

Znaczenie nieprawidłowej czynności rozkurczowej lewej komory serca u członków rodziny pacjentów z rodzinną kardiomiopatią przerostową

The relevance of left ventricular diastolic dysfunction in family members of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Anna Wycisk, Jacek Chlebowczyk, Krystyna Kozakiewicz,
Bogna Gabrylewicz i Michał Tendera

III Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Abstract

Background: *Left ventricular diastolic dysfunction is a primary disorder in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The authors assessed diagnostic utility of diastolic function parameters in identifying the disease without echocardiographic evidence of myocardial hypertrophy in family members of patients with HCM. The aim of this study was to analyze relationship between left ventricular diastolic function and routine ECG parameters, in subjects with family history of HCM and no myocardial hypertrophy on echocardiographic examination.*

Material and methods: *Seventy two relatives of patients with HCM, all without known heart disease, were included in this study. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function parameters (A/E, IVRT, DT) and routine ECG recordings were performed in each subject. Subsequently, left ventricular function parameters and ECG parameters were compared (group A — normal ECG, group B — abnormal ECG).*

Results: *Normal left ventricular wall thickness was found in 65 subjects. Among them, 47 had normal ECG (group A), the other 18 had pathologic ECG findings (group B). Analysis of left ventricular diastolic function parameters disclosed statistically significant differences between groups A and B in relation to the following: IVRT (most discriminating), E/A and DT. Abnormal left ventricular diastolic function was found mainly in group B subjects, in which 14/18 subjects vs. 4/47 in group A (78% vs. 8%) were found to have at least 1 abnormal parameter of LV diastolic function.*

Conclusions: *Cardiological care should be provided for relatives of patients with HCM; the presence of abnormal electrocardiogram in relatives of patients with HCM may point to latent disease, which may be indirectly corroborated by assessment of cardiac diastolic function.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 561–567)

familiar hypertrophic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, mitral infow

Adres do korespondencji: Dr med. Anna Wycisk
III Klinika Kardiologii Śl. AM
ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice
tel./faks (0 32) 252 39 30
e-mail: jciosek@interia.pl
Nadesłano: 12.10.2004 r.

Przyjęto do druku: 16.06.2005 r.

Wstęp

Pierwsze doniesienie o niewyjaśnionym prze-
roście mięśnia lewej komory (LV, *left ventricular*)
pochodzi sprzed ponad 100 lat, jednak systematycz-
ne badania nad kardiomiopatią przerostową (HCM,

hypertrophic cardiomyopathy) rozpoczęto pod koniec lat 50. XX wieku [1, 2]. Od tego czasu jej definicja, kryteria diagnostyczne i poglądy na patofizjologię ulegały ewolucji związanej z rozwojem technik obrazowania oraz badań genetycznych. Do drugiej połowy lat 90. obowiązywała definicja określająca HCM jako pierwotną chorobę mięśnia sercowego, w której z niewyjaśnionej przyczyny dochodzi do zwiększenia masy LV, bez poszerzenia jej światła [3]. Specyficznym wykładnikiem morfologicznym pierwotnego przerostu mięśnia jest dezorganizacja miocytów i miofibrilii, włóknienie miokardium oraz choroba małych naczyń, polegająca na proliferacji komórek mięśniowych i kolagenu w błonie środkowej i wewnętrznej naczynia. Obecnie wiadomo, że w niektórych rodzinach z HCM ponad 20% pacjentów, u których stwierdza się defekt genetyczny powodujący chorobę, nie spełnia echokardiograficznych cech przerostu lewej komory [4, 5]. W 1997 r. McKenna i wsp. [4] zaproponowali nowe kryteria diagnostyczne dla kardiomiopatii rodzinnej, do których należą: przerost mięśnia w obrazie EKG i/lub patologiczny zapis EKG, przy obecności objawów klinicznych oraz defektu genetycznego. Rozwój genetyki molekularnej pozwala na zdobycie nowych informacji na temat nieznanych dotąd mutacji występujących w kardiomiopatii przerostowej, tłumaczących dużą różnorodność objawów klinicznych, obrazu morfologicznego i rokowania. W świetle obecnej wiedzy HCM jest genetycznie uwarunkowaną chorobą, u której podstaw leżą zaburzenia struktury i czynności aparatu kurczliwego serca [6]. Stwierdzenie niewyjaśnionego przerostu LV nie jest więc bezwzględnie konieczne do rozpoznania rodzinnej kardiomiopatii przerostowej. Jednak mała dostępność badań, ich kosztowność oraz złożone podłoże genetyczne znacznie komplikują diagnostykę molekularną HCM i powodują jej istotne ograniczenie. Wynika stąd potrzeba prowadzenia prostszych badań przesiewowych. Ponieważ głównym zaburzeniem patofizjologicznym w HCM jest nieprawidłowa czynność rozkurczowa LV, autorzy

niniejszej pracy postanowili przeanalizować jej parametry w rodzinach z kardiomiopatią przerostową.

Celem pracy była analiza morfologicznych cech przerostu LV oraz uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy istnieje zależność między patologicznym zapisem EKG a zaburzeniami funkcji rozkurczowej w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej.

Materiał i metody

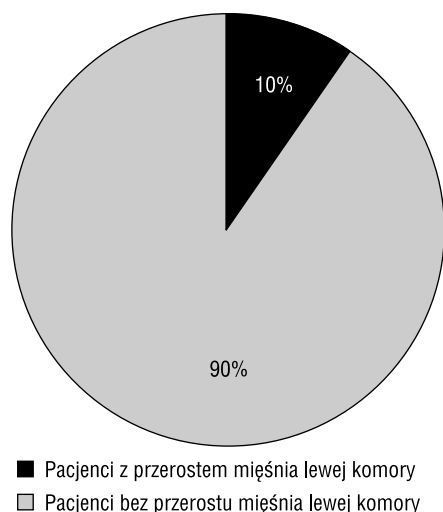
Badaniami objęto 72 krewnych pacjentów z HCM w wieku 10–52 lat, u których wcześniej nie rozpoznano choroby serca. U wszystkich badanych wykonano badanie echokardiograficzne, w którym oceniano grubość mięśnia lewej komory i jej czynność rozkurczową oraz 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne. Pomiar grubości mięśnia lewej komory przeprowadzano w projekcji przymostkowej w osi długiej i krótkiej oraz w projekcjach koniuszkowych, biorąc pod uwagę największą grubość mięśnia. Za kryterium rozpoznania HCM przyjęto maksymalną grubość ściany mięśnia sercowego równą co najmniej 15 mm, zgodnie z wytycznymi ACC/ESC [7]. Parametry czynności rozkurczowej oceniano na podstawie rejestracji napływu mitralnego za pomocą badania dopplerowskiego metodą fali pulsacyjnej, ustawiając bramkę na szczycie płatków otwartej zastawki mitralnej, obliczając iloraz maksymalnej prędkości wczesnej fali napływu do maksymalnej prędkości fali przedsionkowej napływu (E/A) oraz czas deceleracji wczesnej fali napływu (DT, *deceleration time*). Czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT, *isovolumic relaxation time*) LV mierzono w projekcji 5-jamowej, za pomocą badania dopplerowskiego metodą fali ciągłej od końca wyrzutu aortalnego do początku napływu mitralnego. Ze względu na zmieniającą się fizjologicznie z wiekiem podatność i relaksację mięśnia, parametry funkcji rozkurczowej oceniano w 3 grupach wiekowych: poniżej 20 rż., między 20 a 40 rż. i powyżej 40 rż. — według kryteriów zaproponowanych przez Oh i wsp. [8] (tab. 1). Zapisy EKG uzna-

Tabela 1. Prawidłowe parametry funkcji rozkurczowej lewej komory w poszczególnych grupach wiekowych [8]

Table 1. Normal values of left ventricular diastolic function by age groups [8]

	E/A	IVRT [ms]	DT [ms]
Pacjenci poniżej 20 rż.	> 1,88	< 50	< 142
Pacjenci w wieku 20–40 lat	> 1,53	< 67	< 166
Pacjenci powyżej 40 rż.	> 1,28	< 74	< 181

E (*maximal early diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego, A (*maximal late diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali przedsionkowej napływu mitralnego, IVRT (*isovolumic relaxation time*) — czas rozkurczu izowolumetrycznego; DT (*deceleration time*) — czas deceleracji



Rycina 1. Obraz echokardiograficzny w badaniu 2D u 72 krewnych chorych z kardiomiopatią przerostową

Figure 1. 2D echocardiography in 72 relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy

no za nieprawidłowe w przypadku stwierdzenia cech przerostu LV, patologicznego załamka Q lub obecności głębokich, ujemnych załamków T. Pacjentów, u których w badaniu echokardiograficznym stwierdzono przerost ≥ 15 mm, wyłączone z dalszej analizy. U pozostałych porównywano parametry czynności rozkurczowej LV w zależności od zapisu EKG.

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie testu Shapiro-Wilka oraz testu Kruskala-Wallisa.

Wyniki

Pomiar grubości mięśnia LV wykazał u 7 badanych (10%) jego przerost powyżej 15 mm lub równy tej wartości (ryc. 1). U wszystkich chorych stwierdzono patologiczny zapis EKG według przyjętych kryteriów, a u 6 nieprawidłowe parametry funkcji rozkurczowej. U pozostałych 65 z prawidłową grubością mięśnia w 47 przypadkach zapis EKG uznano za prawidłowy (grupa A), a w 18 — za patologiczny (grupa B). Analiza parametrów czynności rozkurczowej LV wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami A i B pod względem średnich wartości E/A, IVRT i DT, najwyraźniej zaznaczone w przypadku rozkurczu izowolumetrycznego (tab. 2 i 3, ryc. 2).

Rozpatrując omawiane parametry w trzech przedziałach wiekowych, stwierdzono znamienne statystycznie różnice dla wartości IVRT (we wszystkich przedziałach wiekowych) oraz wartości DT w grupie wiekowej obejmującej osoby poniżej

Tabela 2. Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów bez echokardiograficznych cech przerostu i z prawidłowym zapisem EKG w poszczególnych grupach wiekowych (grupa A)

Table 2. Left ventricular diastolic function in patients without left ventricular hypertrophy in echocardiography and normal EKG by age groups (group A)

E/A	IVRT [ms]	DT [ms]
Pacjenci poniżej 20 rż.		
2,1		
2,22	50	138
1,89	48	135
1,9	39	140
1,91	42	140
1,97	43	137
1,92	42	132
1,97	42	134
1,93	38	131
1,89	50	129
2,23	49	134
1,97	31	127
1,88	37	131
1,95	50	128
1,99	42	141
2,23	44	140
2,11	47	129
1,98	41	133
1,9	46	134
2,01	45	141
1,89	41	140
1,88	42	137
1,92	42	135
1,95	50	137
2,21	39	139
2,11	41	134
2,14	47	131
1,99	46	133
Śr. 2,0 ± 0,18	Śr. 43,5 ± 4,6	Śr. 135 ± 4,2
Pacjenci w wieku 20–40 lat		
1,61	63	159
1,72	59	161
1,54	54	165
1,58	67	158
1,49	66	169
1,67	58	162
1,88	59	162
1,92	64	166
1,77	63	164
2,01	59	159
1,77	66	156
1,64	72	148
1,54	60	159
1,75	62	161
Śr. 1,7 ± 0,15	Śr. 62,3 ± 4,6	Śr. 161 ± 5,0
Pacjenci powyżej 40 rż.		
1,29	69	185
1,34	72	174
1,57	68	161
1,44	70	187
1,48	61	177
Śr. 1,4 ± 0,11	Śr. 68,0 ± 4,2	Śr. 177 ± 10,4
Razem		
Śr. 1,8 ± 0,24	Śr. 51,9 ± 11,2	Śr. 147 ± 16,5

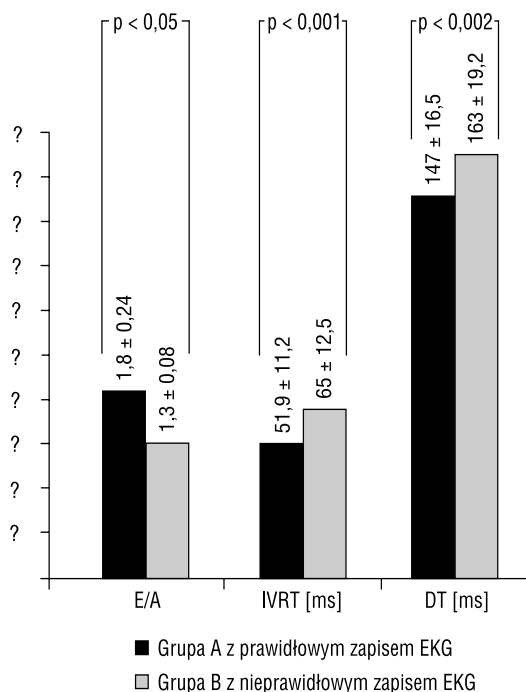
E (*maximal early diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego, A (*maximal late diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali przedsiolkowej napływu mitralnego, IVRT (*isovolumic relaxation time*) — czas rozkurczu izowolumetrycznego; DT (*deceleration time*) — czas deceleracji

Tabela 3. Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów bez echokardiograficznych cech przerostu i z nieprawidłowym zapisem EKG w poszczególnych grupach wiekowych (grupa B)

Table 3. Left ventricular diastolic function in patients without left ventricular hypertrophy in echocardiography and abnormal EKG by age groups (group B)

E/A	IVRT [ms]	DT [ms]
Pacjenci poniżej 20 rż.		
2,1	52	137
1,61	56	147
1,92	54	147
1,89	48	145
1,59	61	151
2,2	45	145
1,95	58	149
1,84	47	136
Śr. 1,9 ± 0,21	Śr. 53 ± 5,7	Śr. 145 ± 5,4
Pacjenci w wieku 20–40 lat		
1,64	71	172
1,89	68	181
1,57	77	159
1,68	77	173
1,81	66	162
Śr. 1,7 ± 0,13	Śr. 72 ± 5,1	Śr. 169 ± 8,9
Pacjenci powyżej 40 rż.		
1,32	76	187
1,48	81	192
1,31	84	190
1,29	75	184
1,28	70	179
Śr. 1,3 ± 0,08	Śr. 77 ± 5,4	Śr. 186 ± 5,1
Razem		
Śr. 1,3 ± 0,08	Śr. 65 ± 12,5	Śr. 163 ± 19,2

E (*maximal early diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego, A (*maximal late diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali przedsiolkowej napływu mitralnego, IVRT (*isovolumic relaxation time*) — czas rozkurczu izowolumetrycznego; DT (*deceleration time*) — czas deceleracji



Rycina 2. Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory u badanych z prawidłowym i nieprawidłowym zapisem EKG; E — prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego, A — prędkość maksymalna fali przedsiolkowej napływu mitralnego, IVRT — czas rozkurczu izowolumetrycznego, DT — czas deceleracji

Figure 2. Left ventricular diastolic function in patients with normal and abnormal EKG; E — maximal early diastolic mitral velocity, A — maximal late diastolic mitral velocity, IVRT — isovolumic relaxation time, DT — deceleration time

20 rż., choć średnie wartości DT i IVRT były wyższe, a stosunek E/A — niższy u badanych z patologicznym zapisem EKG niezależnie od wieku (tab. 4). Ponadto wartości uznane za odbiegające

Tabela 4. Porównanie parametrów funkcji rozkurczowej u badanych z prawidłowym (grupa A) i nieprawidłowym (Grupa B) zapisem EKG w poszczególnych grupach wiekowych

Table 4. Comparison of left ventricular diastolic function in patients with normal (group A) and abnormal (group B) EKG in age groups

	Grupa A/Grupa B		
	Pacjenci < 20 rż.	Pacjenci 20–40 rż.	Pacjenci > 40 rż.
E/A	2,0 ± 1,18/1,9 ± 0,21 NS	1,7 ± 0,15/1,7 ± 0,13 NS	1,4 ± 0,11/1,3 ± 0,08 NS
IVRT [ms]	43,5 ± 4,6/53 ± 5,7 p < 0,005	62,3 ± 4,6/72 ± 5,1 p < 0,02	68,0 ± 4,2/ 77 ± 5,4 p < 0,05
DT [ms]	135 ± 4,2/145 ± 5,4 p < 0,001	161 ± 5,0/169 ± 8,9 NS	177 ± 10,4/186 ± 5,1 NS

E (*maximal early diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego, A (*maximal late diastolic mitral velocity*) — prędkość maksymalna fali przedsiolkowej napływu mitralnego, IVRT (*isovolumic relaxation time*) — czas rozkurczu izowolumetrycznego; DT (*deceleration time*) — czas deceleracji

od normy stwierdzono głównie u badanych w grupie B. Były to nieprawidłowe wartości E/A, IVRT i DT u 2 chorych, DT i IVRT — u 9, a u 3 pacjentów nieprawidłowy był 1 parametr funkcji rozkurczowej (IVRT — 2, DT — 1). W sumie u 14 z 18 badanych z patologicznym zapisem EKG przynajmniej 1 analizowana wartość była nieprawidłowa, podczas gdy w grupie 47 pacjentów z prawidłowym zapisem EKG zaledwie u 4 stwierdzono wydłużone DT lub rozkurcz izowolumetryczny (78% vs. 8%).

Dyskusja

U 10% badanych dotychczas uznawanych za zdrowych w badaniu echokardiograficznym stwierdzono przerost mięśnia LV o co najmniej 15 mm. Osoby te nie zgłaszały istotnych dolegliwości mogących wskazywać na chorobę serca, jednak we wszystkich przypadkach obserwowano nieprawidłowy zapis EKG, a u 6 z 7 pacjentów nieprawidłową czynność rozkurczową lewej komory serca. Wskazuje to na potrzebę wykonywania badań kontrolnych w rodzinach z HCM, obejmujących (jeżeli jest to możliwe) oprócz badania lekarskiego i EKG także badanie echokardiograficzne. W przypadku stwierdzenia przerostu mięśnia wskazane jest poszerzenie badań (pomiar gradientu w drodze odpływu LV i monitorowanie holterowskie) oraz rozpatrzenie celowości leczenia mającego na celu zapobieganie nagłej śmierci sercowej.

Najbardziej interesujące były jednak spostrzeżenia potwierdzające założenia pracy dotyczące nieprawidłowej czynności rozkurczowej LV u badanych z prawidłową grubością mięśnia, ocenianej na podstawie parametrów napływu mitralnego. Tę zaproponowaną przez Kitabatake i wsp. [9] metodę od początku lat 80. wykorzystywano w diagnostyce różnych chorób serca w celu oceny stopnia ich zaawansowania, rokowania czy wyników leczenia, nie ma jednak ustalonej pozycji w badaniu pacjentów z podejrzeniem HCM, szczególnie w rodzinach obciążonych genetycznie. Analiza danych uzyskanych przez autorów niniejszej pracy wykazała istotne różnice średnich parametrów E/A, IVRT i DT między członkami rodzin z HCM z patologicznym zapisem EKG i chorymi bez innych obciążeń poza wywiadem rodzinnym. Fakt, że u wszystkich pacjentów w badaniu echokardiograficznym zaobserwowano prawidłową grubość mięśnia LV może wskazywać, iż zaburzenia czynności rozkurczowej w HCM nie zależą wyłącznie od przerostu (jak w nadciśnieniu tętniczym), lecz mają bardziej zło-

żone podłoże i wiążą się również z patologiczną strukturą tkanki, wynikającą z uwarunkowanych genetycznie defektów włókien kurczliwych. Podobnie uważają Nishimury i wsp. [10], którzy wykazali, że na parametry napływu mitralnego w badaniu dopplerowskim wpływa wiele czynników — odmiennych w zależności od choroby podstawowej. Intencją autorów przy dokonaniu podziału na grupy wiekowe było nie tylko zwiększenie czułości badania poprzez przyjęcie dla osób młodych mniej liberalnych kryteriów parametrów prawidłowej czynności rozkurczowej, lecz również zwrócenie szczególnej uwagi na tę grupę, w której wczesne rozpoznanie choroby ma duże znaczenie. Powszechnie wiadomo, że HCM u osób młodych przebiega odmiennie i może mieć bardzo złośliwy charakter, stwarzając większe zagrożenie wystąpienia złożonych komorowych arytmii i nagłej śmierci sercowej [11, 12]. Ponadto korelacja między stopniem zaawansowania przerostu a zagrożeniem arytmią jest kontrowersyjna [13], natomiast istnieją doniesienia wskazujące na związek epizodów częstoskurczu komorowego w monitorowaniu holterowskim z upośledzoną czynnością rozkurczową [14]. W niniejszym badaniu nieprawidłowe wartości czynności rozkurczowej występowały podobnie często zarówno u pacjentów poniżej 20 rż., jak i w pozostałych 2 grupach wiekowych, jednak porównanie czasu deceleracji fali E w grupach z prawidłowym i nieprawidłowym EKG jedynie u najmłodszych pacjentów osiągnęło różnice znamienne statystycznie. Jednak ze względu na małą liczebność omawianych grup ta obserwacja nie upoważnia do formułowania wniosków. Podobnie małą liczebnością grup wiekowych tłumaczy się brak istotnej statystycznie różnicy ilorazu E/A u badanych z prawidłowym i patologicznym EKG we wszystkich przedziałach wiekowych.

Różnorodność podłoża genetycznego oraz mnogość mutacji występujących rodzinnie sprawia, że typowanie osób klinicznie zdrowych obciążonych mutacją nie jest proste. Na podstawie wcześniejszych doniesień u członków rodzin z HCM i z przerostem mięśnia w badaniu echokardiograficznym, mimo nieobecności objawów klinicznych, można z dużym prawdopodobieństwem przewidywać nieprawidłowości genotypu. Trudniejsza jest ocena badanych obciążonych wywiadem rodzinnym bez przerostu mięśnia. W tej grupie prostym przesiewowym badaniem jest wykonanie elektrokardiogramu, którego prawidłowy zapis wskazuje na niskie prawdopodobieństwo mutacji, jednak zapis patologiczny prawdopodobnie nie jest wystarczająco specyficzny w przewidywaniu nieprawidłowo-

ści genotypu. Pomocne może być badanie dopplerowskie czynności rozkurczowej LV, którego patologiczny obraz w skojarzeniu z nieprawidłowym EKG wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo występowania mutacji.

Powyższe spostrzeżenia wymagają weryfikacji klinicznej, takiej jak ocena ryzyka zgonu i rozwoju objawów patofizjologicznych w dużych grupach, a także potwierdzenia badaniami genetycznymi.

Streszczenie

Wstęp: Ponieważ głównym zaburzeniem patologicznym w kardiomiopatii przerostowej (HCM) jest dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca, autorzy ocenili wartość diagnostyczną jej parametrów jako pomocnicze kryterium rozpoznawania choroby u osób będących członkami rodzin pacjentów z HCM, bez cech jawnego przerostu w badaniu echokardiograficznym. Celem pracy było stwierdzenie zależności między patologicznym zapisem EKG a zaburzeniami czynności rozkurczowej u tych osób.

Materiał i metody: U 72 krewnych pacjentów z HCM, u których dotychczas na podstawie obrazu klinicznego nie rozpoznawano choroby serca, oceniono echokardiograficzne parametry funkcji rozkurczowej lewej komory (A/E, IVRT, DT) oraz wykonano badanie EKG. U osób tych porównywano parametry czynności lewej komory z zapisem EKG (grupa A — zapis prawidłowy, grupa B — zapis patologiczny).

Wyniki: U 65 z 72 osób objętych analizą w badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłową grubość mięśnia lewej komory. Wśród tych badanych w 47 przypadkach zapis EKG był prawidłowy (grupa A), a w 18 — patologiczny (grupa B). Analiza parametrów czynności rozkurczowej lewej komory, rozpatrywanych zarówno u wszystkich badanych, jak i w poszczególnych grupach wiekowych, wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami pod względem średnich wartości E/A, IVRT i DT, najwyraźniej zaznaczoną dla IVRT. Ponadto nieprawidłowe wartości czynności rozkurczowej lewej komory stwierdzono głównie u badanych z grupy B. U 14 z 18 pacjentów z grupy B i jedynie u 4 z 47 z grupy A stwierdzono przynajmniej 1 nieprawidłowy z parametrów czynności rozkurczowej (78% vs. 8%).

Wnioski: Członków rodzin pacjentów z HCM powinno się objąć obserwacją kardiologiczną. Nieprawidłowy zapis EKG u krewnych chorych z HCM może wskazywać na utajoną postać choroby, co w sposób pośredni potwierdza badanie czynności rozkurczowej lewej komory. (Folia Cardiol. 2005; 12: 561–567)

rodzina kardiomiopatia przerostowa, funkcja rozkurczowa lewej komory, napływ mitralny

Wnioski

1. Członków rodzin pacjentów z kardiomiopatią przerostową powinno się objąć obserwacją kardiologiczną.
2. Nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny u krewnych osób z kardiomiopatią przerostową może wskazywać na utajoną postać choroby, co w sposób pośredni potwierdzono w badaniu czynności rozkurczowej lewej komory.

Piśmiennictwo

1. Braunwald E., Morrow A.G., Cornell W.P. i wsp. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Clinical, hemodynamic and angiographic manifestations. Am. J. Med. 1960; 29: 924–927.
2. Morrow A.G., Braunwald E. Functional aortic stenosis. A malformation characterized by resistance to left ventricular overflow without anatomic obstruction. Circulation 1959; 20: 181–185.

3. Maron B., Epstein S. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am. J. Cardiol.* 1979; 43: 1242–1246.
4. McKenna W., Spirito P., Desnos M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997; 77: 130–132.
5. McKenna W., Elliott P. Diagnostic criteria in hypertrophic cardiomyopathy — another paradigm shift. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 539–540.
6. Tendera M. Kardiomiopatia przerostowa — złożona choroba sarkomeru. *J. Am. Coll. Cardiol. (PL)* 2002; 1: 78–80.
7. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1965–1991.
8. Oh J., Appleton C., Hatle L. i wsp. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 246–270.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. i wsp. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique. *Jpn. Circ. J.* 1982; 46: 92–102.
10. Nishimura R., Appleton C., Radfield M. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1226–1233.
11. Maron B., Lipson L., Roberts W. “Malignant” hypertrophic cardiomyopathy: identification of subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 1133–1137.
12. Bordini C., Losi M., Regno C. Myocardial ultrasonic tissue characterization in pediatric and adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94: 2826–2830.
13. Douboury O., Bouurdaarias J. Doppler echocardiographic investigation of cardiomyopathies. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1996; 2: 39–45.
14. Borzi M., Capria A., Calo L. Doppler evaluation of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Cardin角度iol.* 1995; 43: 459–467.