwodowego zależy od zmiany objętości wyrzutowej. Ilustruje to przykład badanej K2, u której ciśnienie tętnicze wzrosło o 11,5 % a TPR wzrosło o 26,4%. U tej badanej ocena wzrostu aktywności współczulnej na podstawie wzrostu ciśnienia tętniczego byłaby zaniżona w stosunku do oceny na podstawie zmiany TPR i spowodowane by to było przez 10,5% zmniejszenie objętości wyrzutowej. Wydaje się zasadne stwierdzenie, że ilościowa ocena reaktywności układu współczulnego na podstawie wielkości wzrostu ciśnienia tętniczego nie jest wiarygodna, powinna ona uwzględniać wielkość zmiany objętości wyrzutowej po to, aby móc ocenę reaktywności tego układu oprzeć na zmianie całkowitego oporu obwodowego.

Powstaje jednak pytanie, czy wzrost TPR jest tożsamy ze wzrostem aktywności układu współczulnego. Za odpowiedzią twierdzącą przemawia to, że oporowe naczynia tętnicze, to jest drobne naczynia tętnicze, w obrębie których dochodzi do istotnego spadku ciśnienia tętniczego, np. ze 100 mm Hg do 20 mm Hg, są unerwione wyłącznie przez układ współczulny i wzrost aktywności tego układu powoduje skurcz mięśni gładkich, znajdujących się w ścianach tych naczyń. Prowadzi to zmniejszenia, a nawet zamknięcie, światła tych naczyń i w efekcie do wzrostu TPR. Jednak, co może zaskakiwać, porównanie zmiany TPR i MSNA, wskazuje, że zmiany te nie zawsze są zgodne. Hart i wsp. [2011] stwierdzili istnienie statystycznie istotnej dodatniej korelacji pomiędzy aktywnością nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne w mięśniach szkieletowych (MSNA) a TPR u młodych mężczyzn i kobiet po

menopauzie. U młodych kobiet takiej korelacji nie wykryto, jednak po zablokowaniu receptorów β korelacja taka pojawiła się. W celu zablokowania tych receptorów użyto propranololu, który powoduje nieselektywną blokadę receptorów β , w tym blokadę receptorów β_2 , których pobudzenie powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych. Nie wiadomo, dlaczego pobudzenie receptorów β_2 miałyby być bardziej skuteczne u młodych kobiet niż u młodych mężczyzn i kobiet po menopauzie. Autorzy wysuwają hipotezę, że jest to wynik oddziaływania estrogenów u na receptor β_2 . Wyżej opisane wyniki należy traktować z pewną dozą ostrożności, gdyż badacze ci wartość TPR obliczali metodą Modelflow. Należy też zaznaczyć, że pomiar MSNA jest trudny i inwazyjny, wymaga wkłucia się w nerwy, w których znajdują się aksony unerwiające mięśnie gładkie naczyń krwionośnych. Pomiar MSNA raczej nie nadaje się do zastosowania w rutynowych testach AUN.

Relacja pomiędzy ciśnieniem pulsu a objętością wyrzutową w świetle modelu objętościowo propagacyjnego układu tętniczego

Ciśnienie pulsu, czyli różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym jest uważane za miarę objętości wyrzutowej. Kluczowe dla prawidłowego określenia relacji pomiędzy ciśnieniem pulsu a objętością wyrzutową jest poznanie relacji pomiędzy ciśnieniem tętniczym, objętością krwi w układzie tętniczym, prędkością przepływu i propagacją fali tętna.

Zgodnie z modelem objętościowo propagacyjnym, ciśnienie tętnicze w okresie wyrzutowym jest sumą ciśnienia objętościowego i ciśnienia propagacyjnego [Wang i wsp. 2003]. Ciśnienie objętościowe jest, zgodnie z tym modelem, jednakowe w całym układzie tętniczym, co oznacza, że rośnie i maleje w jednakowy sposób w we wszystkich punktach tego układu. Konsekwencją tego jest to, że ciśnienie objętościowe nie generuje w układzie tętniczym osiowego gradientu ciśnienia, co uniemożliwia osiowy przepływ krwi, czyli przemieszczanie się krwi wzdłuż naczyń tętniczych. Istotnie, w okresie powyrzutowym nie obserwuje się w aorcie przepływu osiowego. Spadek ciśnienia jest skutkiem przepływu krwi w kierunku radialnym, do naczyń bocznych.

Ustalenie przebiegu ciśnienia objętościowego w okresie wyrzutowym nie jest łatwe. Znamy jego przebieg w okresie powyrzutowym, gdy ciśnienie propagacyjne zanika. W tym okresie jest to po prostu przebieg ciśnienia tętniczego. Przyjmujemy, że ciśnienie objętościowe zależy od całkowitej objętości krwi w układzie tętniczym. Objętość ta w okresie wyrzutowym najpierw rośnie, gdyż więcej krwi do tego układu dopływa niż z niego odpływa. Napływ krwi osiąga szczyt, potem maleje. Mamy prawo przyjąć, że w miarę wzrostu ciśnienia tętniczego, odpływ krwi z układu tętniczego rośnie. Jest zatem możliwe, że jeszcze w okresie wyrzutowym pojawia się przewaga odpływu krwi z układu tętniczego nad jej napływem. Oznacza to, że

najpierw ciśnienie objętościowe rośnie, ale jeszcze przed zamknięciem zastawek aortalnych może zacząć maleć. Dokładne odtworzenie przebiegu ciśnienia objętościowego może być trudne.

W tym kontekście warto podkreślić potencjalne znaczenie obserwacji, że przebieg zmiany impedancji elektrycznej w segmencie klatki piersiowej może być interpretowany jako przebieg zmiany objętości krwi w układzie tętniczym. Potwierdzeniem takiej interpretacji jest to, że przebieg zmiany impedancji jest w okresie wyrzutowym relatywnie łagodny, nie ma w nim początkowej fazy szybkiego wzrostu. Można powiedzieć, że jest on scałkowanym przebiegiem szybkiego napływu krwi do układu tętniczego. Kolejnym potwierdzeniem jest to, że przebieg zmian impedancji elektrycznej w/w segmentu klatki piersiowej w okresie powyrzutowym jest podobny do przebiegu zmniejszania się ciśnienia tętniczego w tym okresie. Właśnie z tego powodu w pracy użyto przebiegu zmiany impedancji elektrycznej do odtworzenia hipotetycznego przebiegu ciśnienia objętościowego.

W okresie wyrzutowym generowany jest na początku wyrzutu bardzo duży gradient ciśnienia. Powstaje on w ten sposób, że tworzy się lokalne zwiększenie objętości krwi, co wiąże się z lokalnym wzrostem średnicy naczynia i tym samym z lokalnym zwiększeniem ciśnienia krwi [Barnett i wsp. 1961]. Ten lokalny i propagujący się wzrost ciśnienia krwi jest właśnie ciśnieniem propagacyjnym. Lokalne zwiększenie objętości krwi, średnicy naczynia tętniczego i ciśnienia krwi propagują się w kierunku obwodowym. Pomiędzy odcinkiem naczynia, w którym ciśnienie krwi jest podwyższone a odcinkiem naczynia znajdującym się przed nim (od strony obwodowej) powstaje lokalny gradient ciśnienia nadający krwi lokalne przyspieszenie osiowe w kierunku obwodowym co powoduje jej ruch w tym kierunku. Przemieszczanie krwi w kierunku obwodowym powoduje, że lokalny wzrost objętości krwi i jej ciśnienia przemieszcza się w kierunku obwodowym, co z kolei powoduje pojawienie się lokalnego gradientu ciśnienia w dalszym odcinku naczynia tętniczego. Wynika stąd, że przepływ osiowy pojawia się z w kolejnych odcinkach naczynia z pewnym opóźnieniem, co jest zgodne ze stanem faktycznym [Olson 1968].

Zgodnie z modelem objętościowo - propagacyjnym możliwy jest związek pomiędzy SV a PP. Model objętościowo - propagacyjnym postuluje istnienie liniowego związku między osiową prędkością krwi a ciśnieniem propagacyjnym. Jeśli tak jest, to całkując krzywą ciśnienia propagacyjnego otrzymamy wartość proporcjonalną do objętości wyrzutowej. Jeśli dalej założymy, że wartość PP jest proporcjonalna, pomijając kwestię ciśnienia objętościowego, do maksymalnej prędkości osiowej krwi i przyjmując, że przebieg ciśnienia propagacyjnego i czas trwania wyrzutu krwi z lewej komory są zachowane w kolejnych cyklach pracy serca, to

obszar pod krzywą przebiegu ciśnienia propagacyjnego jest proporcjonalny do jego wysokości. To oznacza, że zmiany wartości PP mogłyby odzwierciedlać zmiany SV. Aby uzyskać krzywą ciśnienia propagacyjnego, należy od krzywej ciśnienia tętniczego odjąć krzywą ciśnienia objętościowego.

Należy zaznaczyć, że ciśnienie pulsu jest wielkością lokalną. Bowiem przyjmując model objętościowo - propagacyjny, nie możemy zakładać, że ciśnienie skurczowe odpowiada maksymalnej objętości krwi w układzie tętniczym. Raczej odpowiada ono maksymalnej objętości krwi w miejscu, które „widzi” miernik ciśnienia. Dowodem na to jest, być może, fakt, że maksimum ciśnienia tętniczego pojawia się tym później, im dalej od serca ciśnienie tętnicze jest mierzone a jego wartość i tym samym wartość PP również zależy od miejsca pomiaru [McDonald 1974].

Fala odbita jako możliwy czynnik zaburzający relację pomiędzy ciśnieniem propagacyjnym a objętością wyrzutową

Czynnikiem, zaburzającym relację pomiędzy wielkością ciśnienia propagacyjnym a wielkością SV może być fala odbita. Fala odbita pojawia się, gdy fala pierwotna, propagująca się w kierunku obwodowym, napotyka bifurkację lub znaczącą zmianę podatności ściany naczynia tętniczego. Fala odbita propaguje się w kierunku dosercowym a wzrost ciśnienia z nią związany dodaje się do ciśnienia fali pierwotnej. Oznacza to, że fala odbita powoduje zmianę przebiegu ciśnienia tętniczego i chwilowe jego podwyższenie. Fala odbita może dojść do początkowego odcinka aorty w początkowej fazie wyrzutu krwi z lewej komory serca, może ona pojawić się też później a nawet po zakończeniu wyrzutu. Czas pojawienia się fali odbitej w centralnym odcinku aorty, liczony od momentu początku wyrzutu krwi z lewej komory serca, może zleżeć od prędkości propagacji fali ciśnienia propagacyjnego, która z kolei zależy od sztywności ścian aorty. Sztywność ściany naczyń tętniczych jest osobniczo zróżnicowana, dlatego też moment pojawienia się fali odbitej w centralnym odcinku aorty może być różny u różnych osób. Murgo i wsp. [1980] zaproponowali klasyfikację typów przebiegów ciśnienia krwi. Typ A jest charakterystyczny dla ludzi starszych o sztywniejszych tętnicach, fala odbita pojawia się już w okresie skurczowym a okres powyrzutowy może być opisany jako eksponencjalny spadek ciśnienia. Typ C charakterystyczny jest dla ludzi młodych, fala odbita pojawia się w okresie powyrzutowym zaburzając eksponencjalny przebieg ciśnienia. Co więcej, wydaje się zasadne domniemanie, że nawet u tej samej osoby moment pojawienia się fali odbitej też może być zmienny. Powodem tego jest to, że na prędkość propagacji fali odbitej może wpływać ciśnienie tętnicze przez zmianę sztywności ścian naczyń tętniczych [Histand i Anliker 1973]. Ze wzrostem ciśnienia rośnie ta sztywność, co powoduje zwiększenie prędkości

propagacji w kierunku od- i dosercowym, co mogłoby wpływać na moment pojawienia się fali odbitej w bliskości serca.

Wielkość fali odbitej zależy w pewnym stopniu od wielkości oporu naczyniowego. Fala ta ulega wzmocnieniu w wyniku wzrostu oporu naczyniowego [Trautwein, Gauer i Koepchen 1972]. Spowodowana przez falę odbitą zmiana przebiegu ciśnienia tętniczego zachodząca w fazie wyrzutu krwi z lewej komory mogłaby wpływać na oszacowanie wartości SV metodą Modelflow i innymi metodami, opartymi na ocenie przebiegu ciśnienia propagacyjnego.

Przydatność reokardiografii i metod opartych na analizie przebiegu ciśnienia tętniczego w badaniu odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny.

Czy jest możliwe wnioskowanie o zmianach aktywności obu części układu autonomicznego, gdy nie dysponujemy wiarygodnym pomiarem SV? Uzyskane w tej pracy wyniki sugerują, że gdy procentowy wzrost MAP pod koniec trzypięciominutowego wysiłku typu handgrip jest znaczący, około trzydziestoprocentowy, to prawdopodobnie doszło również do znaczącego wzrostu TPR i znaczącego wzrostu aktywności układu współczulnego. W przypadku umiarkowanego wzrostu MAP (10-20%) bardziej prawdopodobny jest wzrost TPR aniżeli spadek, w przypadku małych, kilkuprocentowych wzrostów MAP lub zmniejszenia się MAP, bardziej prawdopodobny jest spadek TPR aniżeli wzrost. Należy jednak podkreślić, że nie wolno utożsamiać wzrostu MAP ze wzrostem TPR i tym samym ze wzrostem aktywności układu współczulnego oraz że nie wolno przyjmować, że zmniejszenie MAP oznacza zmniejszenie TPR i świadczy o zmniejszeniu aktywności tego układu.

Skoro do analizy odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip potrzebna jest znajomość objętości wyrzutowej, to każda metoda pozwalająca tę objętość zmierzyć, najlepiej w sposób ciągły, jest przydatna.

Pomiar prędkości przepływu krwi przez aortę techniką Dopplerowską jest jednym ze sposobów pośredniego pomiaru objętości wyrzutowej. Zaletą tej metody jest bezpośredni związek prędkości przepływu krwi z objętością wyrzutową. Wadą tej metody jest konieczność użycia drogiego sprzętu i udział doświadczonego operatora w pomiarze oraz trudność w uzyskaniu dobrej powtarzalności pomiarów z uwagi na konieczność utrzymywania niezmiennych pozycji wiązki ultradźwięków w stosunku do naczynia krwionośnego.

Szczególnie przydatne do pomiaru objętości wyrzutowej wydają się być metody oparte na analizie przebiegu ciśnienia tętniczego mierzonego nieinwazyjnie i reokardiografia impedancyjna. Zaletami tych metod jest nieinwazyjność, łatwość i niski koszt użycia, możliwość ciągłego pomiaru, co pozwala uzyskiwać wartości objętości wyrzutowej dla kolejnych cykli pracy serca. Niestety, wyniki badań przedstawione w tej pracy nie uzasadniają

ich stosowania do oceny zmiany objętości wyrzutowej, przynajmniej w zastosowanym w tej pracy schemacie doświadczenia.

Udział zmiany SV w zmianie ciśnienia tętniczego w końcowej fazie testu jest kluczowy dla oceny wpływu trzyminutowego wysiłku statycznego na czynność układu autonomicznego, gdyż pozwala obliczyć udział zmiany TPR w zmianie ciśnienia tętniczego. To z kolei umożliwia stwierdzenie, czy i w jakim stopniu doszło do zmiany aktywności układu współczulnego. Metoda obrazowania dopplerowskiego ukazuje, że SV pod koniec wysiłku statycznego była mniejsza niż przed jego rozpoczęciem. Oznacza to, po uwzględnieniu faktu, że w tym momencie rytm serca był bliski wyjściowego, iż wzrost ciśnienia tętniczego był spowodowany wzrostem TPR. Co więcej, udział wzrostu TPR we wzroście MAP był ponad stu procentowy.

Według metody Modelflow, zarówno udział SV jak i udział TPR we wzroście MAP pod koniec wysiłku były dodatnie. Przeciwny do metody obrazowania dopplerowskiego był rezultat uzyskany metodą reokardiografii impedancyjnej; udział wzrostu SV we wzroście ciśnienia tętniczego był ponad stu procentowy a udział TPR był ujemny. Jeśli zatem przyjąć wyniki uzyskane metodą obrazowania dopplerowskiego za referencyjne, to ani metoda Modelflow, ani tym bardziej metoda reokardiografii impedancyjnej, nie może być uznana za przydatną do oceny zmiany czynności układu autonomicznego spowodowanej przez trzyminutowy wysiłek statyczny typu handgrip.

W przypadku metody Modelflow i pozostałych metod, w których wartość SV obliczana jest na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego, czynnikiem, który może powodować błędne oszacowanie SV, jest niepoprawny pomiar ciśnienia tętniczego przy pomocy urządzenia Finapres. Poprawny pomiar ciśnienia tętniczego przy pomocy tego urządzenia wymaga znalezienia odpowiedniego punktu pracy – ciśnienia w mankiecie, dla którego ciśnienie transmuralne tętnicy w palcu dłoni wynosi zero. Istnieje kilka metod znalezienia właściwego ciśnienia [Penaz 1992]. W urządzeniu Finapres stosowana jest automatyczna metoda PhysioCal opracowanej przez Wesselinga i wsp. [1985]. Algorytm polega na znalezieniu wartości ciśnienia w mankiecie, przy którym amplituda cyklicznych zmian objętości tętnicy jest największa. Wartość ta powinna odpowiadać wartości średniego ciśnienia w tym naczyniu krwionośnym. Pełną procedurę kalibracji urządzenie Finapres przeprowadza przed rozpoczęciem doświadczenia. Następnie, co około 70 sekund, kontrolowana jest poprawność kalibracji. Gdy zmiany średniego ciśnienia tętniczego są szybkie, jak może mieć to miejsce podczas wysiłku statycznego, przyjęty punkt pracy urządzenia może być nieprawidłowy.

Na prawidłowość pomiaru ciśnienia tętniczego wykonywanego przez urządzenia Finapres ma wpływ napięcie mechaniczne ścian naczyń tętniczych w palcu. Wzrost tego napięcia w wyniku zmniejszaniem temperatury palca, powoduje skurcz naczyń tętniczych, co zawyża mierzone ciśnienia skurczowego, choć wartość mierzonego ciśnienie rozkurczowe nie ulega zmianie [Tanaka i Thulesius 1993]. Zmiana napięcia ścian naczyń w palcu może być spowodowana nie tylko czynnikami lokalnymi, ale może też być skutkiem wzrostu aktywności układu współczulnego, a przecież tego właśnie wzrostu oczekujemy w czasie wysiłku statycznego. Nieprawidłowy pomiar ciśnienia tętniczego może mieć wpływ na obliczaną w metodzie Modelflow wartość SV.

Dyson i wsp. [2010] stwierdzili, że sytuacji, w której wzrósł opór obwodowy, podawana przez urządzenie Finapres wartość objętości wyrzutowej była niższa od wartości zmierzonej metodą referencyjną. W sytuacji, gdy opór obwodowy malał, podawana przez urządzenie Finapres wartość objętości wyrzutowej była zawyżona. Jeśli zatem dochodzi do wzrostu oporu obwodowego w trakcie wysiłku statycznego, może też dochodzić do zaniżenia wartości objętości wyrzutowej, podawanej przez urządzenie Finapres. W tym kontekście warto wspomnieć, że wyniki przedstawione w tej pracy wskazują, że pod koniec wysiłku SV mierzona tym urządzeniem wzrosła ponad wartość wyjściową, choć metoda referencyjna wykazała, że SV była od wartości wyjściowej mniejsza.

W najczęściej stosowanym wzorze na objętość wyrzutową tj. we wzorze Kubicka objętość wyrzutowa jest obliczano na podstawie iloczynu maksymalnej wartości pierwszej pochodnej impedancji elektrycznej mierzonego segmentu klatki piersiowej i czasu trwania okresu wyrzutowego [Kubicek i wsp. 1966]. Wydaje się, że wzór Kubicka ma charakter empiryczny, co nie musi oznaczać, że zmiany SV, obliczone przy jego pomocy, są nieprawidłowe. Kierunek zmian SV, określony przy pomocy reokardiografii impedancyjnej, był częściej zgodny z kierunkiem zmiany SV określonym przy pomocy obrazowania dopplerowskiego aniżeli kierunek zmiany SV określony metodą Modelflow. Mimo to, ocena udziału zmiany SV i udziału zmiany TPR we wzroście MAP metodą Modelflow jest poprawniejsza od chybionej oceny uzyskanej metodą reokardiografii impedancyjnej.

Rezultaty przedstawione w tej pracy wskazują, że należy dążyć do zwiększenia wiarygodności oszacowania SV uzyskiwanego na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego. Pierwszą kwestią jest uzyskanie prawidłowego pomiaru ciśnienia tętniczego a w szczególności wyeliminowanie wpływu czynników lokalnych. Można to, być może, osiągnąć przez kontrolowanie warunków pomiaru ciśnienia tętniczego w palcu, przez wykonywanie pomiar ciśnienia tętniczego w dużych naczyniach tętniczych, przez stosowanie więcej niż

jednego sposobu pomiaru tego ciśnienia. Drugą kwestią jest weryfikacja modelu objętościowo – propagacyjnego przez równoczesny pomiar skojarzonych ze sobą wielkości takich jak lokalne ciśnienie tętnicze, lokalna średnica naczynia tętniczego i prędkość liniowa lokalnego przepływu krwi w różnych punktach układu tętniczego. Należy przy tym zwrócić uwagę na nieliniowość w relacjach łączących te wielkości. Zakładając, że model objętościowo – propagacyjny jest dobrym przybliżeniem właściwości układu tętniczego, trzecią kwestią jest prawidłowe rozłożenie ciśnienia tętniczego na składowe tj. na ciśnienie objętościowe, ciśnienie propagacji i ciśnienie fali odbitej. Pomyślne rozwiązanie tych problemów być może poprawiłoby wiarygodność oceny SV i, co więcej, dostarczyłoby wielu użytecznych informacji o stanie układu tętniczego i regulacji jego czynności.

Podsumowanie

Ocena zmiany aktywności układu współczulnego w odpowiedzi na test układu autonomicznego polegający na wykonaniu trzyminutowego wysiłku statycznego typu handgrip powinna opierać na ocenie zmiany całkowitego oporu obwodowego (TPR) pod koniec trwania tego wysiłku, gdyż na wielkość tego oporu ma wpływ tylko część współczulna układu autonomicznego. Można zatem przyjąć, że wzrost TPR świadczy o wzroście aktywności współczulnej, zmniejszenie TPR o spadku tej aktywności.

Standardowa ocena zmiany aktywności współczulnej na podstawie zmiany ciśnienia tętniczego może być błędna, gdyż wysokość tego ciśnienie zależy nie tylko od TPR, ale także od częstości skurczów serca (HR), regulowanej nie tylko przez część współczulną, ale i przez część przywspółczulną układu autonomicznego. Ciśnienie tętnicze zależy także od objętości wyrzutowej (SV), na którą układ autonomiczny wpływa w sposób trudny do określenia.

Zdefiniowano trzy wskaźniki wpływu H, V i R, które określają odpowiednio procentowy udział zmiany HR, SV i TPR we wzroście lub w spadku średniego ciśnienia tętniczego (MAP).

Odpowiedź układu krążenia na wyżej wspomniany test zbadano u 15 zdrowych osób (6 kobiet i 9 mężczyzn), którzy pozostawali przez czas testu w pozycji leżącej i wykonywali wysiłek statyczny z siłą skurczu na poziomie 30% maksymalnej siły skurczu dłoni. Częstość skurczów serca mierzono przy pomocy aparatu EKG, ciągły, nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego był wykonywany na palcu dłoni niepracującej przy pomocy urządzenia Finapres, pomiar SV był wykonywany metodą obrazowania dopplerowskiego a TPR był obliczany na podstawie wyżej wymienionych pomiarów.

Na podstawie uśrednionych wyników uzyskanych u 15 badanych metodą obrazowania dopplerowskiego stwierdzono, że wzrost MAP obserwowany pod koniec wysiłku statycznego był spowodowany wzrostem TPR. Wskaźnik wpływu R był pod koniec tego wysiłku większy od 100% zaś wskaźnik wpływu V był ujemny, co świadczy o tym, że doszło do spadku SV w stosunku do poziomu wyjściowego i wzrost TPR musiał też kompensować ten spadek. Mała wartość wskaźnika wpływu H świadczy o tym, że pod koniec wysiłku statycznego rytm serca był bliski wartości wyjściowej i nie wpływał znacząco na wzrost MAP.

Indywidualne reakcje układu krążenia były bardzo zróżnicowane. Stwierdzono, że pod koniec wysiłku wzrostowi średniego ciśnienia tętniczego (MAP) o około 30%, który wystąpił u 3 badanych, towarzyszył wzrost TPR o około 40%, co oznacza, że wzrost aktywności układu współczulnego mógł być większy niż wzrost MAP. Wzrost MAP od 10% do 20% wystąpił u 6 badanych, u czterech z nich TPR wzrósł, co sugeruje wzrost aktywności układu współczulnego,

ale u dwóch TPR zmalał, co może oznaczać zmniejszenie aktywności tego układu. U 5 badanych procentowy wzrost MAP był mały a nawet ujemny, u trzech z tych osób TPR zmalał, ale u dwóch wzrósł. Oznacza to, że zmiana MAP w końcowej fazie wysiłku nie jest wiarygodną miarą zmiany TPR, a więc i wzrostu aktywności współczulnej i że ustalenie faktycznej zmiany TPR wymaga pomiaru SV.

W praktyce stosowanie metody obrazowania dopplerowskiego jest trudne, dlatego zbadano wiarygodność pomiaru SV przy pomocy metod łatwiejszych w zastosowaniu: były to metody, w których wielkość SV jest obliczano na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego, w tym w szczególności metoda Modelflow i metoda reokardiografii impedancyjnej. Ocena wiarygodności polegała na porównaniu zmiany SV w stosunku do poziomu wyjściowego obliczonej przy pomocy badanej metody ze zmianą SV stwierdzoną przy pomocy metody obrazowania dopplerowskiego.

W odniesieniu do końca wysiłku statycznego stwierdzono, że zgodnie z wynikami uzyskanymi metodą Modelflow wskaźnik wpływu V był dodatni i większy od również dodatniego wskaźnika wpływu R, co oznacza, że wzrost MAP był spowodowany głównie przez zwiększenie się SV w stosunku do poziomu wyjściowego i w mniejszym stopniu przez wzrost TPR. Oznacza to, że metoda Modelflow nie doszacowała wzrost aktywności układu współczulnego.

Reokardiografia impedancyjnej przyniosła rezultaty jeszcze bardziej różniące się od tych, które uzyskano metodą obrazowania dopplerowskiego. Na końcu wysiłku wskaźnik wpływu V był dodatni, wskaźnik wpływu R był ujemny. Oznacza to, że wzrost MAP w ostatniej fazie wysiłku statycznego był skutkiem zwiększenia się SV w stosunku do poziomu wyjściowego, które dodatkowo kompensowało zmniejszenie się TPR. Jest to obserwacja odwrotna do uzyskanej metodą obrazowania dopplerowskiego i oznacza, że pod koniec wysiłku statycznego aktywność układu współczulnego zmalała. Zasadny jest zatem pogląd, że reokardiografia impedancyjna nie powinna być stosowana do oceny odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip.

Pogląd taki może wydawać się zaskakujący w świetle innych wyników opisanych w tej pracy. Jednym ze sposobów porównania badanych metod wyznaczania zmiany SV z metodą obrazowania dopplerowskiego było określenie, czy kierunek zmiany SV w danym punkcie czasowym wyznaczony metodą badaną był zgodny z kierunkiem zmiany SV określony metodą obrazowania dopplerowskiego. Stwierdzono lepszą zgodność kierunku zmiany SV dla reokardiografii impedancyjnej aniżeli dla metody Modelflow. Zgodność kierunku zmiany SV dla metody Modelflow z kierunkiem zmiany SV stwierdzonym przy pomocy obrazowania

dopplerowskiego była na poziomie przypadkowości, tzn. kierunki zmiany SV były zgodne w 50%, niezgodne również w 50%.

Z uwagi na fakt, że algorytm obliczania SV w metodzie Modelflow jest niejawnym, sprawdzono, czy użycie trzech algorytmów, które oszacowują zmianę SV na podstawie zmiany przebiegu ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutowym, pozwala uzyskać przebieg zmian SV w czasie wysiłku, zgodny z przebiegiem otrzymanym za pomocą metody referencyjnej.

Te trzy algorytmy opierają się na modelu falowo – objętościowym układu tętniczego. Zgodnie z tym modelem ciśnienie tętnicze jest sumą ciśnienia falowego i ciśnienia objętościowego. Ciśnienie falowe jest związane z propagacją fali tętna, która generuje chwilowy osiowy gradient ciśnienia i dzięki temu powoduje chwilowy przepływ osiowy krwi. Ciśnienie objętościowe jest związane z objętością krwi w układzie tętniczym i jest w całym tym układzie jednakowe, co uniemożliwia wytworzenie osiowego gradientu ciśnienia i tym samym osiowego przepływu krwi. W okresie wyrzutowym szybkie zmiany ciśnienia krwi są związane z ciśnieniem falowym, w czasie po wyrzucie krwi z serca, ciśnienie falowe znika i pozostaje ciśnienie objętościowe. Wielkość ciśnienia falowego jest, w danym miejscu, proporcjonalna do prędkości liniowej krwi, z tego powodu ciśnienie pulsu może odzwierciedlać maksymalną prędkość liniową krwi, co z kolei może odzwierciedlać wielkość objętości wyrzutowej. Teoretycznie lepszą miarą SV może być pole pod krzywą ciśnienia tętniczego w okresie wyrzutowym, ograniczone od dołu linią prostą na poziomie ciśnienia rozkurczowego. Jeszcze lepszą miarą powinno być pole ograniczone od dołu krzywą ciśnienia objętościowego.

Inne miary zgodności metod badanych, z metodą referencyjną takie jak współczynnik korelacji Pearsona (R^2), błąd procentowy (P_e), współczynnik trafień (WT) czy współczynnik chybień (WC) nie pozwalają wyróżnić którejs z metod, jako wyraźnie lepszej. W szczególności spośród metod wyznaczania zmiany SV na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego nie można wskazać metody znacząco lepszej od pozostałych

Mimo teoretycznych założeń, które wskazują na zasadność oceny wielkości SV na podstawie analizy przebiegu ciśnienia tętniczego, metody wykorzystujące taką analizę nie pozwoliły uzyskać zadawalającej trafności. Przyczyną może być to, że pomiar ciśnienia tętniczego urządzeniem Finapres jest dokonywany na tętniczkach palca dłoni i wzrost napięcia ściany tętniczki, np. na skutek wzrostu aktywności współczulnej mógłby wpłynąć na ten pomiar. Inną przyczyną może być wpływ fali odbitej. Fala odbita powstaje, gdy fala ciśnienia tętniczego propagująca się w kierunku odsercowym napotka bifurkację albo miejsce, w którym sztywność ścian naczynia krwionośnego znacząco się zmienia. Następuje częściowe odbicie i ciśnienie zaczyna się propagować w kierunku dosercowym. Ciśnienie fali odbitej sumuje się z

ciśnieniem fali propagującej się odsercowo. Wzrost TPR może zwiększyć wielkość fali odbitej a wzrost ciśnienia tętniczego przyspieszyć jej pojawienie się w danym punkcie układu tętniczego na skutek zwiększenia prędkości propagacji spowodowany wzrostem napięcia ściany naczynia tętniczego. Zarówno TPR jak i ciśnieni tętnicze zmieniają się w trakcie wysiłku statycznego, dlatego można się spodziewać zmiany w sposobie wpływu fali odbitej na przebieg ciśnienia tętniczego. Nieuwzględnienie zmieniającego się w czasie wysiłku oddziaływaniu fali odbitej na przebieg ciśnienia tętniczego może wpłynąć na obliczoną wartość SV.

Konkludując; w pracy niniejszej stwierdzono, że:

1/ uśredniony przebieg odpowiedzi układu krążenia na wysiłek statyczny typu handgrip jest zgodny z podawanym w piśmiennictwie,

2/ indywidualna odpowiedź układu krążenia jest bardzo zróżnicowana, w szczególności dotyczy to relacji między całkowitym oporem obwodowym a średnim ciśnieniem tętniczym,

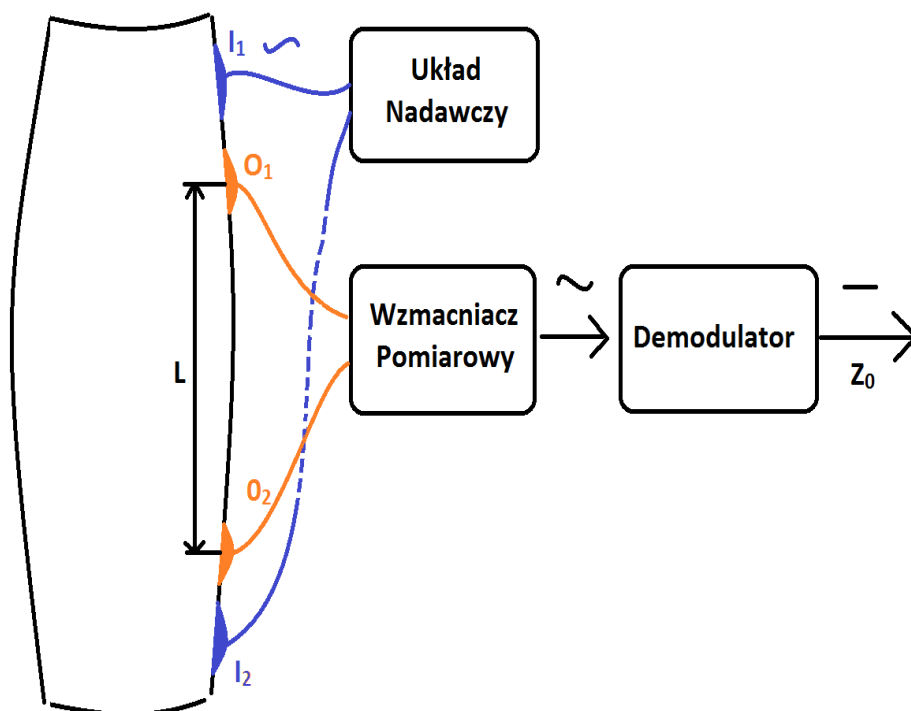
3/ zmiana ciśnienia tętniczego nie odzwierciedla zmiany całkowitego oporu obwodowego, a tylko zmianę tego oporu można wiązać ze zmianą aktywności współczulnej części układu autonomicznego,

4/ w celu określenia zmiany oporu obwodowego konieczne jest zmierzenie zmiany objętości wyrzutowej,

5/ reokardiografia impedancyjna i metody określania zmiany objętości wyrzutowej na podstawie przebiegu ciśnienia tętniczego w palcu nie pozwalają na wiarygodne określenie zmiany objętości wyrzutowej w czasie wysiłku statycznego typu handgrip.

Załącznik 1. Reokardiografia Impedancyjna

Reokardiografia impedancyjna jest metodą wykorzystującą pomiar impedancji elektrycznej klatki piersiowej. Podczas pomiarów mierzona jest amplituda napięcia odkładającego się na badanym segmencie ciała w wyniku stymulacji prądem o przebiegu sinusoidalnym i częstotliwości z zakresu 20-100 kHz. Prąd aplikacyjny ma stałą amplitudę, niższą niż 5 mA, jest on nie wyczuwalny przez pacjenta [Cybulski 2011]. Rejestrowany sygnał jest wzmacniany, z wykorzystaniem wzmacniacza pomiarowego i demodulowany. W metodzie tetrapolarnej elektrody nadawcze i odbiorcze są od siebie rozdzielone (Rysunek 26).



Rysunek 26: Uproszczony schemat pomiarowy dla tetrapolarnej reokardiografii impedancyjnej. Na badany segment ciała (elektrody I_1 i I_2) aplikowany jest prąd zmienny o stałej amplitudzie. Napięcie pomiędzy elektrodami O_1 i O_2 jest wzmacniane za pomocą wzmacniacza pomiarowego a następnie demodulowane.

Jako pierwsi pracę na temat pomiaru elektro-impedancji opublikowali Atzler i Lehmann [1932]. Autorzy na podstawie zarejestrowanego sygnału wyznaczyli czas poszczególnych faz cyklu pracy serca.

Nyboer i wsp. [1950] zaproponował model wiążący zmiany elektro-impedancji klatki piersiowej z zmianami jej objętości. W pracy zaproponowano hipotezę, że przewodność tkanki jest równoległym połączeniem poszczególnych przewodności jej składowych. W takim

przypadku tkanka modelowana jest za pomocą równolegle połączonych przewodności a każda zmiana objętości krwi, będąca wynikiem napływu lub odpływu krwi z badanego segmentu, tworzy lub usuwa ścieżkę przepływu prądu. Wartość zmian rezystancji wywołanej przez przepływ krwi (R_b) można wyliczyć na podstawie równania:

$$R_b = \frac{R_N * R_0}{R_0 - R_N} \approx \frac{R_0^2}{\Delta R} \quad (42)$$

Gdzie: R_n -oznacza wartość oporu tkanki po zmianie objętości krwi, R_0 wartość oporu przed zmianą. Przybliżone równanie na wartość R_b jest poprawne, gdy zmiany oporu wywołane przez napływ krwi są małe w stosunku do wartości całkowitego oporu badanego segmentu. Nyboer [1950] stwierdził, że relacja pomiędzy objętością krwi w segmencie a jego przewodnością jest funkcją liniową. Nyboer badał omawianą zależność *in vitro*, dla elastycznych cylindrów, będących analogiem kształtu naczyń krwionośnych, dla szerokiego zakresy zmian ich objętości. Obecność mięśni lub kości w badanym cylindrze zmieniało współczynniki funkcji, ale nie zmieniało jej liniowego charakteru.

Rezystancja jednorodnego przewodnika o jednakowym przekroju poprzecznym do kierunku przepływu prądu wynosi:

$$R = \rho \frac{l}{s} = \rho \frac{l^2}{V} \quad (43)$$

Gdzie: ρ – rezystywność materiału, z którego wykonany jest przewodnik; l -długość przewodnika; s – przekrój przewodnika; V – objętość przewodnika (dla dowolnego graniastosłupa $V=s*l$).

Po podstawieniu wzorów 42 i 43 otrzymuje się wzór Nyboera wiążący zmiany elektro-impedancji z zmianami objętości krwi w badanym segmencie:

$$\Delta V = \rho \frac{l^2}{R_0^2} * \Delta R \quad (44)$$

R_0 jest bazową wartością elektro-impedancji a ΔR zmianą tej wartości.

Kubicek [1966] uznał, że wartość objętości wyrzutowej (SV) może zostać przybliżona poprzez zastąpienie wartość ΔR z wzoru Nyboera poprzez iloczyn maksymalnej wartości pochodnej sygnału impedancji (dZ/dt_{max}) i czasu wyrzutu krwi z lewej komory serca (ET):

$$SV = \rho \frac{l^2}{R_0^2} * \left(\frac{dZ}{dt} \right)_{max} * ET \quad (45)$$

Wzór Kubicka stał się podstawowym wzorem wykorzystywanym w Reokardiografii impedancyjnej do wyliczenia wartości SV i pozostaje ciągle jedną z najdokładniejszych metod jej wyznaczenia [Woltjer i wsp. 1996]. W cytowanej pracy porównano wartości objętości

minutowej wyznaczone za pomocą wzoru Kubicka, wzoru Srameka-Bernsteina (będącego późniejszą modyfikacją równania Kubicka) i termodilucji u 37 pacjentów po operacji serca. Metoda Kubicka znacznie lepiej korelowała z metodą referencyjną niż metoda Srameka-Bernsteina ($r=0,90$, $sd = 0,5$) vs ($r=0,64$, $sd = -4,9$).

Wadą równania Kubiczka jest jego zależność od rezystywności krwi, Mohapatra i wsp. [1977] wyznaczyli wykładniczą zależność rezystywności krwi od hematokrytu (udział objętości czerwonych krwinek w jednostce objętości krwi). Rezystywność krwi może wynosić od 100 do prawie 400 $\Omega \cdot \text{cm}$. Aby wyeliminować wpływ rezystywności krwi Sramek i wsp. zastąpili fizyczny model jednorodnego przewodnika (równanie 43) poprzez empiryczny model. Ciało człowieka zostało przybliżone poprzez stożek. Autorzy przyjęli stałe proporcje pomiędzy średnicą podstawy a wysokością stożka oraz uznali, że odległość między elektrodami stanowi 0,17 wysokości pacjenta, w efekcie wzór na objętość wyrzutową przyjął postać [Sramek 1982, Sramek 1984, Fortin i wsp. 2006]:

$$SV = \frac{(0,17H)^3}{4,2} * \frac{\left(\frac{dZ}{dt}\right)_{max}}{Z_0} * ET \quad (46)$$

Gdzie: H – oznacza wzrost pacjenta.

Pickett i Buell [1992] porównali wartości otrzymywane za pomocą reokardiografii impedancyjnej i termodilucji u 43 pacjentów. Jednoczesne pomiary wykonane przy pomocy obu metod korelowały na średnim poziomie ($r=0,75$; $p<0,0001$), po uśrednieniu wyników dla poszczególnych pacjentów korelacja wzrosła ($r=0,86$; $p <0,0001$). Średnia wartość objętości minutowej dla termodilucji wyniosła w badaniu $5,6 \pm 1,37$ litra/min a dla reokardiografii impedancyjnej wyniosła $4,5 \pm 1,27$ l/min. Meta-analiza wykonana przez Fullera [1992] wskazuje, że ogólna korelacja reokardiografii impedancyjnej z termodilucją wynosi $r = 0,82$.

Źródło sygnału w reokardiografii impedancyjnej nie jest precyzyjnie zdefiniowane. Krew posiada największą przewodność w ciele człowieka, jest ona około 4 razy większa niż mięśni i ponad 10 krotnie większa niż tłuszczu [Geddes i Baker 1967]. Oznacza to, że zmiany w objętość krwi w badanym segmencie będą decydowały o zmianach jego impedancji. Otwarte pozostaje pytanie czy za sygnał reokardiografii impedancyjnej odpowiadają zmiany objętości krwi w aorcie?

Kubicek [1967] w patencie złożonym w 1964 roku wskazuje, że źródłem sygnału reokardiograficznego jest krew zgromadzona w płucach a nie w aorcie. W takim przypadku reokardiografia mierzy przepływy w małym obiegu krwi a nie w dużym, korelacja metody z termodilucją wynika z zamkniętego charakteru obiegu krwi w ciele.

Pomiar impedancji klatki piersiowej jest stosowany do monitorowania funkcji oddechowej. Dla pomiarów oddechowych stosuje się ułożenie elektrod zaproponowane przez Seppe i wsp. [2013] elektrody są umieszczone w poprzek klatki piersiowej, pod pachami pacjenta, aplikacyjne na ramionach a odbiorcze na klatce piersiowej. Młyńczak i wsp. [2016] wykazali liniową relację pomiędzy sygnałem pneumo-impedancyjnym a zmianami objętości płuc. Relacja ta wykazuje pewną zmienność osobniczą i zależy od postawy ciała. Współczynniki kalibracji przyjmują inną wartość dla pozycji stojącej, siedzącej i leżącej.

Sygnał reokardiograficzny najprawdopodobniej zawiera w sobie zarówno składową oddechową jak i składową sercową. Brown i wsp. [1994] zbadali zmiany amplitudy, składowej sercowej i składowej oddechowej w sygnale elektro-impedancyjnym, w zależności od częstotliwości prądu aplikacyjnego. Badacze zaobserwowali, że obie składowe zachowują się zgodnie z modelem Cole-Cole [Cole i Cole, 1941]. Amplituda sygnału maleje wraz z wzrostem częstotliwości, przy czym komponent sercowy maleje szybciej, ma bardziej pojemnościowy charakter. Autorzy sugerują, że komponent kardiograficzny jest najprawdopodobniej sumą sygnałów pochodzących z płuc, serca i dużych naczyń krwionośnych. Model Cole-Cole opisuje tkankę za pomocą trzech elementów: równoległe połączonego oporu z pojemnością które są szeregowo połączone z oporem. Impedancja klatki piersiowej posiada składową rzeczywistą na poziomie 15-30 Ω i przesunięcie fazy wynoszące około 10°. Składowa urojona jest zazwyczaj pomijana w metodzie reokardiograficznej.

Reokardiografia impedancyjna jest szczególnie wrażliwa na artefakty ruchowe. Denniston i wsp. [1976] porównali wskazania techniki dilucji wskaźnika i reokardiografii impedancyjnej w czasie ćwiczeń na cykloergometrze. Metody wykazały dobrą korelację wyników ($r=0.90$, $p < 0.001$) dla różnych poziomów obciążenia. Jednak w czasie ćwiczeń dla obciążenia zbliżonego do maksymalnego wysiłku dla pacjenta, sygnał reokardiograficzny był na tyle zaburzony, że wyznaczenie wielkości objętości wyrzutowej stało się niemożliwe.

Wartość elektro-impedancji silnie zależy od składu klatki piersiowej. Pomerantz i wsp. [1969] wykazali na zwierzęcym modelu, że możliwa jest detekcja akumulacji 50 cm³ cieczy w klatce piersiowej. Wartość ta zmienia poziom elektro-impedancji (Z_0) co może mieć wpływ na wyznaczoną wielkość SV.

Mimo swoich ograniczeń reokardiografia impedancyjna jest tania i łatwą w użyciu nieinwazyjną techniką oceny zmian wartości objętości wyrzutowej serca. Znalazła ona zastosowanie w komercyjnie dostępnych urządzeniach m.in. monitorze Task Force firmy CNSystems Medizintechnik GmbH (Graz, Austria).

Załącznik 2: Pomiaru ciśnienia tętniczego metodą Penaza i wyznaczanie objętości wyrzutowej metodę Modelflow

Metoda Modelflow, wykorzystywana przez Finapres Medical System (Holandia), służy do wyliczenia wartości objętości wyrzutowej serca, dla każdego cyklu pracy. Wartość obliczana jest na podstawie przebiegu ciśnienia krwi i trzy-elementowego modelu Windkessel. Jako przebieg ciśnienia wykorzystywane jest odtworzone ciśnienie aortalne uzyskiwane z wykorzystaniem funkcji transferowej i nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia z palca metodą Penaza.

W 1969 roku Penaz opatentował aparat do ciągłego pomiaru ciśnienia krwi [Penaz 1969]. Pomiar opiera się na kompensacji zmian objętości tętnic palca poprzez zmianę ciśnienia w mankiecie. Objętość palca w omawianym rozwiązaniu mierzona jest metodą fotopletyzmoграфiczną jako współczynnik pochłaniania światła przez palec. Współczynnik ten jest zależny zarówno od objętości jak i saturacji krwi. W przypadku, gdy ciśnienie transmuralne tętnicy, czyli gradient ciśnień pomiędzy wnętrzem a otoczeniem naczynia, jest równy zero to ciśnienie w mankiecie odpowiada temu w tętnicy palca. Punkt pracy urządzenia wyznaczany jest jako wartość ciśnienia, przy którym zmiany objętości naczyń są największe. Cztery lata później Penaz zademonstrował działające urządzenie na konferencji w Dreźnie [Penaz 1973].

W latach osiemdziesiątych pracę nad metodą Penaza podjął holenderski zespół Wesselinga. Ze względu na brak komercyjnie dostępnego aparatu zespół zbudował własne urządzenie patentując pewne udoskonalenia:

- zaproponowano automatyczny algorytm wyszukiwania ciśnienia transmuralnego oraz opatentowano algorytm korekcji jego zmian w czasie pomiaru [Wesseling 1985] (metoda Physiocal).
- opatentowano udoskonaloną konstrukcję urządzenia, zminiaturyzowano mankiety, zracjonalizowano umieszczenie elementów do fotopletyzmoграфii, dzięki zastosowaniu diody LED i fototranzystora elementy mogą znajdować się pomiędzy skórą a mankietem (w rozwiązaniu Penaza znajdowały się za przezroczystym mankietem) [Wesseling i Klawer 1983];
- zaproponowano metodę kompensacji ciśnienia hydrostatycznego będącą wynikiem różnicy wysokości pomiędzy sercem a palcem za pomocą słupa wody w elastycznej rurce. Jeden koniec rurki umieszczany jest na wysokości serca drugi wraz z przetwornikiem ciśnienia przy mankiecie [Hyndman 1984].

Wesseling i wsp. [1986] opisują swoje doświadczenia związane z pomiarem ciśnienia metodą Penaza. W pracy podano, że opracowane rozwiązanie ma tendencję do zawyżania ciśnienia skurczowego w porównaniu do pomiaru za pomocą metody Korotkoffa średnio o 6 mmHg przy odchyleniu standardowym na poziomie 20 mmHg i zaniżaniu ciśnienia rozkurczowego o około 3 mmHg, odchylenie standardowe na poziomie 11 mmHg. Przy czym w omawianym doświadczeniu pomiary nie były wykonane jednocześnie. Autorzy szacują, że średni błąd metody jest na poziomie 9-16% w odniesieniu do pomiarów nieinwazyjnych oraz 6-7% przy pomiarach inwazyjnych. Urządzenie opracowane przez Wesselinga zostało określone w pracy jako FIN.A.PRES i pozwalało na liniowy pomiar ciśnienia krwi do wartości 300 mmHg, było również w stanie śledzić zmiany ciśnienia na poziomie 4000 mmHg/s i częstotliwości 100 Hz.

Celem zespołu Wesselinga było również uzyskanie metody do wyznaczenia wartości objętości wyrzutowej na podstawie nie inwazyjnych pomiarów ciśnienia krwi. Początkowo Wesseling wykorzystywał metodę opartą o wartość impedancji charakterystycznej aorty [Wesseling 1983] (Characteristic impedance method). Zakłada ona, że wartość objętości wyrzutowej (SV) może zostać wyznaczona jako wartość całki, w okresie wyrzutowym (T_s), z różnicy pomiędzy przebiegiem ciśnienia $P(t)$ i ciśnienia rozkurczowego (P_{DBP}) podzielona przez wartość impedancji charakterystycznej aorty (Z):

$$SV = \frac{1}{Z_{MF}} \int_{T_s} (P(t) - P_{DBP}) dt \quad (47)$$

Impedancja charakterystyczna aorty jest miarą oporu jaki aorta stawia przepływowi. Jansen i wsp. [Jansen i wsp. 1990] porównali tę metodę z termodilucją i wykazali, że w czasie operacji serca przy zmiennych warunkach hemodynamicznych pacjenta współczynnik regresji liniowej pomiędzy metodami wynosi $r = 0,94$ przy odchyleniu standardowym wynoszącym 10,6% średniej wartości objętości minutowej wyznaczonej na podstawie obu metod.

W 1993 roku Wesseling i wsp. zaprezentowali metodę wyliczenia przepływu krwi na podstawie trzelementowego modelu Windkessel o nieliniowych parametrach [Wesseling i wsp. 1993]. W omawianej pracy dokonano porównania wyznaczonej wartości objętości minutowej na podstawie modelu z wartością wyznaczoną za pomocą termodilucji dla 8 pacjentów w czasie operacji serca. Średnia różnica pomiędzy wynikami wynosiła 7 % przy odchyleniu standardowym na poziomie 22%. Po wykorzystaniu pierwszego pary pomiarów do kalibracji metody średni błąd spadł do 2% przy odchyleniu standardowym wynoszącym 8%.

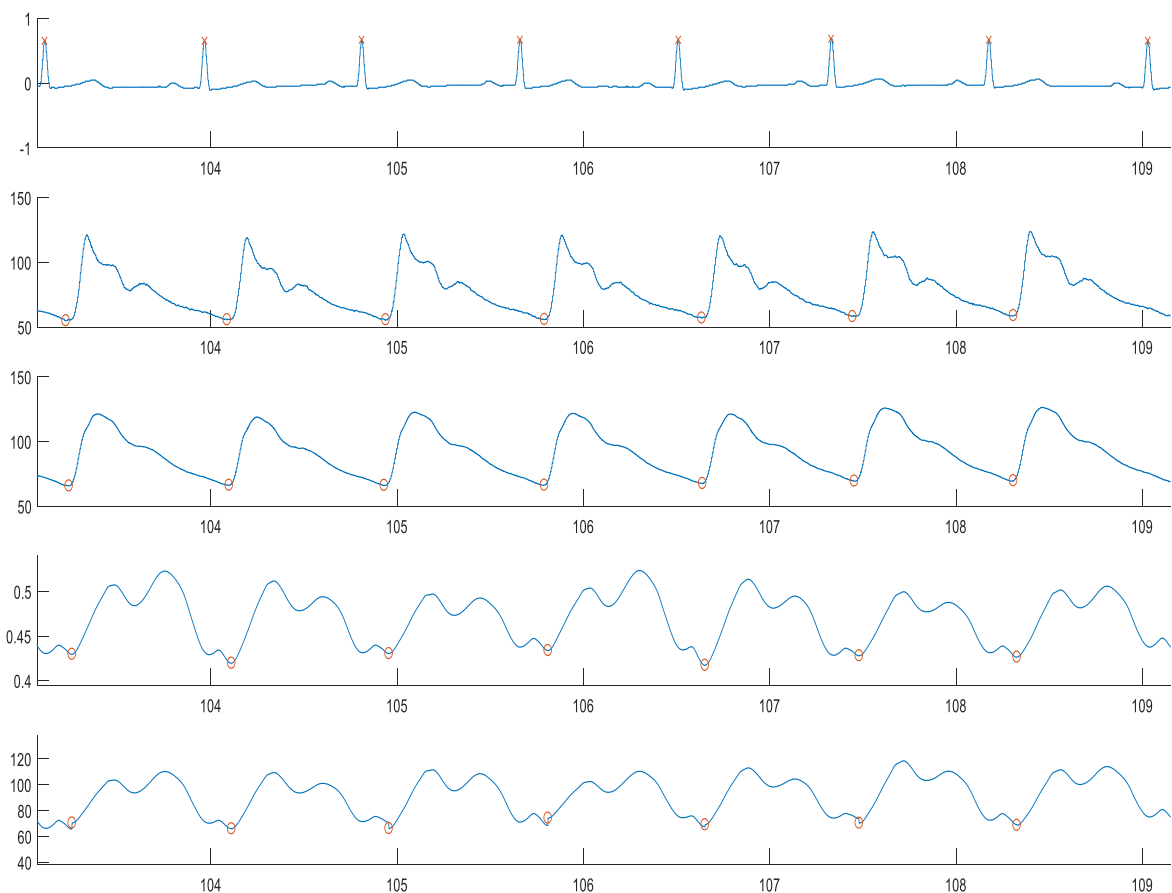
W czasie operacji serca za istotne przyjmuje się zmiany w objętości minutowej na poziomie 0.5 l/min jednocześnie wielokrotnie powtarzane pomiary za pomocą termodilucji

mogą dać wyniki rozbieżne nawet o 1 l/min [Jansen i wsp. 2001]. Jedną z przyczyn niskiej dokładności termodilucji jest jej wrażliwość na fazę oddechową, wynik pomiaru zależy czy pacjent wykonuje aktualnie wdech czy wydech [Stevens i wsp. 1985]. Standardem jest synchronizacja pomiarów z fazą oddechową.

Do wyliczenia parametrów modelu w metodzie Modelflow wykorzystano zależność pomiędzy ciśnieniem a przekrojem aorty otrzymaną przez Langewoutersa i wsp. [1984]. Model ten jako parametry przyjmuje płeć pacjenta, wiek i wartość. Dla każdej z płci przyjęto średnią wartość maksymalnej średnicy aorty w grupie. Indywidualna wartość może się od niej różnić nawet o 40 %. Wesseling i wsp. [1993] podaje, że rozbieżności w tym parametrze mogą wywołać błąd w wyznaczonej wartości objętości wyrzutowej na poziomie 20 %. Błąd ten ma charakter systematyczny, jego wpływ można usunąć poprzez indywidualny pomiar parametrów aorty lub kalibrację z inną referencyjną metodą wyznaczenia objętości wyrzutowej. Zmiana właściwości aorty, np. w wyniku choroby, odpowiadające w modelu zmianą odpowiadającym starzeniu się aorty o 10 lat, powoduje średni błąd w wyznaczeniu objętości minutowej na poziomie $0,07 \pm 0,29$ l/min. Błąd w wyznaczeniu ciśnienia krwi o 10 mmHg, np. błędna korekta ciśnienia hydrostatycznego w czasie pomiaru, powoduje błąd na poziomie $0,10 \pm 0,23$ l/min.

Wesseling i wsp. [1993] zasugerowali, że zaproponowany przez nich model może lepiej sprawdzić się dla ciśnienia aortalnego niż dla ciśnienia tętniczego mierzonego w palcu.

Do uzyskania, w sposób nieinwazyjny, przebiegu ciśnienia aortalnego można użyć tonometru zamocowanego na tętnicy szyjnej bądź przekształcić za pomocą funkcji transferowej przebieg ciśnienia mierzonego w palcu w przebieg ciśnienia aortalnego. Na rysunku 27 przedstawiono przebiegi ciśnienia rejestrowane przez tonometr oraz Finapres oraz odtworzony przebieg ciśnienia aortalnego po zastosowaniu funkcji transferowej (Finapres) bądź kalibracji sygnału (tonometr). Pomiar z wykorzystaniem tonometru jest tani i prosty w wykonaniu. Czujnik tonometryczny umieszcza się na szyi w miejscu, w którym wyczuwalny jest puls. Wadą techniki jest brak bezpośredniej kalibracji, rejestrowany jest przebieg sygnału a nie jego wartość. Drugą wadą tonometrii jest ograniczone pasmo czujników, pomiar jest zaburzony w stosunku do inwazyjnego pomiaru ciśnienia krwi szczególnie dla wyższych harmonicznym sygnału [O'Rourke i wsp. 2004]. Efekt ten jest jeszcze potęgowany przez wykorzystanie nie idealnie sztywnego mocowania czujnika. Taśma mocująca czujnik jest w pewnym stopniu elastyczna co powoduje że działa jak filtr dolnoprzepustowy.



Rysunek 27: Przebiegi sygnałów: 1. EKG 2. Sygnał ciśnienia z tętnicy palca 3. Odtworzony przebieg ciśnienia aortalnego 4. Zarejestrowany przebieg ciśnienia z tętnicy szyjnej 5. Przebieg tętna z tętnicy szyjnej po kalibracji za pomocą odtworzonego ciśnienia aortalnego.

McDonald i Taylor [1959] pod koniec lat 60 zaproponowali, aby propagację fali ciśnienia opisać jako funkcję przejścia (Transfer function). Oznacza to, że różnice w kształcie ciśnienia aortalnego (P_{ao}) i ciśnienia radialnego (P_{ra}) można opisać za pomocą transmitancji widmowej układu krwionośnego (H):

$$H = \frac{P_{ra}(\omega)}{P_{ao}(\omega)} \quad (48)$$

Podjęto wiele prac mających na celu wyznaczenie transmitancji widmowej układu krwionośnego [Karamanoglu i wsp. 1993, Fetics i wsp. 1999, Hope i wsp. 2003]. Kształt funkcji przejścia powtarza się z pracy na pracę, odstępstwa mogą być wyjaśnione za pomocą zastosowania innego punktu pomiarowego lub techniki pomiaru ciśnienia [Söderström i wsp. 2002]. Gallagher i wsp. [2004] na podstawie przytoczonej obserwacji oraz 439 badań tonometrycznych, u zdrowych i pacjentów, w czasie których dokonano pomiaru ciśnienia z

tętnicy szyjnej i palca, stwierdzili, że różnice w transmitancji układu są relatywnie małe. Autorzy popierają zastosowanie jednakowej funkcji przejścia dla wszystkich pacjentów. Gallagher i wsp. [2004] uważają, że różnice wynikające z wieku, płci, stosowanych leków, wartości ciśnienia bądź stanu układu tętniczego mają na tyle mały wpływ na funkcję przejścia, że mogą być zaniedbane.

Segers i wsp. [2007] wskazują, że przy wyznaczeniu transmitancji widmowej układu krwionośnego należy uwzględnić odpowiednią ilość pomiarów. Należy również uwzględnić fakt, że fala ciśnienia propaguje, co zaburza fazę poszczególnych harmonicznych sygnału ciśnienia. W czasie wyliczania funkcji przejścia należy wyeliminować przesunięcie czasowe pomiędzy ciśnieniem aortalnym i radialnym, poprzez dopasowanie wybranego punktu charakterystycznego na obu krzywych (np. punkt odpowiadający początkowi wyrzutu). Należy również unikać możliwych nieciągłości w fazie powstałej funkcji, preferowane jest wyliczanie współczynników dla zadanych częstotliwości zamiast kolejnych harmonicznych dyskretnej transformaty Fouriera, zmniejsza wpływ zmiennego rytmu serca na funkcję transferową. Niezastosowanie się do tych wskazówek może uniemożliwić odtworzenia ciśnienia centralnego za pomocą funkcji przejścia.

Funkcja przejścia jest wykorzystywana w aparacie Finapres Nova do odtworzenia przebiegu ciśnienia aortalnego (Rysunek 27). Imholz i wsp. [1998] zebrali wyniki z 43 badań z wykorzystaniem Finapresu i oszacowali, że dokładność pomiaru ciśnienia jest na poziomie:

- dla ciśnienia skurczowego: $-0,8 \pm 11,7$ mmHg
- dla ciśnienia rozkurczowego: $-1,6 \pm 7,7$ mmHg
- dla ciśnienia średniego: $-1,6 \pm 8,5$ mmHg

Firma Finapres Medical System (Holandia) w swoich aparatach (m. in. Finapres Nova) do pomiaru ciśnienia wykorzystuje metodę Penaza wraz z udoskonaleniami zaproponowanymi przez Wesselinga i wsp. Wartość objętości wyrzutowej dla każdego skurczu serca obliczana jest na podstawie trzelementowego modelu Windkessel o parametrach zależnych od wartości ciśnienia. Do odtworzenia ciśnienia aortalnego na podstawie zmierzonego ciśnienia radialnego wykorzystywana jest funkcja transferowa. Finapres jest komercyjnym systemem o zamkniętej strukturze – szczegóły zastosowanych algorytmów są tajemnicą firmy.

Trzelementowy model Windkessel – metoda Modelflow

Trzelementowy model Windkessel jest rozwinięciem dwuelementowego modelu zaproponowanego przez Otto Franka w XIX wieku [Otto 1899]. Frank zauważył, że w okresie późnorozkurczowym kształt ciśnienia może być aproksymowany malejącą funkcją

ekspotencjalną. W związku z czym Frank opisał układ krążenia jako równoległe połączenie podatności naczyń i całkowitego oporu obwodowego, stała czasowa funkcji ekspotencjalnej jest iloczynem tych dwóch wielkości. Ten prosty model układu krążenia posłużył Frankowi do określenia wartości objętości wyrzutowej. Wartość podatności w tym modelu była określana na podstawie prędkości rozchodzenia się fali tętna.

Dwu elementowy model zawodzi w okresie wyrzutowym. Wyznaczony za jego pomocą przepływ krwi nie znajdują potwierdzenia w rzeczywistości [Wetterer 1940]. Aby wykorzystać model Windkessel do analizy całego skurczu serca wprowadzono dodatkowy element - impedancję aorty [Beoemset i Ranke 1930]. Łączy ona model z zjawiskiem przepływu krwi w okresie wyrzutowym.

Model Windkessel jest modelem o parametrach skupionych, model nie uwzględnia zależności przestrzennych m.in. propagacji fali ciśnienia w układzie krążenia. Ciśnienie według tego modelu jest jednakowe w całym układzie.

Trzyelementowy model Windkessel został przedstawiony na rysunku 10, Układ krążenia opisany jest w nim jako połączenie impedancji charakterystycznej aorty (Z) z równoległe połączoną podatnością układu tętniczego (C) z oporem naczyniowym (RP).

Model Windkessel przedstawia układ krążenia za pomocą elementów hydraulicznych mających analogi elektryczne, opór hydrauliczny zachowuje się jak opornik, podatność naczyń jest analogiem kondensatora. Ciśnienie P jest analogiem napięcia, prędkość przepływu Q jest odpowiednikiem prądu w układach elektronicznych. Do rozwiązania trzyelementowego modelu należy posłużyć się metodami stosowanymi w teorii obwodów. Na podstawie II prawa Kirchhoffa, mówiącego o bilansie napięć w oczku (dla układu krążenia ciśnienie jest analogiem napięcia) można stwierdzić, że ciśnienie P w modelu wynosi:

$$P = QZ + Q_2RP \quad (49)$$

$$P = QZ + \frac{1}{C} \int Q_1 dt \quad (50)$$

Na podstawie I prawa Kirchhoffa, mówiące o ciągłości przepływu, musi zachodzić równość:

$$Q = Q_1 + Q_2 \quad (51)$$

Wykorzystując przekształcenia arytmetyczne oraz różniczkując wzór 50, można wyprowadzić równanie trzyelementowego modelu Windkessel:

$$CZ \frac{dQ}{dt} + Q \left(1 + \frac{Z}{RP}\right) = C \frac{dP}{dt} + \frac{1}{RP} P \quad (52)$$

Równanie jest równaniem różniczkowym. Wesseling i wsp. [1993] wykorzystał je do wyliczenia przepływu krwi na podstawie mierzonego ciśnienia krwi. Aby tego dokonać konieczna jest znajomość poszczególnych parametrów modelu.

Podatność tętnicy jest to iloraz zmian objętości naczynia (V) pod wpływem zmian ciśnienia (P) w tym naczyniu:

$$C_w = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (53)$$

Podatność naczynia jest definiowana poprzez właściwości ściany naczynia, im jest ona sztywniejsza tym mniejsza będzie wielkość podatności. C_w jest analogiem pojemności w układach elektronicznych. Przepływ krwi w dużych tętnicach odbywa się w sposób pulsacyjny. Aorta w czasie wyrzutu krwi z serca pochłania większość energii kinetycznej krwi. W okresie po wyrzutowym oddaje tą energię. Im większa sprężystość ścian aorty tym łatwiej energia jest pochłaniana.

Opór naczyniowy jest to opór hydrauliczny stawiany przez naczynia przepływowi, fizycznie za tą wielkość odpowiadają cienkie naczynia oporowe układu tętniczego (głównie naczynia włosowate). Opór naczyniowy wyliczany jest jako stosunek średniej wartości przepływu i ciśnienia w cyklu pracy serca:

$$RP = \frac{\text{średnie ciśnienie krwi}}{\text{średnia wartość przepływu}} \quad (54)$$

Całkowity opór obwodowy (TPR) jest sumą oporu naczyniowego i impedancji charakterystycznej aorty:

$$TPR = Z + RP \quad (55)$$

Charakterystyczna impedancja aorty Z_{MF} dane jest wzorem:

$$Z_{MF} = \sqrt{\frac{\delta}{AC'}} \quad (56)$$

Gdzie: δ to gęstość krwi, zawiera się w $1,053 - 1,057 \text{ g/cm}^3$; A oznacza pole przekroju aorty; C' określa podatność tętnicy na jednostkę długości.

Wesseling i wsp. [1993] do wyznaczenia wartości C' w swoim modelu układu krążenia, posłużyli się zależnością pomiędzy polem przekroju aorty (A) a ciśnieniem krwi wyznaczoną przez Langewoutersa i wsp. [1981 i 1984]. Langewoutersa i wsp. wykonali badania 45. aort piersiowych i 20. aort brzusznych w warunkach in-vitro. Mierzono pole przekroju aorty dla ciśnienia z zakresu od 20 do 180 mmHg, pomiarów dokonano krokowo co 20 mmHg zarówno przy zwiększaniu jak i zmniejszaniu ciśnienia. Preparaty tętnic pochodziły od ludzi w wieku

30-88 lat. Autorzy dopasowali dane do modelu o trzech niezależnych parametrach opisanego wzorem:

$$A(P) = A_{max} [0,5 + \frac{1}{\pi} \arctan(\frac{P - P_0}{P_1})] \quad (57)$$

Gdzie: A_{max} odpowiada maksymalnej powierzchni aorty, jest to wartość do jakiej asymptotycznie zbiega pole przekroju aorty przy wzroście ciśnienia; parametr P_0 jest to wartości ciśnienia w punkcie przegięcia funkcji, dla tego punktu wartość pola przekroju wynosi połowę maksymalnej wartości; Parametr P_1 jest to nachylenie krzywej $A(P)$ dla ciśnienia P_0 . Model opisuje 99% wariacji powierzchni pod wpływem ciśnienia dla każdej z przebadanych aort. Langewoutersa i wsp. [1981] stwierdzili, że parametry A_{max} , P_0 i P_1 , liniowo zależą od wieku aorty. Współczynniki regresji liniowej zestawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Współczynniki regresji liniowej parametrów równania 57 z wiekiem aorty. Na podstawie Langewouters i wsp. [1981]. Jako parametr wykorzystano wiek aorty w latach.

	a	b	SEE	r
A_{max} [Cm ²]	3,25	0,026	1,05	0,34
P_0 [mmHg]	72,6	-0,87	6,20	-0,90
P_1 [mmHg]	56,8	-0,78	5,20	-0,78

Ze względu na wysoką wartość błędu SEE i niski współczynnik korelacji Wesseling i wsp. [1993] rozdzielili aorty na grupę pochodzącą od mężczyzn i od kobiet. Jako wartość A_{max} wzięto wartość średnią dla każdej z grup. Wartość ta dla poszczególnych aort może się różnić nawet o 40%.

Tabela 7: Parametry równania 57 wykorzystane przez Wesselinga i wsp. [1993]. y oznacza wiek pacjenta w latach.

	Kobiety	Mężczyźni
A_{max} [Cm ²]	4,12	5,62
P_0 [mmHg]	72-0,89y	76-0,89y
P_1 [mmHg]	57-0,44y	57-0,44y

Różniczkując równanie 57 po ciśnieniu można otrzymać wartość podatności na jednostkę długości aorty:

$$C'(P) = \frac{dA}{dP} = \frac{A_{max}/\pi P_1}{1 + (\frac{P - P_0}{P_1})^2} \quad (58)$$

Wesseling i wsp. [1993] przy wyliczaniu przepływu krwi na podstawie trzelementowego modelu Windkessel wykorzystali wartości współczynników z tabeli 7. Aby wyliczyć całkowitą podatność układu należy przemnożyć wartość C' przez długość układu. Wesseling i wsp [1993] w omawianej pracy wykorzystali stałą wartość 80 cm.

Opór obwodowy w metodzie Wesselinga wyliczany jest iteracyjnie na podstawie równania (54). Dla aktualnego cyklu wartość RP wylicza się na podstawie poprzedniego cyklu pracy serca. Jako wartość początkową przyjmuje się: średnie ciśnienie tętnicze wynoszące 100 mmHg i średni przepływ na poziomie 3 l/min. Autorzy podają, że opór stabilizuje się po kilku cyklach pracy serca.

Praca [Wesseling i wsp. 1993] stoi u podstaw metody Modelflow wykorzystywanej w aparatach Finapres firmy Finapres Medical System (Holandia). Jednak dokładny algorytm wyznaczenia wartości przepływu na podstawie ciśnienia krwi jest tajemnicą handlową firmy. Metoda Modelflow oddaje trend zmian objętości minutowej w czasie operacji serca [Wesseling i wsp. 1993] i testu pionizacji [Harms i wsp. 1999]. Wiarygodne określenie SV wymaga jednak kalibracji przy pomocy metody referencyjnej [Wesseling i wsp. 1993].

Załącznik 3. Urządzenia konstrukcji własnej

Urządzenie do kontroli poprawności wykonywania prób przez badanego - Centrum Wizualizacji Bodźców

W czasie testów układu autonomicznego ważne jest poprawne wykonanie prób. W czasie prób rytmicznego oddechu badany musi wykonywać zadaną liczbę oddechów na minutę; w czasie próby Valsalvy musi on utrzymać zadaną wartość ciśnienia powietrza w płucach; próba handgripu wymaga utrzymania zadanej procentowej maksymalnej siły ścisku dynamometru.

Najczęściej do utrzymania odpowiedniego rytmu oddychania wykorzystuje się metronom, do utrzymania zadanego poziomu wykorzystuje się manometr, do kontroli siły w czasie statycznego ścisku wykorzystuje się dynamometr wraz z dedykowanym oprogramowaniem. Wszystkie te urządzenia ułatwiają badanemu prawidłowe wykonanie prób. Jednak mnogość urządzeń utrudnia przygotowanie pacjenta do wykonywania testów, należy nauczyć go wykonywania każdej z prób niezależnie, może to być czasochłonne i powodować uczucie dezorientacji u pacjenta (Rysunek 28).



Rysunek 28: Najważniejszą zaletą Centrum Wizualizacji Bodźców jest znaczne uproszczenie nauki wykonywania testów układu autonomicznego przez pacjenta. W klasycznym (1) podejściu dla każdego z testów dedykowane było osobne urządzenie. (2) Zaproponowane rozwiązanie integruje funkcję wszystkich wskaźników w jednym urządzeniu.

Na potrzeby stanowiska pomiarowego wykonano urządzenie integrujące funkcjonalność metronomu, manometru i dynamometru w jednym urządzeniu - Centrum Wizualizacji Bodźców (CWB). Główną częścią CWB, widoczną dla badanego, jest linia różnokolorowych diod LED. Na środku linijki znajdują się diody zielone, otoczone są one diodami żółtymi a na końcach znajdują się diody czerwone. Wszystkie informacje potrzebne badanemu do wykonywania prób są przekazywane za pomocą sygnałów świetlnych. W CWB zintegrowany jest czujnik ciśnienia, stosowany w czasie próby Valsalvy.

W czasie próby rytmicznego oddychania diody kolejno zapalają się i gasną w zadanym rytmie. Zadaniem badanego jest utrzymanie fazy oddechu zgodnej z rytmem wyznaczonym przez sygnał świetlny. W czasie prób Valsalvy i handgripu wartość ciśnienia i siły jest odzwierciedlana na linii diod LED. Ilość zapalanych diod jest tak dobrana by zadany poziom bodźca odpowiadał zapaleniu środkowych zielonych diod.

Dzięki takiemu działaniu CWB pozwala na szybszą naukę wykonywaniu prób przez pacjenta. Badany musi współpracować tylko z jednym wskaźnikiem. W czasie próba Valsalvy i wysiłku statycznego typu handgripu badany dostaje informacje w jednakowy i intuicyjny sposób.

Do sterowania działaniem CWB wykorzystywana jest aplikacja komputerowa. Komunikacja z urządzeniem odbywa się za pomocą bezprzewodowego interfejsu Bluetooth. Badacz za pomocą jednego kliknięcia może przełączać urządzenie pomiędzy próbami. Dodatkowo możliwe jest zadanie dowolnej częstotliwości oddechowej, dowolnego poziomu ciśnienia w czasie próby Valsalvy i dowolnego poziomu maksymalnej siły w czasie próby handgripu.

Kalibracja siły statycznego ścisku odbywa się w sposób półautomatyczny przy pomocy urządzenia. CWB w czasie kalibracji rejestruje maksymalną wartość siły generowanej przez pacjenta. Na tej podstawie urządzenie wyznacza zadaną wartość bodźca w czasie próby, np. 30% wartości maksymalnej. Zaletą tego rozwiązania jest możliwość współpracy z dowolnym czujnikiem, o ile jest wyposażony w wyjście analogowe o liniowej charakterystyce.

Pracą urządzenia zarządza mikrokontroler nRF51822 (Nordic Semiconductor, Norwegia). Układ ten zbudowany jest na bazie rdzenia ARM Cortex M0 (ARM Wielka Brytania). Główną zaletą tego mikrokontrolera jest wbudowany interfejs Bluetooth 4.0. Został on wykorzystany do komunikacji z komputerem, transmisja odbywała się poprzez NUS Services zaimplementowaną przez producenta układu, symuluje on działanie standardowej komunikacji szeregowej. Dzięki temu implementacja protokołu do komunikacji z urządzeniem w aplikacji działającej na komputerze jest uproszczona.

nRF51822 posiada 31 wyjść cyfrowych, łączny prąd pobierany z wszystkich pinów nie może przekroczyć 25 mA, dlatego do sterowania diodami LED wykorzystano dodatkowe tranzystory kluczujące. Każda z diod może być niezależnie od pozostałych zapalana i gaszona. Ponadto układ zawiera 8 kanałowy, 10 bitowy przetwornik analogowo cyfrowy, został on wykorzystany do próbkowania sygnałów pochodzących z czujnika ciśnienia i dynamometru.

W czasie próby Valsalvy pacjent dmucha w dedykowany ustnik połączony elastycznym przewodem pneumatycznym z czujnikiem ciśnienia MPX53DP. Maksymalne ciśnienie

mierzone przez czujnik ograniczony jest do 375 mmHg, może być on zasilany napięciem 5 V. Sygnał z czujnika jest wzmacniany za pomocą wzmacniacza pomiarowego INA126. Przebieg filtrowany jest aktywnym filtrem pierwszego rzędu o częstotliwości odcięcia 30 Hz. Sygnał wyprowadzony jest na złącze BNC, które może służyć do rejestracji sygnału ciśnienia za pomocą zewnętrznej karty pomiarowej. Zakres pomiarowy układu dobrany jest do wartości ciśnienia w czasie próby Valsalvy 10 - 60 mmHg. W pracowni próbę wykonuje się dla ciśnienia 40 mmHg.

CWB jest wyposażony w układ kondycjonowania sygnału, dedykowany do współpracy z dynamometrem. Ma on za zadanie dostosowanie poziomu sygnału do zakresu pomiarowego układu ADC. Cechuje się on dużą impedancją wejściową, 2 krotnym wzmocnieniem. Pasma przenoszenia toru zostało ograniczone do 30 Hz.

Urządzenie w czasie przeprowadzania testów przymocowane jest do stołu pionizacyjnego za pomocą statywu. Obudowa układu wyposażona jest w otwór gwintowany M10. Dzięki temu rozwiązaniu pozycja urządzenia może być regulowana względem pacjenta. Pozycja CWB w stosunku do pacjenta, pozostaje stała w czasie pionizacji biernej.

Znacznik Pomiarowy

Przeprowadzenie doświadczeń, w szczególności testów układu autonomicznego, wiąże się z wykonaniem ciągu czynności w ściśle określonym czasie. W przypadku doświadczenia opisanego w tej pracy wykonano próbę handgripu, test ten trwa trzy minuty, dodatkowo co 30 sekund wykonywano dopplerowski pomiar objętości wyrzutowej serca. W celu ułatwienia zachowania ustalonego protokołu pomiarowego zbudowano Znacznik Pomiarowy. Służy on do precyzyjnego odmierzania czasu pomiędzy próbami i generowania znaczników, które są rejestrowane jako dodatkowy sygnał analogowy.

Znacznik Pomiarowy wyposażony jest w trzy przełączniki dźwigniowe do sterowania jego pracą. Jeden przełącznik bistabilny odpowiedzialny za rozpoczęcie odmierzania czasu badania oraz przełączniki monostabilne przeznaczone do wyzwalań markerów o różnym poziomie napięcia.

Urządzenie wyposażone zostało w wyświetlacz alfanumeryczny zgodny z sterownikiem HD44780. Służy on do wyświetlania czasu od rozpoczęcia badania i od ostatniego wyzwolenia znacznika. Wyświetlana jest również informacja o liczbie znaczników użytych w badaniu. Za kontrolę pracy wyświetlacza odpowiedzialny jest mikrokontroler Atmega 8 (Microchip Technology Inc., Arizona, Stany Zjednoczone Ameryki).

Urządzenie wyposażone jest w złącze BNC na które wyprowadzony został analogowy sygnał znaczników. Urządzenie może być zasilane za pomocą złącza USB typu B lub 2 baterii AA.

Załącznik 4. Sigman – aplikacja do analizy polifizjograficznej

Opracowanie automatycznych algorytmów do analiza sygnałów fizjologicznych nie jest zadaniem trywialnym. Przebieg poszczególnych sygnałów może się znacznie różnić wewnątrz populacji, jest to przejaw różnic w fizjologii poszczególnych badanych a nie przejaw patologii. Ponadto sygnały fizjologiczne zbierane w sposób nieinwazyjny są podatne na artefakty ruchowe i szумы.

Pewne zdarzenia w cyklu pracy serca mogą być łatwo wykrywane w jednych sygnałach a trudne do odnalezienia w innych. Na przykład jednoznaczne odnalezienie punktu zakończenia wyrzutu w przebiegu sygnału ciśnienia krwi jest nie możliwe, za to może być ono łatwo wykryte w sygnale Reokardiograficznym.

Dlatego w badaniach fizjologii układu krążenia, między innymi w testach układu krążenia, wskazane jest stosowanie podejścia polifizjograficznego. Pozwala ono na wykorzystanie informacji zawartych w jednym sygnale do analizy innego sygnału. Podejście to poprawia wiarygodność otrzymanych wyników oraz pozwala na większą automatyzację analizy wyników badań.

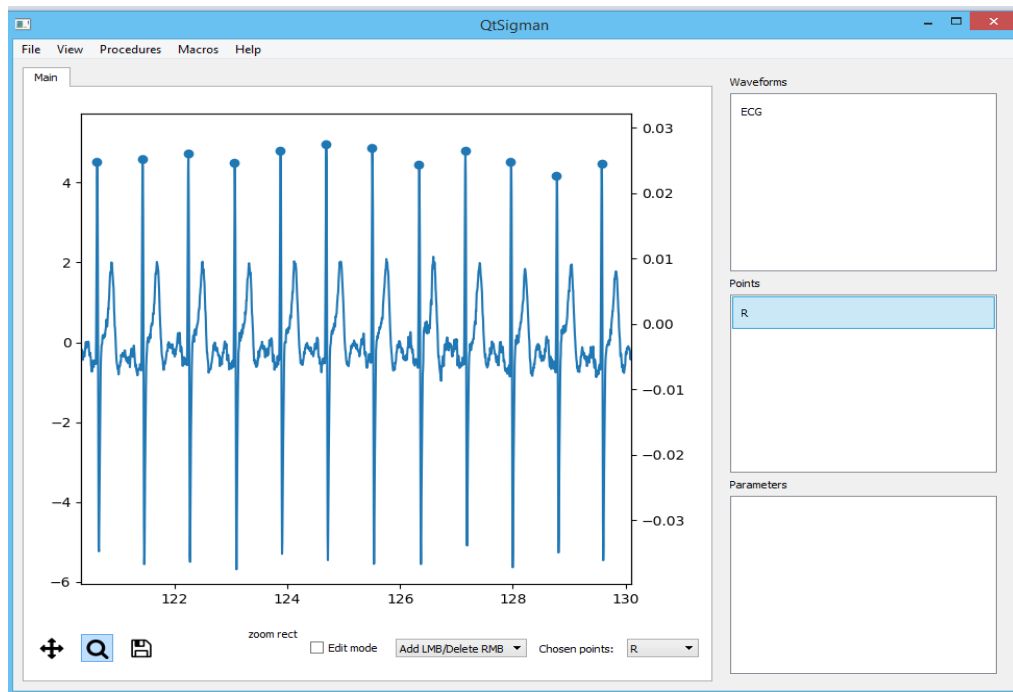
Sigman (Rysunek 29) jest aplikacją zaprojektowaną z myślą o analizie polifizjograficznej. Aplikacja udostępnia graficzny interfejs użytkownika (w języku angielskim), metody do wczytywania plików pochodzących z różnych systemów oraz interfejs do dodawania własnych procedur przeznaczonych do analizy sygnałów. Sigman został napisany przez Krzysztofa Cybulskiego w języku Python 3.

Aplikacja udostępniona została na licencji MIT. Oznacza to, że aplikacja posiada otwarty kod, możliwe jest jej modyfikowanie i rozpowszechnianie, również komercyjne. Aplikacja Dostępna jest w repozytorium Git dostępnym pod adresem: <https://github.com/k-cybulski/sigman-project>.

Graficzny interfejs użytkownika wykorzystuje bibliotekę PyQt5. Interfejs jest przejrzysty i przyjazny. Pozwala on na zarządzanie wczytanymi przebiegami (zmiana nazwy, zarządzanie sposobem rysowania, usuwanie przebiegów, zmiana przesunięć przebiegów). Dane są prezentowane na wykresie znajdującym się w centralnej części aplikacji. Każdy wykres posiada dwie osie, prawą i lewą, dzięki czemu możliwa jest prezentacja jednocześnie dwóch sygnałów o różnych skalach na jednym wykresie. Aplikacja wspiera podstawowe operacje jak przybliżanie i oddalanie wykresu, przesuwanie w czasie oraz zapis obrazu do pliku. Do realizacji tej funkcjonalności wykorzystano bibliotekę matplotlib.

Sigman pozwala na wczytanie danych tekstowych (dwie kolumny: czas i wartość rozdzielona spacją), plików pochodzących z aplikacji Signal Express, plików pochodzących z Finapresu Nova (.csv) i Portapresu (.A00). Aplikacja pozwala na zapis wyników analizy w plikach tekstowy.

Program pozwala na rozszerzenie swojej funkcjonalności poprzez zewnętrzne procedury przeznaczone do modyfikowania przebiegów lub detekcji punktów. Każda procedura musi zawierać funkcję execute zwracającą wartości sygnału lub współrzędne punktów. Procedura musi posiadać zbiór zmiennych opisujących jej działanie: zbiór argumentów jakie funkcja pobiera, zbiór punktów i sygnałów potrzebnych do jej działania, opis działania procedury i informacje o autorze procedury.



Rysunek 29: Główne okno aplikacji Sigman podzielone jest na dwie główne części: lewą przeznaczoną do graficznej reprezentacji sygnałów oraz prawą przedstawiającą zbiór punktów i sygnałów znajdujących się w pamięci aplikacji.

Aplikacja pozwala również na ręczną modyfikację punktów, funkcjonalność ta ma zastosowanie przy ręcznej korekcji błędnych detekcji punktów oraz przy dodawaniu brakujących punktów. Możliwe jest ich dodawanie i usuwanie oraz zmiana ich współrzędnych.

Do realizacji bardziej złożonych analiz przeznaczone są makra. Pozwalają one na zwrócenie jako wynik zbioru sygnałów i punktów. Makro posiada dostęp do wszystkich wczytanych danych. Może również być wyposażone w własne okno.

Sigman posłużył do przeprowadzenia analizy sygnałów opisanej w tej pracy. Na potrzeby tego doktoratu napisano zbiór procedur do detekcji punktów i filtracji sygnałów.

Na potrzeby doktoratu napisano również makro pozwalające na przenoszenie wybranych wartości do arkusza Excela, makro do wyliczenia wartości objętości wyrzutowej w oparciu o model propagacyjno-objętościowy i makro do wyliczenia wartości stałej czasowej krzywej ciśnienia z wykorzystaniem różnych metod.

Instalacja aplikacji Sigman w środowisku Visual Studio

1. Pobierz instalator Visual Studio. Wersja Community jest dostępna za darmo dla projektów open-source na stronie visualstudio.com. Płatne wersje są dostępne dla studentów PW poprzez program Dreamspark.
2. W czasie instalacji należy wybrać pakiet „Opracowanie zawartości w języku Python”. W szczególności opcjonalne składniki Python 3 64-bitowy i natywne narzędzia języka Python.
3. Instalacja powinna przebiec bez problemów. Po jej zakończeniu uruchom program
4. Przy pierwszym uruchomieniu musisz zalogować się do swojego konta Microsoft. Możesz je bezpłatnie utworzyć. Po zalogowaniu zostaniesz poproszony o wybranie preferowanego motywu graficznego aplikacji (Jasny/Ciemny).
5. Visual Studio jest gotowe do pracy

Instalacja Githuba

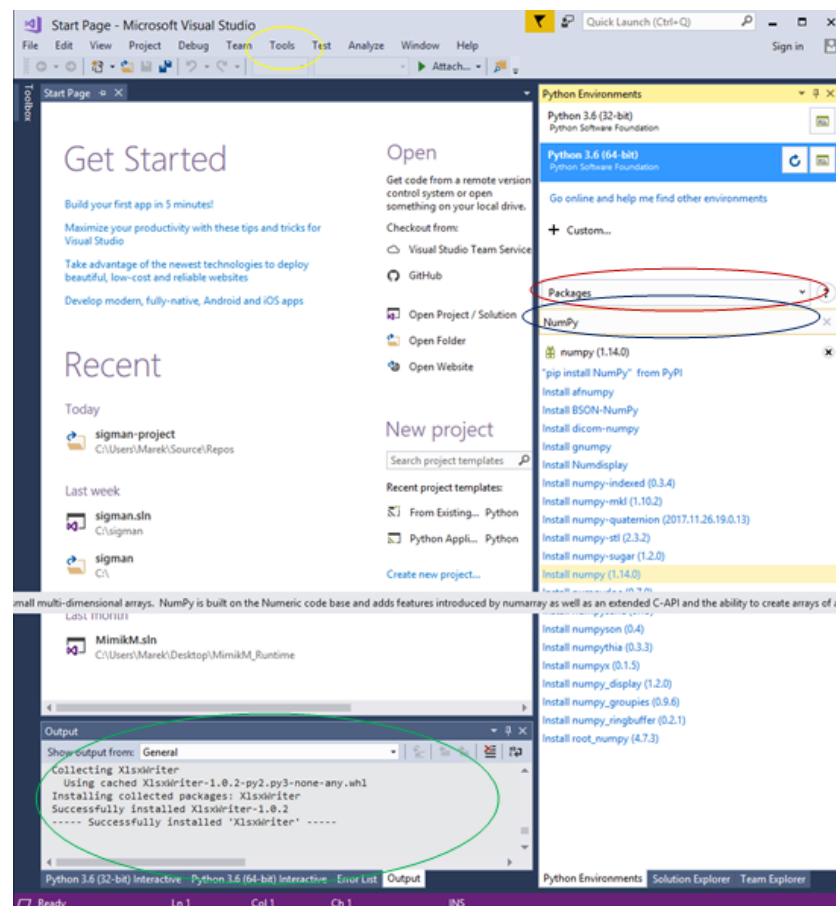
1. Uruchom menadżer rozszerzeń (Narzędzia->Rozszerzenia i Aktualizacje)
2. Wybierz menu Online i wyszukaj GitHub
3. Kliknij przycisk pobierz
4. Uruchom ponownie Visual Studio, w czasie ponownego uruchomienia rozszerzenie zostanie zainstalowane.

Klonowanie Sigmana z repozytorium GitHub

1. W zakładce Team Explorer (Zespół -> Zarządzaj połączeniami) wybierz pole Sklonuj
2. W polu adres repozytorium wpisz <https://github.com/k-cybulski/sigman-project>. Możesz również wybrać również ścieżkę na dysku w jakiej pojawi się program.
3. Naciśnij przycisk Sklonuj, aby pobrać program

Instalacja dodatkowych pakietów Python

1. W oknie Środowiska Python (Narzędzia->Python-> Środowiska Python) z listy rozwijanej wybrać Pakiety
2. W polu wyszukiwania wpisać NumPy
3. Kliknąć Instaluj składniki numpy
4. Potwierdź uprawnienia administratora (podnieś poziom uprawnień)
5. Po instalacji w oknie Dane wyjściowe programu Visual Studio powinien pojawić się komunikat
----- Zainstalowano "numpy" -----
6. Powtórzyć kroki 2,3 dla pozostałych wymaganych przez Sigmana pakietów (SciPy, matplotlib, PyQt5, XlsxWriter)



- Żółty okrąg menu Tools (otwarcie okna Python Environments)
- Czerwony – lista rozwijana
- Granatowy – pole wyszukiwania
- Zielony – okno output programu Visual Studio

Dołączanie dodatkowych procedur analizy sygnałów do programu

Sigman rozróżnia dwa typy procedur: zwracające sygnały (nowe będące wynikiem procedury bądź będące modyfikacją obecnie stosowanych np. w wynik filtracji) lub zwracające zbiór punktów (wartości x i y). Wszystkie procedury muszą znajdować się w katalogu `.../procedures/`. Każda procedura jest oddzielnym plikiem tekstowym, nazwa procedury zwracającej punkty musi zaczynać się od przedrostka `points_` a sygnały `modify_` np. `points_time_difrence.py`.

Każda procedura składa się z trzech zasadniczych części: nagłówek opisującego procedurę – wykorzystywanego przez Sigmana, funkcji `execute` – jest ona uruchamiana przez program przy wywołaniu procedurę i dodatkowych funkcji realizujących założoną funkcjonalność.

W nagłówku znajdują się następujące pola:

- `procedure_type` – definiuje ona typ procedury ‘`points`’ – oznacza, że procedura zwraca zbiór punktów, ‘`modify`’ że sygnał
- `description` – zawiera opis działania procedury, jest on widoczny dla użytkownika przy uruchamianiu procedur.
- `author` – określa autora danej procedury
- `arguments` – lista dodatkowych argumentów wykorzystywanych przez procedurę; wartości argumentów pobierane są (w formie tekstowej) od użytkownika w oknie wyboru procedur.
- `default_arguments` – domyślne wartości argumentów;
- `requires_wave` i `requires_points` – zbiory punktów i sygnałów które będą wykorzystane przez procedurę. Dla każdego z pól użytkownik może wybrać dowolnie załadowany element z pamięci.

Na podstawie nagłówek aplikacja tworzy odpowiednie standardowe okno, widoczne dla użytkownika przed uruchomieniem procedury.

Funkcja `execute` uruchamiana jest przez Sigmana. Jako parametry funkcja ta przyjmuje pola:

- `points` – zbiór punktów wymaganych przez procedurę a wybranych przez użytkownika;
- `waves` – lista sygnałów.
- `begin_time` i `end_time` - ograniczenie czasu sygnałów dla jakiego ma zostać zrealizowana procedura np. użytkownik może sobie zażyczyć by procedura została zrealizowana jedynie pomiędzy 50 a 100 sekundą badania.

Funkcja `execute` w wyniku działania zwraca odpowiednio sygnał lub zbiór punktów (x, y).

Procedura może zawierać dowolną liczbę wewnętrznych funkcji. Przykładowa procedura zawiera dwie: `procedure` – wyliczającą różnicę w czasie między zbiorem dwóch punktów i procedurę `interpret_arguments` – w przykładzie konwertuje ona argumenty tekstowe podane przez użytkownika na wartości liczbowe. Po stronie procedury leży konieczność sprawdzenia poprawności danych.

```
import numpy as np.
from sigman.analyzer import InvalidArgumentError

procedure_type = 'points'
description = (
    """Procedure calculate difference in time points."""
)
author = 'mzylinski'
arguments = {
}
default_arguments = {
}
output_type = 'time_diff'
required_waves = []
required_points = ['a', 'b']

def procedure(waves, points, begin_time, end_time, settings):
    a = points['a']
    b = points['b']

    r_x = []
    r_y = []

    if (len(a) >= len(b)):
        d = len(b) - 1
    else:
        d = len(a) - 1

    for i in range(0, d):
        y = b.data_x[i] - a.data_x[i]

        r_x.append(a.data_x[i])
        r_y.append(y)

    return r_x, r_y

def interpret_arguments(waves, points, arguments):
    output_arguments = {}
    for key, item in arguments.items():
        try:
            output_arguments[key] = float(item)
        except:
            raise InvalidArgumentError("{} is invalid.".format(arguments[key]))
    return output_arguments

def execute(waves, points, begin_time, end_time, arguments):
    arguments = interpret_arguments(waves, points, arguments)
    return procedure(waves, points, begin_time, end_time, arguments)
```

Rysunek 30: Kod przykładowej procedury: składa się ona z nagłówka opisującego procedurę, funkcji realizujących zadanie procedury oraz funkcji `execute`, którą wywołuje Sigman przy uruchomieniu danej procedury.

Instrukcja przeprowadzenia analizy badania w aplikacji (zastosowana w tej pracy)

Przygotowanie danych

1. Wczytaj sygnały z pliku (export z SignalExpress jako plik tekstowy)
File->Import Waveforms-> Wybierz plik (ustaw typ pliku na Signal express export (*))
2. Wykryj załamki R w sygnale EKG za pomocą procedury r_simple (algorytm Pan-Tompkins).

Procedures-> Find Points; w oknie wybierz nazwę procedury z listy po lewej stronie (r_simple), w pierwszym polu wybierz sygnał EKG (Finapres EKG), kliknij Confirm, w oknie, które pojawi się po zakończeniu analizy wpisz nazwę dla wynikowych punktów (R) i kliknij ok.

3. Dokonaj kalibracji sygnałów z reografu.
Procedures->Modify waveform; Wybierz procedurę signal_calibration, wybierz typ sygnału do kalibracji, wpisz współczynniki a i b, odpowiednio dla danego sygnału z poniższej tabeli, kliknij Confirm

Typ sygnału	a	B
DZdt 2	0.147	0.179
Z0 2	14.427	1.5536
DZdt 1	0.1126	0.0148
Z0 1	21.16	21.55

4. Zarejestrowany sygnał ciśnienia aortalnego (odtworzony za pomocą Finapresu) jest opóźniony o 4 sekundy względem innych sygnałów. Aby to skorygować należy ustawić jego offset na -4.
Kliknij prawym klawiszem myszy na nazwę kanału (Finapres AP) -> Z listy wybierz Change metadata -> W polu offset wpisz -4 -> kliknij przycisk Confirm
5. Wykryj markery czasowe w sygnale znacznik, procedura pulse_detection, treshold = 0.5, signal= znacznik
6. Przed dalszą analizą zapisz dane.
Kliknij prawym klawiszem myszy na nazwę kanału (np. Finapres AP), wybierz opcję Save data, wskaż lokalizację pliku do zapisu i kliknij Ok.

7. Ze względu na błąd w programie Sigman, przed przystąpieniem do dalszej analizy warto usunąć ręcznie dane dla czasów mniejszych od 0. (po zapisaniu pliku)

Analiza w oparciu o przebieg ciśnienia, dane z Finapresu

1. Do przeprowadzenia procedury wymagane są dwa zestawy punktów: załamki R z EKG i znaczniki czasowe oraz sygnał ciśnienia
2. Aby wyznaczyć ciśnienie skurczowe użyj procedury `max_after_R`.
3. Do wyznaczenia ciśnienia rozkurczowego wykorzystaj procedurę `X_ICG_minimum` (`dzmax = R, T= 0.5`)
4. Ciśnienie średnie wyznacz za pomocą `mean_value_in_cardiac_cycle`.
5. Wczytaj dane pochodzące z Finapresu (`Advanced_Hemodynamics.csv`). Dopasuj przebiegi na podstawie załamków R. File->Load Modelflow Data; wybierz plik `Advanced_Hemodynamics.csv` potwierdź za pomocą przycisku `confirm`
6. Do wyznaczenia τ użyj makra `Estimate time Decay`, jako punkty oznaczające koniec wyrzutu wykorzystaj ciśnienie rozkurczowe.
7. Do zapisania wyników służy makro `Analysis of hemodynamic change`. Uśrednia ono wartości w zadanym przedziale czasowym (sekundę przed i 4 sekundy po markerze), wokół zadanych markerów czasowych (znaczniki czasowe). Przenieś następujące punkty do arkusza: HR, SV, CO, LVET, Zao, C_{mod} , rp, TPR, SBP, DBP, średnią wartość ciśnienia oraz uzyskane wartości τ i P8.
8. Zapisz arkusz

Analiza sygnału reokardiograficznego

1. Do przeprowadzenia analizy potrzebne są sygnały dZ/dt i Z_0 oraz punkty R i znaczniki czasowe. Upewnij się, że są one załadowane do pamięci programu.
2. Do znalezienia punktów dZ/dt_{max} wykorzystaj procedurę `max_after_R`, (czas 35%)
3. Punkt B wyznacz za pomocą procedury `B_ICG_Lozaano_Equation`
4. Punkt X wyznacz jako minimum za punktami dZ/dt_{max} (procedura `X_ICG_minimum` $T= 0.35$)
5. Z_0 wyznacz jako średnią wartość sygnału pomiędzy załawkami R. Procedura `mean_value_in_cardiac_cycle` dla sygnału Z_0 i załawków R.
6. SV wyznacz zarówno za pomocą wzoru Kubiczka jak i wzoru Sramek'a. Odpowiednio procedury `SV_UCG_Kubicek_formula` i `SV_UCG_Sramek_formula`.
7. Czas wyrzutu definiowany jest jako czas pomiędzy punktem B i X. Wyznacz go dla każdego cyklu za pomocą procedury `time_difference`.

8. Za pomocą makra Analysis of hemodynamic change przenieś uzyskane punkty: dZ/dt_{max} , Z0, ET, SV_Kubiczek i SV_Sramek

9. Zapisz arkusz.

Analiza w oparciu o model propagacyjno-objętościowy

1. Analiza w oparciu o model propagacyjno-objętościowy odbywa się przy założeniu, że sygnał ΔZ oddaje zmiany objętości ciśnienia i może być w sposób liniowy dopasowany do przebiegu ciśnienia. Do analizy wymagane są przebiegi ciśnienia oraz ΔZ i punkty R, znaczniki czasowe, punkty odpowiadające DBP i X (z dZ/dt). Upewnij się, że znajdują się one w pamięci programu.
2. Wykryj początek wyrzutu w sygnale ΔZ . Jest to minimum sygnału po załamku R, wykorzystaj procedurę X_ICG_minimum.
3. Do analizy służy makro Estimate SV base on Reservoir-Wave model. Jako AP ustaw sygnał ciśnienia, początek wyrzutu dla AP do DBP, sygnał objętościowy ustaw jako ΔZ , początek wyrzutu wykryto w poprzednim punkcie, koniec wyrzutu to punkt X. Przeprowadź obliczenia klikając compute.
4. W tym momencie warto przeprowadzić procedurę SV_Konturography-Wang. Do analizy potrzebny jest przebieg ciśnienia punkty DBP i czas wyrzutu. (wyznaczona jako różnica w czasie pomiędzy B i X)
5. Dane automatycznie zostaną wprowadzone do pamięci. Za pomocą makra Analysis of hemodynamic change przenieś uzyskane punkty: MinMax area from Pex i linearRegresion are from Pex.

Bibliografia

Allievi, L. (1902). Teoria generale del moto perturbato dell'acqua nei tubi in pressione. *Annali della Societa degli Ingegneri ed Architette Italiani*.

Atzler, E., & Lehmann, G. (1932). Über ein neues verfahren zur darstellung der herztätigkeit (dielektrographie). *Arbeitsphysiologie*, 5(6), 636-680.

Bakke, E. F., Hisdal, J., Kroese, A. J., Jørgensen, J. J., & Stranden, E. (2007). Blood pressure response to isometric exercise in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clinical physiology and functional imaging*, 27(2), 109-115.

Barnett, G. O., Mallos, A. J., & Shapiro, A. (1961). Relationship of aortic pressure and diameter in the dog. *Journal of applied physiology*, 16(3), 545-548.

Barros, A. K., Yoshizawa, M., & Yasuda, Y. (1995). Filtering noncorrelated noise in impedance cardiography. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 42(3), 324-327.

Bilinska, M., Kosydar-Piechna, M., Gasiorowska, A., Mikulski, T., Piotrowski, W., Nazar, K., & Piotrowicz, R. (2010). Influence of dynamic training on hemodynamic, neurohormonal responses to static exercise and on inflammatory markers in patients after coronary artery bypass grafting. *Circulation journal*, 1010050913-1010050913.

Broemser, P., & Ranke, O. F. (1930). Ueber die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Weg. *Lehmann*.

Brown, B. H., Barber, D. C., Morice, A. H., & Leathard, A. D. (1994). Cardiac and respiratory related electrical impedance changes in the human thorax. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41(8), 729-734.

Clements, F. M., & de Bruijn, N. P. (1988). Noninvasive cardiac monitoring. *Critical care clinics*, 4(3), 435-454.

Cole, K. S., & Cole, R. H. (1941). Dispersion and absorption in dielectrics I. Alternating current characteristics. *The Journal of chemical physics*, 9(4), 341-351.

Cybulski, G. (2011). Ambulatory impedance cardiography. In *Ambulatory Impedance Cardiography* (pp. 39-56). Springer, Berlin, Heidelberg.

Davies, J. E., Lacy, P., Tillin, T., Collier, D., Cruickshank, J. K., Francis, D. P., ... & Hughes, A. D. (2014). Excess pressure integral predicts cardiovascular events independent of other risk factors in the conduit artery functional evaluation substudy of Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Hypertension*, 64(1), 60-68.

Denniston, J. C., Maher, J. T., Reeves, J. T., Cruz, J. C., Cymerman, A., & Grover, R. F. (1976). Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 40(1), 91-95.

Denniston, J. C., Maher, J. T., Reeves, J. T., Cruz, J. C., Cymerman, A., & Grover, R. F. (1976). Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 40(1), 91-95.

Dyson, K. S., Shoemaker, J. K., Arbeille, P., & Hughson, R. L. (2010). Modelflow estimates of cardiac output compared with Doppler ultrasound during acute changes in vascular resistance in women. *Experimental physiology*, 95(4), 561-568.

Ebert, T. J. (1986). Baroreflex responsiveness is maintained during isometric exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 61(2), 797-803.

Ewing, D. J., & Clarke, B. F. (1982). Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 285(6346), 916.

Ewing, D. J., Irving, J. B., Kerr, F., & Kirby, B. J. (1973). Static exercise in untreated systemic hypertension. *British heart journal*, 35(4), 413.

Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J., & Clarke, B. F. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care*, 8(5), 491-498.

Fetics, B., Nevo, E., Chen, C. H., & Kass, D. A. (1999). Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(6), 698-706.

Fortin, J., Habenbacher, W., Heller, A., Hacker, A., Grüllenberger, R., Innerhofer, J., ... & Wach, P. (2006). Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Computers in biology and medicine*, 36(11), 1185-1203.

Friedman, D. B., Peel, C. L. A. I. R. E., & Mitchell, J. H. (1992). Cardiovascular responses to voluntary and nonvoluntary static exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 73(5), 1982-1985.

Fuller, H. D. (1992). The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta-analysis. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale*, 15(2), 103-112.

Fuller, H. D. (1992). The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta-analysis. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale*, 15(2), 103-112.

Gallagher, D., Adjani, A., & O'Rourke, M. F. (2004). Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *American journal of hypertension*, 17(11), 1059-1067.

Geddes, L. A., & Baker, L. E. (1967). The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. *Medical and biological engineering*, 5(3), 271-293.

Harms, M. P., Wesseling, K. H., Pott, F., Jenstrup, M., Van Goudoever, J., SECHER, N. H., & VAN LIESHOUT, J. J. (1999). Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clinical Science*, 97(3), 291-301.

Hart, E. C., Charkoudian, N., Wallin, B. G., Curry, T. B., Eisenach, J., & Joyner, M. J. (2011). Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors. *The Journal of physiology*, 589(21), 5285-5297.

Hisland, M. B., & Anliker, M. A. X. (1973). Influence of flow and pressure on wave propagation in the canine aorta. *Circulation research*, 32(4), 524-529.

Hope, S. A., Tay, D. B., Meredith, I. T., & Cameron, J. D. (2003). Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *Journal of hypertension*, 21(7), 1299-1305.

Hyndman, B. W. (1984). Noninvasive continuous blood pressure meter. U.S. Patent No 4,475,554.

Iellamo, F. E. R. D. I. N. A. N. D., Hughson, R. L., Castrucci, F., Legramante, J. M., Raimondi, G., Peruzzi, G., & Tallarida, G. (1994). Evaluation of spontaneous baroreflex modulation of sinus node during isometric exercise in healthy humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 267(3), H994-H1001.

Imholz, B. P., Wieling, W., van Montfrans, G. A., & Wesseling, K. H. (1998). Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovascular research*, 38(3), 605-616.

Jansen, J. R. C., Schreuder, J. J., Mulier, J. P., Smith, N. T., Settels, J. J., & Wesseling, K. H. (2001). A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia*, 87(2), 212-222.

Jansen, J. R. C., Wesseling, K. H., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European heart journal*, 11(suppl_I), 26-32.

Jarvis, S. S., VanGundy, T. B., Galbreath, M. M., Shibata, S., Okazaki, K., Reelick, M. F., ... & Fu, Q. (2011). Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301(1), R193-R200.

Kamiya, A., Michikami, D., Fu, Q., Niimi, Y., Iwase, S., Mano, T., & Suzumura, A. (2001). Static handgrip exercise modifies arterial baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(4), R1134-R1139.

Karamanoglu, M. M. A. R., O'ROURKE, M. F., Avolio, A. P., & Kelly, R. P. (1993). An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European heart journal*, 14(2), 160-167.

Karnegis, J. N., Kubicek, W. G., Mattson, R. H., Patterson, R. P., & Witsoe, D. A. (1966). Development and evaluation of an impedance cardiac output system.

Karnegis, J. N., Kubicek, W. G., Mattson, R. H., Patterson, R. P., & Witsoe, D. A. (1966). Development and evaluation of an impedance cardiac output system.

Kasprzak, J. D., Hoffman, P., Płońska, E., Szyszka, A., Braksator, W., Gackowski, A., ... & Podolec, P. (2007). In Poland Echokardiografia w praktyce klinicznej–Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 65(9), 1142-1162.

Krzemiński, K., Cybulski, G., & Nazar, K. (2009). Relationships between plasma adrenomedullin concentration and systolic time intervals during static handgrip in patients with heart failure. *Clinical physiology and functional imaging*, 29(2), 114-122.

Krzemiński, K., Cybulski, G., Ziemia, A., & Nazar, K. (2012). Cardiovascular and hormonal responses to static handgrip in young and older healthy men. *European journal of applied physiology*, 112(4), 1315-1325.

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

KUBICEK, W. G. (1967). Impedance plethysmograph. U.S. Patent No 3,340,867, .

Laguna, P., Jane, R., Meste, O., Poon, P. W., Caminal, P., Rix, H., & Thakor, N. V. (1992). Adaptive filter for event-related bioelectric signals using an impulse correlated reference input: comparison with signal averaging techniques. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(10), 1032-1044.

Langewouters, G. J., Wesseling, K. H., & Goedhard, W. J. A. (1981). A new model for the static elastic properties of the aging human aorta. In *Cardiovascular Physiology: Heart, Peripheral Circulation and Methodology* (pp. 271-281). Pergamon.

Langewouters, G. J., Wesseling, K. H., & Goedhard, W. J. A. (1984). The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *Journal of biomechanics*, 17(6), 425-435.

Lighthill, J. (1978). *Waves in fluids*, cambridge univ. P ress, Cambridge.

Low, P. A., Benrud-Larson, L. M., Sletten, D. M., Opfer-Gehrking, T. L., Weigand, S. D., O'Brien, P. C., ... & Dyck, P. J. (2004). Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes care*, 27(12), 2942-2947.

Lozano, D. L., Norman, G., Knox, D., Wood, B. L., Miller, B. D., Emery, C. F., & Berntson, G. G. (2007). Where to B in dZ/dt. *Psychophysiology*, 44(1), 113-119.

Mariańska, K., & Koszewicz, M. (2008). Kliniczna ocena układu autonomicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 4(2), 51-57.

Mark, A. L., Victor, R. G., Nerhed, C., & Wallin, B. G. (1985). Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circulation research*, 57(3), 461-469.

Martin, C. E., Shaver, J. A., Leon, D. F., Thompson, M. E., Reddy, P. S., & Leonard, J. J. (1974). Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *The Journal of clinical investigation*, 54(1), 104-115.

McCorry, L. K. (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *American journal of pharmaceutical education*, 71(4).

McDonald, D. A. (1974). Blood flow in arteries.

McDonald, D. A., & Taylor, M. G. (1959). The hydrodynamics of the arterial circulation. *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry*, 9, 105-173.

Mitchell, J. H. (1997). Cardiovascular response and adaptation to exercise. In *Advances in Sports Cardiology* (pp. 6-13). Springer, Milano.

Mohapatra, S. N., Costeloe, K. L., & Hill, D. W. (1977). Blood resistivity and its implications for the calculation of cardiac output by the thoracic electrical impedance technique. *Intensive care medicine*, 3(2), 63-67.

Murgo, J. P., Westerhof, N. I. C. O., Giolma, J. P., & Altobelli, S. A. (1980). Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 62(1), 105-116.

Murphy, M. N., Mizuno, M., Mitchell, J. H., & Smith, S. A. (2011). Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(4), H1191-H1204.

Nóbrega, A. C., Williamson, J. W., Garcia, J. A., & Mitchell, J. H. (1997). Mechanisms for increasing stroke volume during static exercise with fixed heart rate in humans. *Journal of Applied Physiology*, 83(3), 712-717.

Nyboer, J., Kreider, M. M., & Hannapel, L. (1950). Electrical impedance plethysmography: a physical and physiologic approach to peripheral vascular study. *Circulation*, 2(6), 811-821.

Olson RM. Aortic blood pressure and velocity as a function of time and position. *J Appl Physiol*. 1968 Apr;24(4):563-9. doi: 10.1152/jappl.1968.24.4.563. PMID: 5643405.

O'Rourke, M. F., Kim, M., Adji, A., Nichols, W. W., & Avolio, A. (2004). Use of arterial transfer function for the derivation of aortic waveform characteristics. *Journal of hypertension*, 22(2), 431-432.

Otto, F. (1899). Die grundform des arteriellen pulses. *Zeitung fur Biologie*, 37, 483-586.

Pan, J., & Tompkins, W. J. (1985). A real-time QRS detection algorithm. *IEEE transactions on biomedical engineering*, (3), 230-236.

Parati, G., Casadei, R., Groppelli, A., Di Rienzo, M., & Mancia, G. (1989). Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*, 13(6_pt_1), 647-655.

Parker, K. H., Alastruey, J., & Stan, G. B. (2012). Arterial reservoir-excess pressure and ventricular work. *Medical & biological engineering & computing*, 50(4), 419-424.

Paulev, P. E., Pokorski, M., Masuda, A., SAKAKIBARA, Y., & Honda, Y. (1991). Cardiorespiratory reactions to static, isometric exercise in man. *The Japanese journal of physiology*, 41(5), 785-795.

Penaz, J. (1969). Patentova Listina. *CISLO*. 133: 205.

Penaz, J. (1973). Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In *Digest of the 10th Int. Conf. Med. Biol. Engineering*, 1973.

Penaz, J. (1992). Criteria for set point estimation in the volume clamp method of blood pressure measurement. *Physiological research*, 41(1), 5-10.

Perrino Jr, A. C., O'connor, T., & Luther, M. (1994). Transtracheal Doppler cardiac output monitoring: comparison to thermodilution during noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*, 78(6), 1060-1066.

Pickett, B. R., & Buell, J. C. (1992). Validity of cardiac output measurement by computer-averaged impedance cardiography, and comparison with simultaneous thermodilution determinations. *The American journal of cardiology*, 69(16), 1354-1358.

Pomerantz, M., Baumgartner, R., Lauridson, J., & Eiseman, B. (1969). Transthoracic electrical impedance for the early detection of pulmonary edema. *Surgery*, 66(1), 260-268.

Pryor, S. L. (1990). Lewis SF, Haller RG, Bertocci LA, and Victor RG. Impairment of sympathetic activation during static exercise in patients with muscle phosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Clin Invest*, 85, 1444-1449.

Rowell, L. B., & O'Leary, D. S. (1990). Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *Journal of applied physiology*, 69(2), 407-418.

Sagawa, K., Lie, R. K., & Schaefer, J. (1990). Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" *Zeitschrift für Biologie* 37: 483-526 (1899). *Journal of molecular and cellular cardiology*, 22(3), 253-254.

Saugel, B., Grothe, O., & Wagner, J. Y. (2015). Tracking changes in cardiac output: statistical considerations on the 4-quadrant plot and the polar plot methodology. *Anesthesia & Analgesia*, 121(2), 514-524.

Schultz, M. G., Davies, J. E., Roberts-Thomson, P., Black, J. A., Hughes, A. D., & Sharman, J. E. (2013). Exercise central (aortic) blood pressure is predominantly driven by forward traveling waves, not wave reflection. *Hypertension*, 62(1), 175-182.

Seals, D. R., & Enoka, R. M. (1989). Sympathetic activation is associated with increases in EMG during fatiguing exercise. *Journal of Applied Physiology*, 66(1), 88-95.

Seals, D. R., & Victor, R. G. (1991). Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. *Exercise and sport sciences reviews*, 19, 313-349.

Segers, P., Mahieu, D., Kips, J., & Van Bortel, L. M. (2007). The use of a generalized transfer function: different processing, different results!. *Journal of hypertension*, 25(9), 1783-1787.

Seppä, V. P., Hyttinen, J., Uitto, M., Chrapek, W., & Viik, J. (2013). Novel electrode configuration for highly linear impedance pneumography. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 58(1), 35-38.

Shoemaker, J. K., Mattar, L., Kerbeci, P., Trotter, S., Arbeille, P., & Hughson, R. L. (2007). WISE 2005: stroke volume changes contribute to the pressor response during ischemic handgrip exercise in women. *Journal of Applied Physiology*, 103(1), 228-233.

Shrier, I., Hussain, S. N., & Magder, S. H. E. L. D. O. N. (1993). Effect of carotid sinus stimulation on resistance and critical closing pressure of the canine hindlimb. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 264(5), H1560-H1566.

Smith, S. A., Mitchell, J. H., & Garry, M. G. (2006). The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Experimental physiology*, 91(1), 89-102.

Söderström, S., Nyberg, G., O'Rourke, M. F., Sellgren, J., & Ponten, J. (2002). Can a clinically useful aortic pressure wave be derived from a radial pressure wave?. *British journal of anaesthesia*, 88(4), 481-488.

Sramek, B. (1984). U.S. Patent No. 4,450,527. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

Sramek, B. B. (1982). Cardiac output by electrical impedance. *Medical Electronics*, 13(2), 93-97.

Stewart, A. M. (2012). Utilizing acoustic features of mammalian vocalizations to index the state of the Stewart, J. M. (2012). Mechanisms of sympathetic regulation in orthostatic intolerance. *Journal of Applied physiology*, 113(10), 1659-1668.

Sylwanowicz, W., Michajlik, A., & Ramotowski, W. (1980). *Anatomia i fizjologia człowieka: podręcznik dla średnich szkół medycznych*. Państw. Zakład Wydawnictw Lekarskich.

Tanaka, H., & Thulesius, O. (1993). Effect of temperature on finger artery pressure evaluated by volume clamp technique. *Clinical Physiology*, 13(5), 535-545.

Trautwein, W., Gauer, O. H., & Koepchen, H. P. (1972). *Herz und kreislauf*. Urban & Schwarzenberg.

Tsioufis, C., Kordalis, A., Flessas, D., Anastasopoulos, I., Tsiachris, D., Papademetriou, V., & Stefanadis, C. (2011). Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *International journal of hypertension*, 2011.

Turkka, J. T., Tolonen, U., & Myllylä, V. V. (1987). Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *European neurology*, 26(2), 104-112.

Tyberg, J. V., Bouwmeester, J. C., Parker, K. H., Shrive, N. G., & Wang, J. J. (2014). The case for the reservoir-wave approach. *International journal of cardiology*, 172(2), 299-306.

Tyberg, J. V., Davies, J. E., Wang, Z., Whitelaw, W. A., Flewitt, J. A., Shrive, N. G., ... & Wang, J. J. (2009). Wave intensity analysis and the development of the reservoir-wave approach. *Medical & biological engineering & computing*, 47(2), 221-232.

Wang, J. J., O'Brien, A. B., Shrive, N. G., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2003). Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 284(4), H1358-H1368.

Wang, J. J., O'Brien, A. B., Shrive, N. G., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2003). Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 284(4), H1358-H1368.

Watanabe, K., Ichinose, M., Tahara, R., & Nishiyasu, T. (2013). Individual differences in cardiac and vascular components of the pressor responses to isometric handgrip exercise in humans.

Wesseling, K. H. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Its model basis and experimental verification. *Adv. Cardiovasc. Phys.*, 5, 16-52.

Wesseling, K. H. (1985). U.S. Patent No. 4,510,940. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

Wesseling, K. H., & Klawer, W. H. (1983). U.S. Patent No. 4,406,289. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of applied physiology*, 74(5), 2566-2573.

Wesseling, K. H., Settels, J. J., & de Wit, B. D. (1986). The measurement of continuous finger arterial pressure noninvasively in stationary subjects. In *Biological and psychological factors in cardiovascular disease* (pp. 355-375). Springer, Berlin, Heidelberg.

Wesseling, K. H., Settels, J. J., Hoeven, G. M. V. D., Nijboer, J. A., Butijn, M. W., & Dorlas, J. C. (1985). Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovascular research*, 19(3), 139-145.

Wetterer, E. (1940). *Quantitative Beziehungen zwischen Stromstärke und Druck im natürlichen Kreislauf bei zeitlich variabler Elastizität des arteriellen Windkessels*; Wetterer, Erik, Dr. med. JF Lehmanns Verlag.

White, D. W., & Raven, P. B. (2014). Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *The Journal of physiology*, 592(12), 2491-2500.

Williamson, J. W., Fadel, P. J., & Mitchell, J. H. (2006). New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Experimental physiology*, 91(1), 51-58.

Winchester, P. K., Williamson, J. W., & Mitchell, J. H. (2000). Cardiovascular responses to static exercise in patients with Brown-Sequard syndrome. *The Journal of physiology*, 527(Pt 1), 193.

Woltjer, H. H., Bogaard, H. J., Scheffer, G. J., Van Der Spoel, H. I., Huybregts, M. A., & De Vries, P. M. (1996). Standardization of non-invasive impedance cardiography for assessment of stroke volume: comparison with thermodilution. *British journal of anaesthesia*, 77(6), 748-752.

Żukowski, N. E. (1889). „O gidravliceskome udare v vodoprovodnykh trubach”. *Bjuletin Politechniceskogo obscestva*, (5).

Żyliński, M., Niewiadomski, W., Cybulski, G., & Gąsiorowska, A. (2021). Device for Controlling Stimulus Self-Application During Autonomic Nervous System Tests. *Medical Devices (Auckland, NZ)*, 14, 165.

Żyliński, M., Niewiadomski, W., Sadowiec, M., Młyńczak, M., & Cybulski, G. (2017, September). Application of cardiac impedance signal in the reservoir-wave model of circulatory system in humans. In *2017 Computing in Cardiology (CinC)* (pp. 1-4). IEEE.

Żyliński, M., Wojciechowska, M., Niewiadomski, W., Sadowiec, M., Borodzicz, S., & Cybulski, G. (2019, May). Adaptive Filter Removes Variability Caused by Respiration from Impedance Cardiography Signal. In International Conference on Medical and Biological Engineering (pp. 3-6). Springer, Cham.