

Czynność rozkurczowa lewej komory oceniana w trakcie echokardiograficznej dobutaminowej próby obciążeniowej w zależności od stopnia zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych

Andrzej Wojtarowicz, Jarosław Gorący, Zdzisława Kornacewicz-Jach,
Małgorzata Puchała i Edyta Płońska

Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Left ventricular diastolic function assessed during dobutamine stress echocardiography in relation to progression of ischaemic heart disease

Introduction: *In the ischaemic cascade abnormalities cascade left ventricular diastolic dysfunction precedes systolic dysfunction and clinical symptoms. The purpose of the study was to determine how the dobutamine stress echocardiography (DSE) influence basic echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function with respect to the severity of coronary vessels lesions.*

Material and methods: *Seventy six patients were studied prospectively with DSE. Five groups of patients were defined: control group (ZD), one — vessel ischaemic heart disease (J), multivessel disease (K) with positive DSE (D) and extremely positive DSE (WD). Left ventricular diastolic function was assessed followed by Doppler curve of mitral inflow (E and A waves, E/A ratio) before dobutamine stress echocardiography, after low dose and last dose of dobutamine.*

Results: *There were no significant increase of E and A wave in J and WD groups, respectively. Significant decrease of E/A ratio in ZD group at the last step of DSE as compared to K, D and WD groups has been observed. Moreover, there were more patients with increased A/E ratio in K, D, and WD groups.*

Conclusion: *The tendency to restriction type diastolic dysfunction appears during dobutamine stress echocardiography, especially in patients with severe ischaemic disease (with significant coronary lesions) and/or positive dobutamine stress echocardiography appearance. (Folia Cardiol. 2001; 8: 643–649)*

left ventricular diastolic function, dobutamine stress echocardiography

Wstęp

Echokardiograficzne próby obciążeniowe, w tym próba z zastosowaniem dobutaminy we wzrastają-

cych dawkach, należą do podstawowych metod diagnostycznych w chorobie niedokrwiennej serca [1–3]. Istnieje obszerne piśmiennictwo dotyczące różnych aspektów wpływu kontrolowanego obciążenia i niedokrwienia serca, głównie na czynność skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*). Istotne niedokrwienie w sposób jednoznaczny upośledza kurczliwość mięśnia sercowego [1–4]. W kaskadzie objawów niedokrwienia upośledzenie czynności rozkurczowej LV poprzedza co prawda zaburzenia

Adres do korespondencji: Dr med. Andrzej Wojtarowicz
Klinika Kardiologii PAM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70–111 Szczecin
Nadesłano: 15.12.2000 r. Przyjęto do druku: 30.08.2001 r.

kurczliwości i objawy kliniczne [5], jednak praktyczna ocena dysfunkcji rozkurczowej bywa trudna i często niejednoznaczna ze względu na liczne czynniki modyfikujące [6–9]. Niniejsza praca jest próbą odpowiedzi na pytania, w jaki sposób obciążeniowa próba dobutaminowa wpływa na podstawowe echokardiograficzne parametry określające czynność rozkurczową LV, czy stopień zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych wpływa na te parametry i czy ich ocena może być przydatnym, uzupełniającym elementem w ocenie wyniku obciążeniowej próby dobutaminowej.

Material i metody

Grupę badaną stanowiło 76 osób (27 kobiet, 49 mężczyzn), u których ze wskazań klinicznych (diagnostyka choroby niedokrwiennej serca lub ocena istotności zmian w naczyniach wieńcowych przed ewentualnym leczeniem interwencyjnym) wykonano obciążeniową próbę z dobutaminą. U wszystkich badanych pacjentów wykonano koronarografię w okresie do 3 tygodni przed lub po obciążeniowej próbie dobutaminowej. Na podstawie wyniku koronarografii badaną grupę podzielono na: grupę ZD, do której zaliczono osoby bez zmian w naczyniach wieńcowych (23 osoby), grupę J — z istotną zmianą w jednym naczyniu (29 osób) i grupę K — z istotnymi zmianami w dwóch lub więcej naczyniach (24 osoby). Jako istotne określano zwężenie światła naczynia o co najmniej 70%. Ponadto wyodrębniono grupy z obciążeniową próbą dobutaminową dodatnią (D) — 48 osób i wybitnie dodatnią (WD) — 19 pacjentów. Do badania nie włączono osób z towarzyszącymi zmianami mogącymi dodatkowo wpływać na czynność rozkurczową LV (nadciśnienie tętnicze, znaczne zaburzenia kurczliwości, wady serca itd.).

Echokardiograficzną dobutaminową próbę obciążeniową wykonywano za pomocą aparatu Hewlett Packard 2500. Dobutaminę podawano we wlewie ciągłym, w dawkach zwiększanych co 3 min. Pierwsza dawka wynosiła 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, następne — 10, 20, 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (etapy I, II, III, IV i V), gdy nie uzyskano submaksymalnej częstotliwości serca, podawano atropinę *i.v.* w dawce do 1 mg. Przed próbą oraz pod koniec każdego etapu badania oceniano kurczliwość LV oraz rejestrowano na taśmie magnetowidowej (do późniejszej analizy) obraz LV i krzywą przepływu mitralnego w rozkurczu. Kurczliwość LV oceniano, stosując podział na 14 segmentów, oceniając każdy segment jako normo-, hipo-, a-, lub dyskinezy. Stosowano skalę punktową oceny kurczliwości: 0 punktów — normokineza, 1 pkt. — hipokineza, 2 pkt. — akineza, 3 pkt.

— dyskineza. Spośród parametrów czynności rozkurczowej oceniano falę szybkiego napływu mitralnego (E), falę przedsionkową (A) i stosunek E/A. Analizie poddano powyższe parametry przed próbą, przy małej dawce dobutaminy (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ lub 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u osób, u których w II etapie stwierdzano przyspieszenie czynności serca) oraz przy ostatniej dawce, gdy można było wyróżnić obydwie fale lub wcześniej, w przypadku przerwania próby dodatniej. W trakcie próby monitorowano ciśnienie tętnicze i EKG. Obciążeniową próbę dobutaminową przerywano po osiągnięciu submaksymalnej częstotliwości serca lub wcześniej, w wypadku pojawienia się lub nasilenia zaburzeń kurczliwości lewej komory. U nikogo z badanej grupy nie wystąpiły inne powody przerwania badania. Próbę uznawano za dodatnią w razie pojawienia się lub nasilenia stopnia zaburzeń kurczliwości w co najmniej 2 segmentach, a jako wybitnie dodatnią, jeśli spełniała kryteria próby dodatniej przy dawce mniejszej niż 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ lub jedynie nieznacznym przyspieszeniu czynności serca oraz w przypadku pogorszenia się kurczliwości odcinkowej o 4 lub więcej punktów. Oceniano zmiany parametrów oraz porównywano wyniki uzyskane w poszczególnych grupach.

Wyniki

Ujemny wynik próby stwierdzono u 3 osób z grupy J i u 2 z grupy K. Niektóre dane na temat pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Grupy nie różniły się w istotny sposób pod względem masy ciała, wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego i proporcji płci. Pacjenci z grupy ZD charakteryzowali się nieco niższym wiekiem i większą końcową częstotliwością serca (w pozostałych grupach u części osób obciążeniową próbę dobutaminową kończono przy wolniejszym rytmie). W grupie WD zarówno wyjściowa, jak i końcowa częstotliwość serca była niższa niż w pozostałych grupach.

Prędkość fali szybkiego napływu (E) w ocenianych grupach na poszczególnych etapach badania nie różniła się istotnie. We wszystkich grupach, oprócz grupy J, obserwowano znamienne przyrost prędkości fali E w trakcie próby już przy małej dawce — tendencja ta utrzymywała się lub narastała w dalszym przebiegu obciążeniowej próby dobutaminowej (tab. 2).

We wszystkich grupach obserwowano również przyrost prędkości fali przedsionkowej (A), jednak w grupie WD zmiany były nieznamienne, w grupach ZD i J istotne przyspieszenie przepływu tej fali stwierdzono dopiero pod koniec próby, natomiast w grupie K najwyraźniejsza zmiana fali A wystąpiła przy małej dawce dobutaminy (tab. 2).

Tabela 1. Wybrane dane kliniczne dotyczące badanych grup**Table 1.** Selected clinical data describing assessed groups

Gr.	N	Wiek	LVEF	P-MI	HR 1	HR 2
ZD	23	46,4 ± 7,4	62,7 ± 6,6	0/23 (0%)	72,0 ± 12,2	120,7 ± 11,4
J	29	52,5 ± 7,9	59,0 ± 10,1	5/29 (17,2%)	64,7 ± 11,8	100,4 ± 23,1
K	24	54,1 ± 7,9	59,8 ± 8,9	5/24 (20,8%)	67,0 ± 11,1	104,8 ± 22,4
D	48	53,6 ± 8,2	58,3 ± 9,6	8/48 (16,7%)	65,6 ± 11,9	102,1 ± 23,9
WD	19	53,5 ± 9,7	58,8 ± 11,2	3/19 (15,8%)	60,7 ± 9,9	85,1 ± 22,0
		ZD–reszta p < 0,01 reszta NS	Wszystkie NS		ZD–WD p < 0,01 reszta NS	ZD–reszta p < 0,02 WD–reszta p < 0,02

Gr. — grupa, LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory, P-MI (*prior myocardial infarction*) — przebyty zawał serca, HR 1 (*heart rate before dobutamine*) — częstotliwość serca w spoczynku (1/min), HR 2 (*heart rate at the end of examination*) — końcowa częstotliwość serca (1/min)

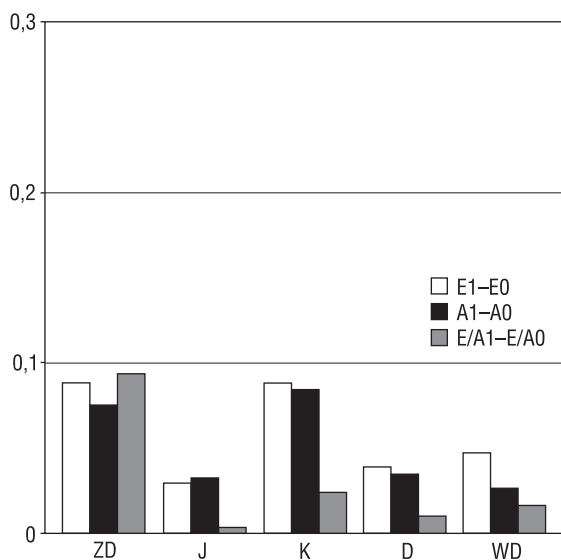
Tabela 2. Wartości ocenianych parametrów przepływu mitralnego w badanych grupach na poszczególnych etapach badania**Table 2.** Effects of different doses of dobutamine on mitral flow patterns

	E0	E1	E1 vs. E0	E2	E2 vs. E0
ZD	0,63 ± 0,15	0,72 ± 0,21	p < 0,01	0,75 ± 0,19	p < 0,01
J	0,65 ± 0,15	0,68 ± 0,14	NS	0,69 ± 0,14	NS
K	0,58 ± 0,11	0,66 ± 0,14	p < 0,0001	0,67 ± 0,13	p < 0,0001
D	0,62 ± 0,14	0,67 ± 0,15	p < 0,01	0,68 ± 0,14	p < 0,01
WD	0,62 ± 0,16	0,68 ± 0,14	p < 0,02	0,73 ± 0,12	p < 0,01
MG	Wszystkie NS	Wszystkie NS		Wszystkie NS	
	A0	A1	A1 vs. A0	A2	A2 vs. A0
ZD	0,6 ± 0,12	0,62 ± 0,17	NS	0,83 ± 0,17	p < 0,0001
J	0,65 ± 0,13	0,69 ± 0,13	NS	0,75 ± 0,17	p < 0,0001
K	0,65 ± 0,15	0,73 ± 0,18	p < 0,001	0,77 ± 0,22	p < 0,0001
D	0,66 ± 0,14	0,71 ± 0,16	p < 0,01	0,75 ± 0,21	p < 0,0001
WD	0,64 ± 0,17	0,68 ± 0,11	NS	0,72 ± 0,23	NS
MG	ZD–D p < 0,05 reszta NS	Wszystkie NS		Wszystkie NS	
	E/A0	E/A1	E/A1 vs. E/A0	E/A2	E/A2 vs. E/A0
ZD	1,08 ± 0,26	1,17 ± 0,53	NS	0,93 ± 0,28	p < 0,01
J	1,01 ± 0,23	1,02 ± 0,22	NS	0,95 ± 0,25	NS
K	0,95 ± 0,32	0,98 ± 0,34	NS	1,0 ± 0,56	NS
D	0,98 ± 0,29	0,99 ± 0,29	NS	1,0 ± 0,46	NS
WD	1,01 ± 0,33	1,03 ± 0,28	NS	1,15 ± 0,55	NS
MG	Wszystkie NS	Wszystkie NS		Wszystkie NS	

E — fala E [m/s], A — fala A [m/s], E/A — stosunek E/A, 0 — badanie wyjściowe, 1 — badanie przy małej dawce dobutaminy, 2 — badanie przy ostatniej dawce dobutaminy, MG — znamienność statystyczna różnic między grupami

Nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku E/A między poszczególnymi grupami na wszystkich etapach badania. Wartość tego para-

metru w obrębie grup również nie różniła się w znamiennym stopniu, jedynie w grupie ZD stosunek E/A przy ostatniej dawce dobutaminy był zna-



Ryc. 1. Zmiana prędkości fal E i A (w m/s) oraz stosunku E/A podczas wlewu małej dawki dobutaminy (1) w porównaniu z badaniem wyjściowym (0). Brak znamiennych różnic między poszczególnymi grupami.

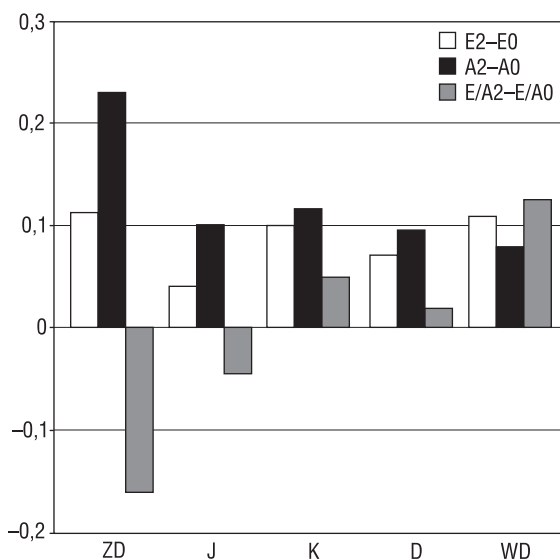
Fig. 1. Changes in E and A waves velocities and E/A ratio after low dose of dobutamine (1) in comparison of values at rest. No significant differences.

miennie niższy niż w spoczynku i przy niskiej dawce.

Porównując stopień i kierunek zmian ocenianych parametrów w poszczególnych grupach, nie stwierdzono istotnych różnic w ich zachowaniu przy niskiej dawce dobutaminy w stosunku do wartości spoczynkowych: u wszystkich badanych wystąpił wzrost prędkości E, A i przyrost stosunku E/A (ryc. 1). Stwierdzono, że po ostatniej dawce dobutaminy przyrost prędkości fali A w grupie ZD jest znamienne większy niż w pozostałych grupach, ponadto wystąpiła istotna różnica zmiany stosunku E/A między grupą ZD a grupami K, WD i D. Zaobserwowano odmienny kierunek zmian E/A: w grupie ZD stosunek ten zmniejszał się, w pozostałych grupach nie zmieniał się lub malał (najwyraźniejsza tendencja w grupie WD) (ryc. 2). Zmniejszenie się stosunku E/A w badaniu końcowym w odniesieniu do wyjściowego stwierdzono u następującej liczby badanych: grupa ZD — 18 (78,3%), J — 16 (55,2%), K — 14 (58,6%), WD — 6 (31,6%), D — 24 (50%).

Dyskusja

Echokardiograficzne próby obciążeniowe mają ugruntowaną pozycję w diagnostyce choroby nie-



Ryc. 2. Zmiana prędkości fal E i A (w m/s) oraz stosunku E/A podczas wlewu dużej dawki dobutaminy (2) w porównaniu z badaniem wyjściowym (0). Znamienne różnice między grupą ZD a pozostałymi w zakresie zmiany fali A (ZD i D $p < 0,001$, między ZD a pozostałymi grupami $p < 0,01$) oraz w zakresie zmiany stosunku E/A między ZD a K ($p < 0,02$), ZD a D ($p < 0,05$) i ZD a WD ($p < 0,01$).

Fig 2. Changes in E and A waves velocities and E/A ratio after peak dose of dobutamine (2) in comparison with values at rest (0). Significant differences between ZD and other groups in A change (ZD vs. D $p < 0.001$ and vs. other groups $p < 0.01$) and in E/A ratio changes (ZD vs. K $p < 0.02$, ZD vs. D $p < 0.05$, ZD vs. WD $p < 0.01$).

dokrwienną serca. Ich podstawą jest prowokowanie niedokrwienia mięśnia lewej komory, czego skutkiem jest pojawienie się lub nasilenie zaburzeń kurczliwości [1–3]. Do najczęściej stosowanych prób obciążeniowych należy obciążeniowa próba dobutaminowa. Dobutamina podawana w stopniowo zwiększanych dawkach początkowo prowadzi do poprawy kurczliwości LV, a następnie do przyspieszenia czynności serca, wzrostu ciśnienia tętniczego i w rezultacie do zwiększenia zapotrzebowania na tlen [1].

Jednym ze skutków niedokrwienia mięśnia sercowego są zaburzenia czynności rozkurczowej. W tzw. kaskadzie niedokrwienia zaburzenia funkcji rozkurczowej poprzedzają wystąpienie zaburzeń kurczliwości [5]. Wykazano, że w warunkach doświadczalnych rodzaj zaburzeń hemodynamicznych w fazie rozkurczu zależy od metody wywoływania niedokrwienia (całkowite zamknięcie naczynia, istotna redukcja przepływu lub znaczna tachykardia) [4].

Do najczęściej ocenianych parametrów echokardiograficznych czynności rozkurczowej LV

należą: prędkość fali E i fali A oraz stosunek E/A. W niniejszej pracy autorzy ograniczyli się do podstawowych parametrów, ze względu na łatwość ich rejestracji i możliwość dokładnej oceny nawet przy znacznej tachykardii [9–11]. Rozróżnia się 2 podstawowe profile nieprawidłowego przepływu mitralnego: typ zaburzeń relaksacji (łagodniejsza postać, przewaga fali A nad E) i typ „restrykcyjny” (wysoka fala E i niska A), świadczący zwykle o większym uszkodzeniu LV i o gorszym rokowaniu [12–14]. W pośredniej fazie uszkodzenia LV występuje okres pseudonormalizacji, w którym profil przepływu mitralnego jest zbliżony do prawidłowego, mimo nieprawidłowej czynności rozkurczowej LV [6].

Liczne doniesienia opisują wpływ ostrego niedokrwienia na czynność rozkurczową LV — są to jednak w znacznej mierze badania doświadczalne [15, 16]. W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem echokardiografii oceniano czynność rozkurczową LV, m.in. w trakcie zamknięcia naczynia wieńcowego balonem [4, 5], w czasie ćwiczenia izowolumetrycznego [17], podczas szybkiej stymulacji przedsionków [4, 18, 19], w trakcie epizodów anginy Prinzmetal’a [20]. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat wpływu obciążeniowej próby dobutaminowej na czynność rozkurczową LV ocenianą różnymi metodami [21–23]. Większość z nich dotyczy badań u osób ze zwężeniem lub zamknięciem pojedynczego naczynia, np. w pracy El-Saida i wsp. kryterium kwalifikującym było 50-procentowe zwężenie naczynia wieńcowego [21]. W niniejszym badaniu autorzy za istotne uznali zwężenie naczynia o co najmniej 70%, a u pacjentów kwalifikowanych do badanych grup zmiany występowały w jednym lub kilku naczyniach wieńcowych. Wydaje się również, że czas trwania choroby wieńcowej w ocenianej przez autorów grupie może być dłuższy. Uzyskane wyniki świadczą, że stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca ma istotny wpływ na rodzaj dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. W grupie kontrolnej (ZD) stwierdzono zmiany profilu przepływu mitralnego zależne od zwiększenia objętości przepływu (wzrost prędkości fali E i A już przy małej dawce dobutaminy) i charakterystyczne dla przyspieszenia czynności serca (większy przyrost A niż E i zmniejszenie E/A przy dużej dawce), co zgadza się z obserwacjami innych autorów [9–11]. Odmiennie zachowywały się powyższe parametry w pozostałych grupach. W grupie J na kolejnych etapach badania nie wystąpił znamienny przyrost prędkości fali E, co może potwierdzać wpływ zaburzeń relaksacji LV na profil przepływu mitralnego w tej grupie [18, 20, 21]. Natomiast w grupach K i D zwraca uwagę wcześniejszy niż w pozostałych grupach — już przy małej dawce — znamienny przy-

rost prędkości fali A, co również może wskazywać na upośledzenie relaksacji na tym etapie badania. Należy jednak podkreślić, że nie było znamiennych statystycznie różnic w zakresie omawianych parametrów pomiędzy ocenianymi grupami, jedynie spoczynkowa prędkość fali A w grupie ZD była znamienne mniejsza niż w D ($p < 0,05$). Również stosunek E/A nie wykazywał istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami. Odmiennie było jednak zachowanie tego parametru w grupie ZD i pozostałych grupach. W grupie ZD w badaniu końcowym stwierdzono znamienne obniżenie E/A, które nie wystąpiło w pozostałych grupach. Ponadto, w grupach K, D i WD zanotowano tendencję do wzrostu E/A w ostatnim badaniu. Porównanie stopnia zmian ocenianych parametrów na poszczególnych etapach badania wykazało, że istnieją istotne różnice w zachowaniu profilu przepływu mitralnego w grupach K, D i WD w porównaniu z grupą ZD: zarówno stopień przyrostu fali A, jak i stopień zmian E/A przy dużej dawce dobutaminy różnił się znamienne. Takie zachowanie ocenianych parametrów wskazuje, że zwłaszcza u osób z bardziej zaawansowaną postacią choroby wieńcowej (zmiany wielonaczyniowe, zaawansowanie zmian powodujące wystąpienie wybitnie dodatniej obciążeniowej próby dobutaminowej) w trakcie niedokrwienia może ujawniać się restrykcyjny typ dysfunkcji rozkurczowej. Mechanizm tego zjawiska można tłumaczyć w różny sposób. Po pierwsze, znaczne niedokrwienie LV może prowadzić do większej sztywności jej ścian [4, 16]. Stwierdzano niejednokrotnie odmienny wpływ na czynność rozkurczową LV różnych metod wywoływania niedokrwienia [4], wysiłku w porównaniu z obciążeniem dobutaminą [23], jak również różnych warunków hemodynamicznych [15]. Także czas trwania niedokrwienia może być przyczyną stopniowej zmiany dysfunkcji rozkurczowej typu upośledzonej relaksacji w kierunku postaci restrykcyjnej [20]. W części przypadków z pseudonormalnym przepływem w spoczynku niedokrwienie może nasilać dysfunkcję rozkurczową i powodować pojawienie się restrykcyjnej krzywej napływu.

Wniosek

W trakcie obciążeniowej próby dobutaminowej u osób z chorobą niedokrwinną serca stwierdza się zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory. U chorych z bardziej zaawansowaną chorobą wieńcową, tzn. z istotnymi zmianami wielonaczyniowymi i/lub wybitnie dodatnią obciążeniową próbą dobutaminową, pojawia się wyraźna tendencja do dysfunkcji rozkurczowej typu restrykcyjnego.

Streszczenie

Echokardiografia obciążeniowa a rozkurcz lewej komory

Wstęp: W kaskadzie objawów niedokrwienia upośledzenie czynności rozkurczowej lewej komory (LV, left ventricular) poprzedza zaburzenia kurczliwości i objawy kliniczne. Niniejsza praca jest próbą odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób obciążeniowa próba dobutaminowa wpływa na podstawowe echokardiograficzne parametry określające czynność rozkurczową LV zależnie od stopnia zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych.

Materiał i metody: Badaniem objęto 76 osób poddanych obciążeniowej próbie dobutaminowej ze wskazań klinicznych. Wyodrębniono następujące grupy: kontrolną (ZD), ze zmianami w jednej (J) lub kilku (K) tętnicach wieńcowych, z próbą dodatnią (D) i wybitnie dodatnią (WD). Czynność rozkurczową LV oceniano na podstawie dopplerowskiej krzywej napływu mitralnego (fale E, A i stosunek E/A) przed próbą, przy małej dawce i przy ostatniej dawce dobutaminy.

Wyniki: Stwierdzono brak znamienego przyrostu fali E w grupie J, brak znamienego przyrostu fali A w grupie WD i znamieny spadek E/A w grupie ZD na ostatnim etapie próby. Zmiana E/A w grupie ZD różniła się znamiennie od stwierdzonej w grupach K, D i WD. W grupach tych było też więcej osób z przyrostem E/A w trakcie badania.

Wniosek: W trakcie obciążeniowej próby dobutaminowej u osób z bardziej zaawansowaną chorobą wieńcową, tzn. z istotnymi zmianami wielonaczyniowymi i/lub wybitnie dodatnią obciążeniową próbą dobutaminową, pojawia się wyraźna tendencja do dysfunkcji rozkurczowej typu restrykcyjnego. (Folia Cardiol. 2001; 8: 643–649)

czynność rozkurczowa lewej komory, echokardiografia obciążeniowa, dobutamina

Piśmiennictwo

1. Martin T.W., Seaworthy J.F., Johns J.P., Pupa L.E., Condos W.R. Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography. *Ann. Int. Med.* 1992; 116: 190–196.
2. Segar D.S., Brown S.E., Sawada S.G., Ryan T., Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1197–1202.
3. Baptista J., Arnesi M., Roelandt J.R.T.C., Fioretti P., Keane D., Escaned J. i wsp. Quantitative coronary angiography in the estimation of the functional significance of coronary stenosis: correlation with dobutamine-atropine stress test. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1434–1439.
4. De Bruyne B., Bronzwaer J.G.F., Heyndrickx G.R., Paulus W.J. Comparative effects of ischemia and hypoxemia on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation* 1993; 88: 461–471.
5. Labovitz A.J., Lewen M.K., Kern M., Vandormael M., Deligonal U., Kennedy H.L. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 748–755.
6. Appleton C.P., Hatle L.K. Natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment of two dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992; 9: 437–457.
7. Plotnick G.D., Kmetzo J.J., Gottdiener J.S. Effect of autonomic blockade, postural changes and isometric exercise on Doppler indexes of diastolic left ventricular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 15: 1284–1290.
8. Schirmer H., Lunde P., Rassmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in general population. The Trosmo study. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1373–1386.
9. Oniki T., Hashimoto Y., Shimizu S., Kakuta T., Yajima M., Numano F. Effect of increasing heart rate on Doppler indices of left ventricular performance in healthy men. *Br. Heart J.* 1992; 68: 425–429.
10. Yamamoto K., Masuyama T., Tanouchi J., Doi Y., Kondo H., Hori M. i wsp. Effects of heart rate on left ventricular filling dynamics: assessment from simul-

- taneous recording of pulsed Doppler transmitral flow velocity pattern and hemodynamic variables. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27: 933–941.
11. Harrison M.R., Clifton G.D., Pannel A.T., De Maria A.N. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 622–627.
 12. Oh J.K., Ding Z.P., Gersh B.J., Bailey K.R., Tajik A.J. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1992; 5: 497–503.
 13. Xie G.Y., Berk M.R., Smith M.D., De Maria A.N. Relation of Doppler transmitral flow patterns to functional status in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1996; 131: 766–771.
 14. Nijland F., Kamp O., Karreman A.J., Van Eenige M.J. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1618–1624.
 15. Applegate R.J. Load dependence on left ventricular diastolic pressure-volume relations during short-term coronary artery occlusion. *Circulation* 1991; 83: 661–673.
 16. Varma N., Eberli F.R., Apstein C.S. Increased diastolic chamber stiffness during demand ischemia. Response to quick length change differentiates rigor-activated-from calcium-activated tension. *Circulation* 2000; 101: 2185–2192.
 17. Airaksinen K.E.J., Ikäheimo M.J., Huikari H.V., Koistinen M.J., Linnaluoto M., Takkinen J.T. Effects of isometric exercise and heart rate on left ventricular filling pattern assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J. Int. Med.* 1989; 226: 245–249.
 18. Iliceto S., Amico A., Marangelli V., D'Ambrosio G., Rizzon P. Doppler echocardiographic evaluation of the effect of atrial pacing induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11: 953–961.
 19. Dawson J.R., Gibson D.G. Left ventricular filling and early diastolic function at rest and during angina in patients with coronary artery disease. *Br. Heart J.* 1989; 61: 248–257.
 20. Doria E., Agostini P., Loaldi A., Fiorentini C. Doppler assessment of left ventricular filling pattern in silent ischemia in patients with Prinzmetal's angina. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 1055–1059.
 21. El-Said E.S., Roelandt J.R., Fioretti P.M., McNeill A.J., Forster T., Boersma H., Linker D.T. Abnormal left ventricular early diastolic filling during dobutamine stress Doppler echocardiography is a sensitive indicator of significant coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1618–1624.
 22. Vilacosta I., Roman J.A., Rollan M.J., Castillo J.A., Batlle V.P., Sanchez-Harguindey L. Prevalance and relevance of a septal diastolic notch during dobutamine stress echocardiography. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 669–673.
 23. Pasquet A., Yamada E., Armstrong G., Beachler L., Marwick T.H. Influence of dobutamine or exercise stress on the results of pulsed wave Doppler assessment of myocardial velocity. *Am. Heart J.* 1999; 138: 753–758.
 24. Perrone-Filardi P., Bacharach S.L., Dilsizian V., Bonow R.O. Impaired left ventricular filling and regional diastolic asynchrony at rest in coronary artery disease and relation to exercise-induced myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 356–360.