

A sportszív részletes hemodinamikai jellemzése bal kamrai nyomás-térfogat analízis segítségével

Oláh Attila¹,
Lux Árpád¹,
Németh Balázs Tamás¹,
Hidi László¹,
Birtalan Ede¹,
Kellermayer Dalma¹,
Mátyás Csaba¹,
Ruppert Mihály¹,
Merkely Gergő¹,
Szabó Gábor²,
Merkely Béla¹,
Radovits Tamás^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem,
Városmajori Szív- és
Érgyógyászati Klinika,
Kísérleti Kutató Laboratórium,
Budapest

²Ruprecht-Karls Egyetem,
Szívsebészeti Klinika,
Kísérleti Kutató Laboratórium,
Heidelberg, Németország

Levelezési cím:
Dr. Radovits Tamás
1122 Budapest,
Városmajor u. 68.
E-mail:
radovistamas@yahoo.com

Kulcsszavak:

sportszív, fiziológiás hipertrófia,
nyomás-térfogat analízis,
kontraktilitás, mechanoenergetika

Keywords:

athlete's heart,
physiologic hypertrophy,
pressure-volume analysis, contractility,
cardiac mechanoenergetics

Célkitűzés: A professzionális sport fejlődése és az élsportolók hirtelen szívhalál-esetei kapcsán a sportkardiológia a figyelem középpontjába került. Számos munkacsoport végzett kísérleteket rendszeres fizikai terhelés hatására kialakuló bal kamra (BK)-hipertrófia (sportszív) állapotmodelljein, azonban részletes hemodinamikai vizsgálatokról nem rendelkezünk adatokkal. Célunk a sportszív patkánymodelljének validálása és a legmodernebb invazív hemodinamikai módszerrel történő részletes funkcionális jellemzése volt.

Módszerek: 12 héten át napi 200 perc úszással sportszív kialakulását idéztük elő patkányainkban. A kontroll állatok napi 5 percet töltöttek vízben. Az edzésprogram végén a szív morfológiájának és működésének vizsgálatára echokardiográfiás méréseket és nyomás-konduktancia mikrokatóéter segítségével BK-i nyomás-térfogat analízist végeztünk.

Eredmények: Echokardiográfiás méréseink során mért falvastagság-értékek alapján a BK koncentrikus hipertrofiája volt kimutatható (BK izomtömeg-index: $2,41 \pm 0,08$ vs. $2,03 \pm 0,08$ g/ttkg, $p < 0,05$), amit a szívek post mortem feldolgozása (szívtömeg- és szövettani vizsgálatok) megerősített. Az invazív hemodinamikai mérések során változatlan artériás nyomás és végdiasztolés térfogat mellett csökkent végzsírtolés térfogatot, illetve növekedett verőtérfogatot (175 ± 8 vs. 145 ± 8 μ l) és ejekciós frakciót (73 ± 1 vs. $64 \pm 2\%$) mértünk sportszívban. A szív terhelésétől független, kontraktilitást jellemző (verőmunka-végdiasztolés térfogat összefüggés meredeksége: 77 ± 7 vs. 54 ± 5 Hgmm) és mechanoenergetikai (BK-i verőmunka, mechanikus hatásfok és ventrikulo-arteriális kapcsolás) indexeinek javulását tapasztaltuk. A jelentős hipertrofia ellenére a kamráfal merevsége nem nőtt, az aktív relaxáció szignifikánsan javult (Tau: $9,6 \pm 0,3$ vs. $10,9 \pm 0,3$ ms).

Következtetések: Adataink igazolják a fiziológiás BK-hipertrofiát patkánymodellünkben. Munkánkkal elsőként adtunk részletes jellemzést a sportszíven megfigyelhető funkcionális változásokról és hemodinamikai viszonyokról.

Detailed hemodynamic characterization of athlete's heart – Left ventricular pressure-volume analysis

Aims: The development of professional sport and sudden cardiac death cases among athletes aroused emerging interest in sports cardiology. Several research groups investigated exercise training-induced left ventricular (LV) hypertrophy in animal models, however only sporadic data exists about detailed hemodynamic measurements. We aimed to validate the rat model of athlete's heart and provide a detailed functional characterization using the modern sophisticated method of pressure-volume (P-V) analysis.

Methods: LV hypertrophy was induced by swimming training (200 min/d for 12 weeks). Sedentary rats were placed in the swimming apparatus for 5 min/d. After completion of the swimming protocol we performed echocardiographic measurements and LV P-V analysis using a micro-tip pressure-conductance catheter to investigate the morphology and function of the LV, respectively.

Results: Echocardiographic examinations showed LV concentric hypertrophy according to the wall-thickness values (LV mass index: 2.41 ± 0.08 vs. 2.03 ± 0.08 g/kgBW, $p < 0.05$), which was confirmed by post-mortem measured heart weight and histological morphometry. Invasive hemodynamic measurements showed unchanged arterial pressure and LV end-diastolic volume along with decreased end-systolic volume, increased stroke volume (175 ± 8 vs. 145 ± 8 μ l) and ejection fraction (73 ± 1 vs. $64 \pm 2\%$) in trained rats. The P-V loop-derived load-independent contractility indexes were found to be increased (preload recruitable stroke work: 77 ± 7 vs. 54 ± 5 mmHg) and we observed ameliorated mechanoenergetics (LV stroke work, mechanical efficiency and ventriculo-arterial coupling). Despite the significant hypertrophy, LV stiffness was not increased, while there was an improvement in active relaxation (Tau: 9.6 ± 0.3 vs. 10.9 ± 0.3 ms).

Conclusions: These results confirmed physiologic LV hypertrophy in our rat model. This is the first study, which provides a detailed characterization of functional changes and hemodynamic relations in athlete's heart.

A szív rendszeres fizikai edzés hatására kialakuló strukturális, funkcionális és elektromos jellemzőinek összességét sportszívnek nevezzük (1). A sportszív kialakulása egy fontos élettani adaptáció, amelyet szöveti szinten cardiomyocita hipertrófia és neoangiogenezis, valamint ezek következtében a bal kamrai (BK-i) és pitvari méretek, valamint a szívizomtömeg és falvastagságok kiegyensúlyozott növekedése jellemez (1, 2, 3).

Az 1890-es évek óta ismert a sportolók szívmegegyesítésének ténye (4) és a sportszív azóta számos vizsgálat tárgyát képezte, mind humán sportolóknál (2, 3), mind releváns experimentális állatmodellekben (5). Az utóbbi években számos tanulmány jelent meg a sportszívet érintően mind a molekuláris és sejtszintű (6), mind a strukturális és morfológiai változásokkal (7, 8) kapcsolatban, azonban a sportszív *in vivo* működéséről még mindig korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A legnagyobb limitáló tényező az eddig alkalmazott non-invazív vizsgálóeszközökben (echokardiográfia, MRI) a mért paraméterek elő- és utóterheléstől való függősége volt.

A nyomás-térfogat (P-V) analízis az intakt szívizom működés, elő- és utóterheléstől független, precíz vizsgálatára az 1980-as évek közepétől (9) terjedt el és az utóbbi évtized technikai fejlődése tette lehetővé használatát kisállat-modellekben is (10, 11). Tanulmányunk célja a sportszív szisztolés és diasztolés működésének és mechanoenergetikájának részletes, *in vivo* hemodinamikai leírása volt patkánymodellben BK-i nyomás-térfogat analízis segítségével.

Módszerek

Állatok, kísérleti csoportok

Vizsgálatainkat a kísérleti állatok tartásáról és felhasználásáról szóló nemzetközi szabályoknak (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, US National Institutes of Health 1996; 85–23.) megfelelően végeztük. Fialat felnőtt (275–300 g) Wistar patkányainkat (Charles River, Németország) standard körülmények között, konstans 22 ± 2 °C hőmérsékleten, 12 h fény/sötétség ciklusokban tartottuk.

A nemzetközi szakirodalom és saját előzetes vizsgálataink alapján felépített edzésterv szerint sportoló patkányainkat ($n=9$) fokozatos hozzászoktatás után heti öt napon át, napi 200 percen át úsztattuk. A kontrollcsoport ($n=11$) a heti öt alkalom mindegyikén 5 percet töltött a vízben, a víz okozta stressz esetleges hatásának kiküszöbölésére. A 12 hetes edzésprogram végén először egy non-invazív képalkotó módszerrel, szívultrahang-vizsgálattal mértük fel a szív morfológiáját és működését, majd a jelenleg elérhető legrészletesebb *in vivo* invazív hemodinamikai vizsgálatot, BK-i nyomás-térfogat analízist végeztünk el állatainkon.

Echokardiográfia

Az állatokat ip. pentobarbital (60 mg/kg) injekcióval elaltattuk, majd egy fűthető pad segítségével testhőmérsékletüket állandóan tartottuk (37 °C). A mellkas szőrtelenítése után transthoracalis echokardiográfiát végeztünk. Kétdimenziós hossz- és keresztmetszeti (papilláris izmok magassága), valamint M-mód felvételeket készítettünk egy 13 MHz-es lineáris ultrahangfej (GE 12L-RS, GE Healthcare, USA) segítségével, amelyet egy echokardiográfiai képalkotó egységhez csatlakoztattunk (Vivid i, GE Healthcare, USA). Egy képelemző szoftver segítségével (EchoPac, GE Healthcare, USA) a rögzített felvételeken anterior (AWT), poszterior (PWT) és septális (IVST) falvastagságot szisztolében (index: s) és diasztolében (index: d), valamint BK-i végdiasztolés és végszisztolés átmérőt (LVEDD, illetve LVESD) és areákat mértünk, majd ezekből morfológiai és funkcionális paramétereket számítottunk.

A frakcionális rövidülést (FS) a következő képlet alapján határoztuk meg: $[(LVEDD-LVESD)/LVEDD] \times 100$. A végdiasztolés (LVEDV) és végszisztolés (LVESV) térfogatot a kisállat-szívet leginkább modellező ún. „single plane ellipsoid” (index: sp) és „biplane ellipsoid” (index: bp) modellek alapján számítottuk (12). A verőtér fogatot ($SV=LVEDV-LVESV$) és az ejekciós frakciót ($EF=SV/LVEDV \times 100$) a szakirodalomban elfogadott képletek használatával határoztuk meg. A BK-i szívizomtömeget (LV mass) a módosított Devereux-módszer (13) segítségével számítottuk ki: $[(LVEDD+AWTd+PWTd)^3-LVEDD^3] \times 1,04 \times 0,8+0,14$, majd ezt az értéket testtömegre normalizáltuk (BK izomtömeg-index: LV mass index).

Hemodinamika

A patkányokat ip. ketamin (100 mg/kg)-xylazin (3 mg/kg) injekcióval elaltattuk, tracheotomia és intubáció után mesterségesen lélegeztettük, testhőmérsékletüket a kísérlet során 37 °C-on tartottuk. A jobb oldali arteria carotis communis felől egy 2 Fr-es nyomáskonduktancia mikrokatétert (SPR-838, Millar Instruments, USA) vezetünk az aorta ascendensbe, ahol stabilizáció után artériás középnyomást (MAP) mértünk. A katétert a BK-ba továbbvezetve stabilizáció után regisztráltuk a BK-i nyomás- és térfogatviszonyokat és kiszámítottuk a következő hemodinamikai paramétereket: BK-i végszisztolés nyomás (LVESP), BK-i végdiasztolés nyomás (LVEDP), maximális és minimális dp/dt (dp/dt_{max} , dp/dt_{min}), a BK maximális teljesítménye (maximal power) és a BK-i relaxáció időkonstansa (Tau). A vena cava inferior kompressziója mellett regisztrált BK-i nyomás-térfogat összefüggések segítségével érzékeny, elő- és utóterheléstől független BK-i kontraktilitás-indexeket számítottunk: a végszisztolés P-V kurvilineáris összefüggés (14) meredekségét (E_{cs}), a verőmunka – végdiasztolés térfogat összefüggés mere-

dekségét (az ún. preload recruitable stroke work, PRSW) és a $dP/dt_{\max}$ – végdiasztolés térfogat összefüggés meredekségét ($dP/dt_{\max}$ -EDV). A volumenszignál kalibrációját a korábban leírt módszerrel végeztük (11), majd ennek segítségével a verőtérfogat (SV) és a perc-térfogat (CO) került kiszámításra, amely utóbbit ezután testtömegre is normalizáltunk: szívindex (CI). A teljes perifériás ellenállást (TPR) a következő képlet határozta meg: MAP/CO .

A P-V-analízis során a BK működésének mechanoe-nergetikáját jellemző paramétereket mértünk és számítottunk. A mechanikus hatásfokot (Eff) a verőmunka (SW) és a nyomás-térfogat terület (PVA) hányadosa határozta meg (15). Az artériás elasztanciát (E_a) a következő képlet alapján számítottuk: $LVESP/SV$. A ventrikulo-arteriális kapcsolás (VAC) az E_a/E_{es} képlet alapján került kiszámításra (16).

Hisztológia

A hemodinamikai mérések után az eltávolított szíveket azonnal folyékony nitrogénben sokkfagyasztottuk, majd -80°C -on tároltuk. Bal kamrai transzmurális szívizomszövet metszetek ($5\ \mu\text{m}$ vastag) hematoxilin-eozin (HE) és Masson-trikróm (MT) festése után fénymikroszkóppal vizsgáltuk a szöveti szerkezetet.

A HE festett metszeteken állatonként 100 db hossz-metszetben elhelyezkedő, véletlenszerűen kiválasztott

cardiomyocita sejtmagján áthaladó harántátmérőjét mértük, majd az értékeket állatonként átlagoltuk.

Az MT-festés szemikvantitatív értékelése során a szívizom kéken festődő kollagéntartalmát metszeteinken a következőképpen értékeltük: 0: nincs festődés, 1: gyenge, 2: közepes, 3: erős festődés. 20 BK-i látómező átlaga ($400\times$ nagyítás) adta meg a metszet pontszámát.

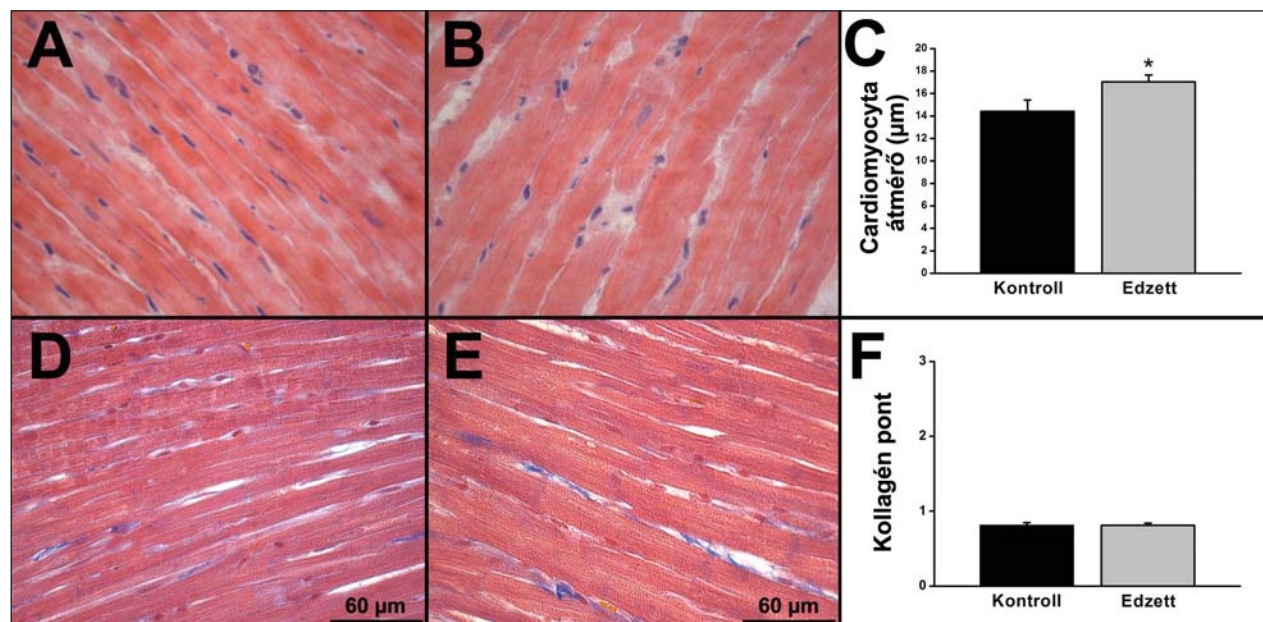
Biokémia

A hemodinamikai mérések követően a vena cava inferiorból vénás vérmintákat vettünk a biokémiai vizsgálatokhoz. A kortizolszint detektálásához elektrokemolumineszcens immunoassay (ECLIA) kitet (Elecsys Cortisol Test, Cobas, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) használtunk.

Kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakció (qRT-PCR)

A begyűjtött miokardiális szövetből RNS-t izoláltunk, majd reverz transzkripciót végeztünk kereskedelemben kapható kitek segítségével. cDNS-mintáinkból qRT-PCR reakciót indítottunk a transzformáló növekedési faktor- β_1 (TGF- β_1) és a β -miozin nehézlánc (β -MHC) expressziójának vizsgálatára. Adatainkat a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) expressziójára normalizáltuk és a kapott értékeket a $2^{-\Delta\Delta C_t}$ formulával fejeztük ki.

1. ábra. Hisztológia: reprezentatív bal kamrai szívizomszövet mikroszkópos felvételek és a szövettani kiértékelés eredményei. Az ábra felső részén látható hematoxilin-eozin festett metszeteken longitudinálisan elhelyezkedő bal kamrai cardiomyocyták átmérője a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (A) edzett állatainkban (B) szignifikánsabb magasabb átlagértéket mutatott (C). A Masson-trikróm festés után a kék színnel festődő kollagén alacsony jelintenzitást mutatott mind a kontroll (D), mind az edzett (E) csoport szívizomszövetében. A szemikvantitatív kiértékelés során nem találtunk különbséget a két csoport között (F). $400\times$ nagyítás, $^*p<0,05$



Statisztika

Minden adatot átlagérték $\pm$ SEM formájában adtunk meg. Adataink normáloszlásának igazolása (Shapiro-Wilks-teszt) után Student-féle kétmintás t-próbát használtunk. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Testtömeg és szívtömeg

A kontrollcsoporthoz viszonyítva a fizikai edzés csökkent testtömeg-gyarapodással társult (testtömeg a 12 hetes edzés végén: 409 ± 7 g edzett vs. 490 ± 14 g kontroll, $p < 0,001$). A hemodinamikai kísérletek után mért szívtömeg ($1,73 \pm 0,08$ g edzett vs. $1,41 \pm 0,03$ g kontroll, $p < 0,001$) jelentős növekedést mutatott edzett állatainkban, amely különbség a testtömegre normalizálás után ($0,42 \pm 0,02$ mg/g edzett vs. $0,29 \pm 0,01$ mg/g kontroll, $p < 0,0001$) még kifejezettebbnek bizonyult.

Hisztológia

A myocardium szövettani vizsgálata az edzés hatására szignifikánsan növekedett cardiomyocita átmérőt mutatott, amely eredmény a BK hipertrófiájára utal. A Masson-trikróm festés szemikvantitatív analízise nem mutatott különbséget a szívizom kollagén mennyiségében csoportjaink között (1. ábra).

Patológiás hipertrófia és stressz markerek

A TGF- β_1 (relatív expresszió: $0,84 \pm 0,08$ edzett vs. $0,84 \pm 0,02$ kontroll, $p = 0,9867$) és a β -MHC (relatív expresszió: $0,85 \pm 0,11$ edzett vs. $0,93 \pm 0,04$ kontroll, $p = 0,5516$) miokardiális expressziója nem változott az úszóedzés hatására.

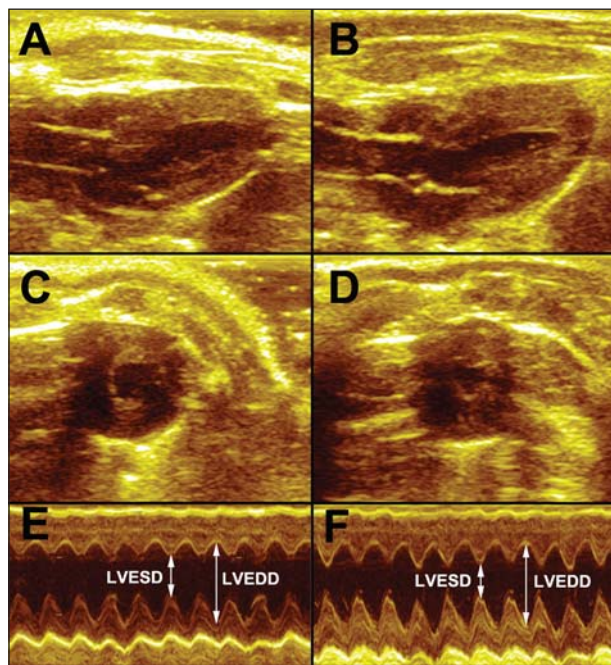
A plazma kortizol koncentrációja ($87,4 \pm 10,1$ nmol/l edzett vs. $95,6 \pm 11,4$ nmol/l kontroll, $p = 0,6000$) nem mutatott különbséget az edzett és kontrollcsoport között.

Echokardiográfia

Edzett állatainkban a BK-i falvastagság-értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak (2. ábra). A BK-i izomtömeg és ennek testtömegre normalizált értéke is jelentős növekedést mutatott edzés hatására, amely jelentős mértékű hipertrófia kialakulására utal. Úszó állatainkban csökkent LVESV volt megfigyelhető változatlan LVEDV mellett; amely következtében magasabb SV és SVI értékeket kaptunk. A klasszikus, szisztolés működést jellemző echokardiográfias paraméterek közül az EF és FS is szignifikánsan növekedett a kontrollcsoporthoz viszonyítva (1. táblázat).

Hemodinamika

A nyugalomban regisztrált MAP, LVEDP, LVESP, $dp/dt_{\max}$ és $dp/dt_{\min}$ értékek nem különböztek az úszó



2. ábra. Echokardiográfias felvételek az edzésprogram végén. Az ábrán reprezentatív bal kamrai vég-szisztolés kétdimenziós (hosszmetszeti: A és B; keresztmetszeti: C és D) és M-módban készült szív-ultrahangos felvételek (E és F) láthatóak. A rögzített képek jól szemléltetik a növekedett falvastagság-értékeket, valamint a bal kamra csökkent vég-szisztolés átmérőjét (LVESD) változatlan végdiasztolés átmérő (LVEDD) a kontroll állatokhoz (A, C és E) hasonlított edzett állatainkban (B, D és F)

csoportban a kontroll egyedekétől. A BK-i relaxációs időkonstans (Tau) értékének csökkenése az aktív relaxáció javulását mutatta edzés hatására. Az EDPVR értéke nem mutatott különbséget csoportjaink között (2. táblázat, 3. E ábra).

A P-V hurok úszó állatainkban kiszélesedettnek bizonyult: az SV emelkedett értékét változatlan LVEDV és csökkent LVESV mellett tapasztaltuk (3. A ábra). Az EF szignifikáns növekedése a szisztolés funkció javulására utal úszó állatainkban. A CO és CI is növekedett edzés hatására (2. táblázat).

Az edzett állatokban szignifikánsan növekedett BK-i kontraktilitást mértünk. Az elő- és utóterheléstől független, P-V hurkokból számolt kontraktilitás-paraméterek (E_{es} , PRSW és $dp/dt_{\max}$ -EDV) jelentős növekedést mutattak az edzett csoportban a kontrollokhoz viszonyítva (2. táblázat, 3. és 4. ábra).

A BK maximális teljesítménye szignifikánsan növekedett edzés hatására. A P-V analízis az E_{es} szignifikáns növekedését és az E_a szignifikáns csökkenését mutatta, ezáltal szignifikánsan csökkent a VAC értéke. A szív által végzett vérőmunka növekedése változatlan PVA mellett a mechanikus határfok növekedéséhez vezetett (2. táblázat, 5. ábra).

1. táblázat. Echokardiográfiás paraméterek a kontroll- és edzett csoportban

	Kontroll (n=6)	Edzett (n=6)	p-érték (vs. kontrollcsoport)
AWTd, mm	1,87±0,03	2,21±0,06*	0,0003
AWTs, mm	2,89±0,16	3,37±0,10*	0,0282
PWTd, mm	1,99±0,07	2,36±0,07*	0,0037
PWTs, mm	2,97±0,05	3,68±0,16*	0,0014
IVSTd, mm	2,00±0,11	2,33±0,13	0,0734
IVSTs, mm	2,68±0,14	3,41±0,16*	0,0054
FS, %	39,1±2,2	46,3±3,0*	0,0258
LV mass, g	0,94±0,04	1,06±0,04*	0,0443
LV mass index, g/kg	2,03±0,08	2,41±0,09*	0,0058
LVEDV _{sp} , µl	419,1±10,5	419,4±28,4	0,5493
LVESV _{sp} , µl	162,4±8,6	123,7±10,5*	0,0179
SV _{sp} , µl	256,7±10,0	295,7±25,2	0,1568
SVI _{sp} , µl/mg	551,2±20,9	662,2±56,4	0,0785
EF _{sp} , %	61,2±1,8	70,7±2,0*	0,0054
LVEDV _{bp} , µl	467,4±10,1	474,5±35,3	0,8516
LVESV _{bp} , µl	169,0±11,9	129,8±6,7*	0,0383
SV _{bp} , µl	298,4±8,1	347,6±21,2*	0,0449
SVI _{bp} , µl/mg	640,9±18,3	802,6±52,4*	0,0118
EF _{bp} , %	62,5±1,9	72,6±2,3*	0,0109

A táblázatban használt rövidítések: anterior (AWT), posterior (PWT) és septalis (IVST) falvastagság-értékek végzsizstolében (index: s) és végdiazstolében (index: d). FS: frakcionális rövidülés; LV mass: bal kamrai izomtömeg. A bal kamrai végdiazstolés (LVEDV) és végzsizstolés (LVESV) térfogatértékeket két geometriai modell alapján számoltuk: „single plain ellipsoid” modell (index: sp) és „biplane ellipsoid” modell (index: bp). SV: verővolumen; SVI: verővolumen index; EF: ejekciós frakció. *p<0,05 vs. kontroll

2. táblázat. Hemodinamikai paraméterek a kontroll- és edzett csoportban

	Kontroll (n=9)	Edzett (n=11)	p-érték (vs. kontrollcsoport)
MAP, Hgmm	81,8±2,5	83,4±2,4	0,6475
LVESP, Hgmm	95,1±3,2	91,5±2,4	0,4131
LVEDP, Hgmm	8,2±0,8	8,5±0,5	0,7614
LVEDV, µl	206,0±8,0	209,4±11,9	0,8099
LVESV, µl	99,5±6,7	75,4±5,0*	0,0126
SV, µl	145,4±7,7	175,4±8,5*	0,0172
CO, ml/min	32,25±1,86	44,68±3,71*	0,0053
CI, (ml/min)/100 g testtömeg	6,65±0,40	9,98±0,78*	0,0008
EF, %	64,1±1,5	73,7±0,8*	0,0001
SW, Hgmm·ml	11,08±0,79	15,08±0,86*	0,0030
dP/dt _{max} , Hgmm/s	7295±189	7668±196	0,1936
dP/dt _{min} , Hgmm/s	6771±396	6878±470	0,8367
Tau (Weiss), ms	10,7±0,2	9,6±0,3*	0,0109
TPR, Hgmm/(ml/min)	2,63±0,20	1,98±0,19*	0,0283
E _{es} , Hgmm/µl	1,16±0,11	1,52±0,08*	0,0270
EDPVR, Hgmm/µl	0,040±0,006	0,043±0,007	0,7113
PRSW, Hgmm	54,3±4,8	77,0±6,8*	0,0116
dP/dt _{max} -EDV, (Hgmm/s)/µl	25,84±2,83	35,94±2,57*	0,0214
E _a , Hgmm/µl	0,69±0,05	0,53±0,03*	0,0294
Maximal power, mW	59,8±5,6	91,7±9,3*	0,0067
PVA, Hgmm·ml	25,9±0,9	28,3±2,6	0,3448
VAC	0,65±0,08	0,37±0,02*	0,0088
Eff, %	44,6±2,1	53,0±2,4*	0,0191

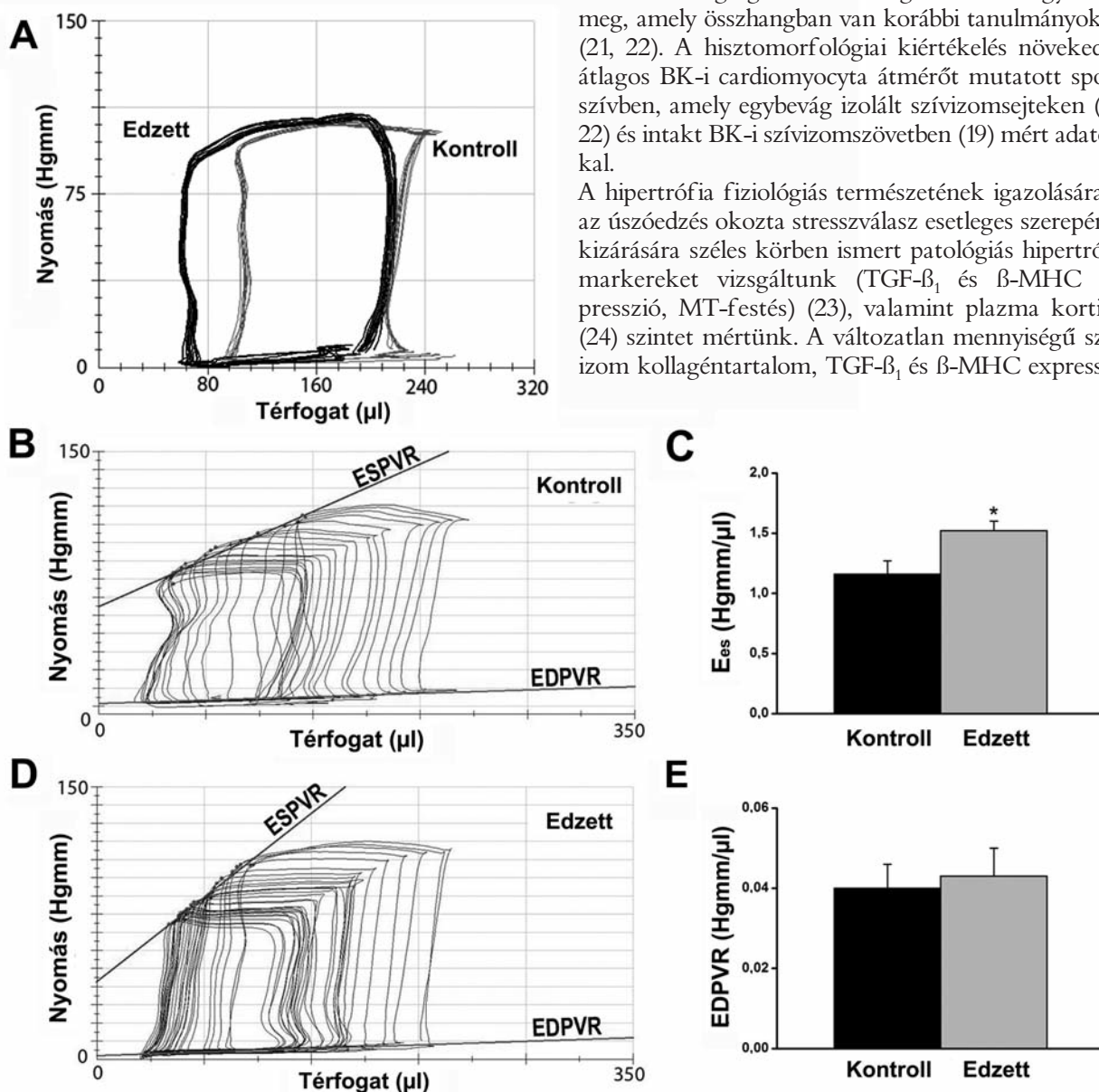
A táblázatban használt rövidítések: MAP: artériás középnyomás; LVESP és LVEDP: bal kamrai végzsizstolés, illetve végdiazstolés nyomás; LVEDV és LVESV: bal kamrai végdiazstolés, illetve végzsizstolés térfogat; SV: verővolumen; CO: perctérfogat; CI: szívindex; EF: ejekciós frakció; SW: bal kamrai verőmunka; dP/dt_{max} és dP/dt_{min}: maximális, illetve minimális dP/dt; Tau: bal kamrai relaxációs időkonstans; TPR: teljes perifériás ellenállás; E_{es}: bal kamrai végzsizstolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége; EDPVR: bal kamrai végdiazstolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége; PRSW: a verőmunka-végdiazstolés térfogat összefüggés meredeksége; dP/dt_{max}-EDV: a maximális dP/dt-végdiazstolés térfogat összefüggés meredeksége; E_a: artériás elasztancia; Maximal power: maximális bal kamrai teljesítmény; PVA: nyomás-térfogat terület; VAC: ventrikulo-arteriális kapcsolat; Eff: mechanikus hatásfok. *p<0,05 vs. kontroll

Megbeszélés, következtetések

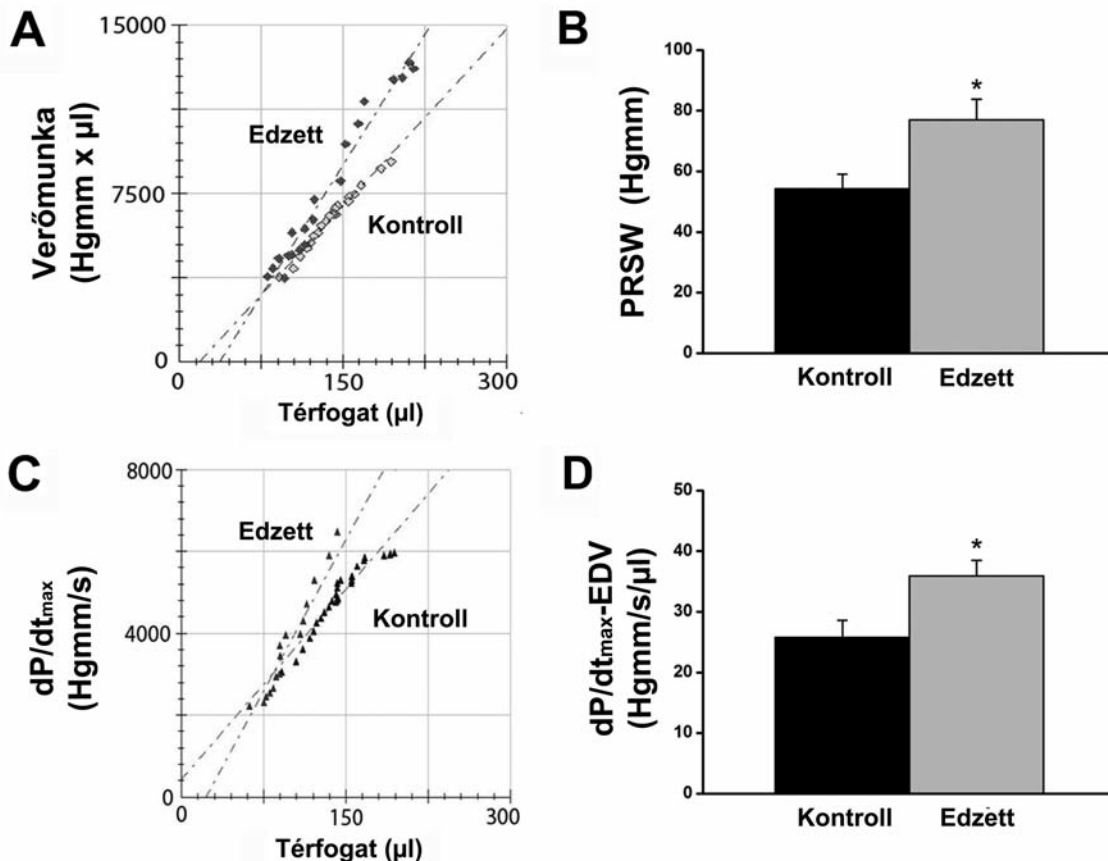
A rendszeres edzés hatására létrejövő szívizomszöveti adaptáció több tényezőtől is függ, amelyek közül kiemelhető az edzés módja, intenzitása, időtartama és gyakorisága (5, 17). Az irodalmi adatok (18) és saját előzetes vizsgálataink alapján hoztunk létre egy olyan

kisállatmodellt, amelyben jelentős kardiális hipertrófia alakul ki úszóedzés hatására. Adataink (szívsúly és számolt BK-i szívizomtömeg-index értékek) szerint a 12 hetes intenzív edzés hatására úszó állatainkban az eddigi experimentális tanulmányokban tapasztaltaknál (5, 19, 20) kifejezettebb hipertrófia mutatkozott. Az echokardiográfiás vizsgálat során szignifikánsan magasabb BK-i falvastagság és izomtömeg-értékeket figyeltünk meg, amely összhangban van korábbi tanulmányokkal (21, 22). A hisztomorfológiai kiértékelés növekedett átlagos BK-i cardiomyocita átmérőt mutatott sportszívban, amely egybevág izolált szívizomsejteken (20, 22) és intakt BK-i szívizomszövetben (19) mért adatokkal.

A hipertrófia fiziológiás természetének igazolására és az úszóedzés okozta stresszválasz esetleges szerepének kizárására széles körben ismert patológiás hipertrófia markereket vizsgáltunk (TGF- β_1 és β -MHC expresszió, MT-festés) (23), valamint plazma kortizol (24) szintet mértünk. A változatlan mennyiségű szívizom kollagéntartalom, TGF- β_1 és β -MHC expresszió



3. ábra. Bal kamrai nyomás-térfogat hurkok. Az ábra felső részén a nyomás-térfogat (P-V) analízis során konduktancia mikrokatóder segítségével csoportonként egy-egy reprezentatív állatból regisztrált nyugalmi P-V hurkok (A) láthatóak. A kiszélesedett P-V hurkok megnövekedett verővolumen mutatnak sportszívban, amely a változatlan végdiasztolés térfogat mellett mért, csökkent végszisztolés térfogatnak volt tulajdonítható. Az ábra további részein a vena cava inferior fokozatos leszorítása során, csökkenő előterhelés mellett regisztrált hurkok alapján nyert paraméterek láthatóak. A végszisztolés P-V összefüggés (ESPVR) és a végdiasztolés P-V összefüggés (EDPVR) egy-egy reprezentatív állatban a kontroll (B), illetve edzett (D) csoportból. A bal kamrai kontraktilitást jellemző ESPVR meredeksége szignifikánsan magasabb volt edzés hatására (C). Az EDPVR meredeksége nem különbözött csoportjaink között, a jelentős hipertrófia mellett is változatlan bal kamrai falmerevséget mutatott sportszívban (E) * $p < 0,05$



4. ábra. Nyomás-térfogat hurkokból nyert szenzitív kontraktilitás-paraméterek. Az ún. preload recruitable stroke work, vagyis a verőmunka és a végdiasztolés térfogat összefüggés (PRSW; A); valamint a maximális dP/dt (dP/dt_{max}) – EDV összefüggés ($dP/dt_{max} - EDV$; C) egy-egy reprezentatív állatban csoportonként. Mindkét összefüggés egyenesének meredeksége növekedett edzés hatására (B, illetve D), amely a bal kamrai kontraktilitás javulását elő- és utóterheléstől függetlenül jelezte * $p < 0,05$

és stressz biomarker értékek bizonyítják a masszív BK-hipertrofia fiziológias természetét úszó állatainkban.

A BK-i végszisztolés és végdiasztolés méretekről ellentmondásos adatok állnak rendelkezésünkre humán sportolók és kísérleti állatok esetén is. A közelmúltban végzett vizsgálatok az edzésprogram jellemzőit (típus, időtartam, intenzitás) tartják felelősnek az említett különbségekért (7, 17). Tanulmányunkban mind a non-invazív echokardiográfia, mind az invazív hemodinamikai mérések változatlan LVEDV-t és csökkent LVESV-t mutattak úszó állatainkban, így az SV szignifikáns növekedést mutatott úszóedzés hatására.

Szisztolés funkció és kontraktilitás

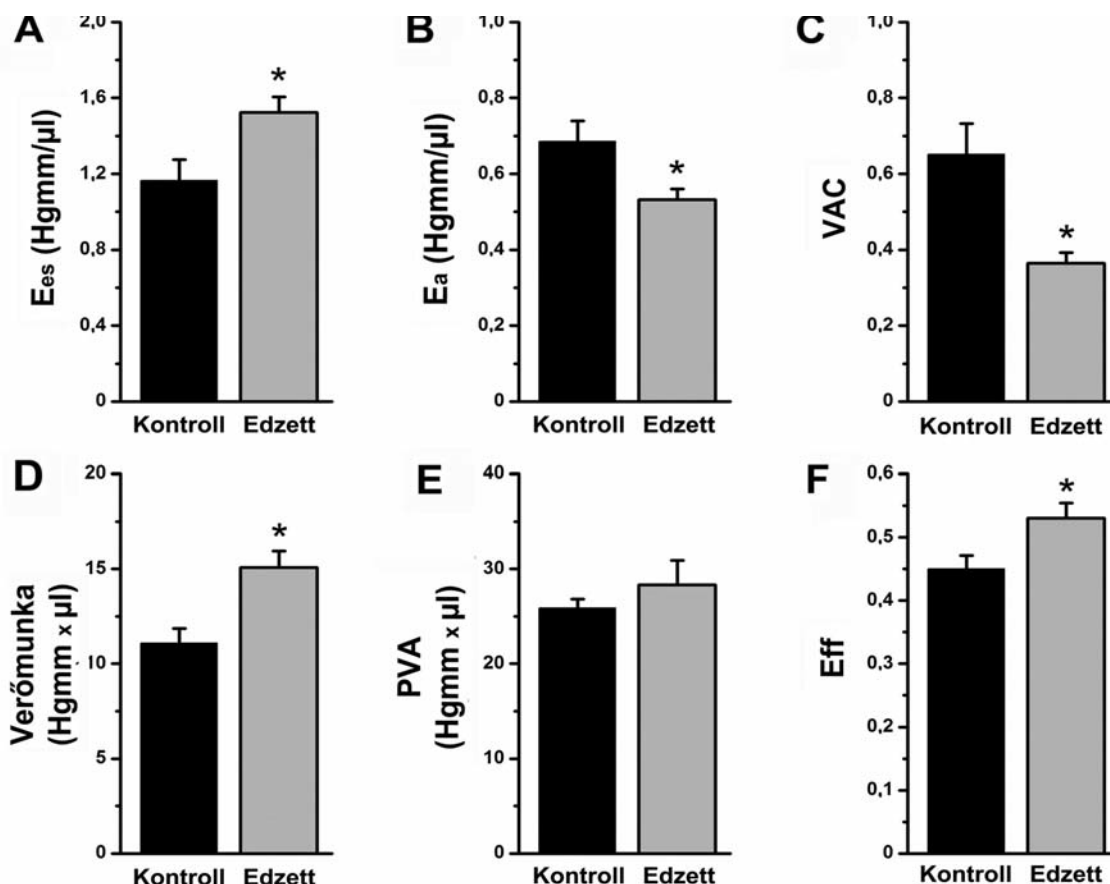
Korábbi tanulmányok edzés hatására javuló kontraktilitást írtak le papilláris izmokon (25), izolált cardiomyocyteken (20, 26) és retrográd perfundált Langendorff-szíveken (27), azonban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre *in vivo* mért, szenzitív kontraktilitás-paramétereiről. A kontraktilitás klasszikus paramétere, mint az EF és a FS függenek a BK elő- és utóterhe-

lésétől (28). A P-V analízis során csökkenő előterhelés mellett regisztrált P-V hurkok segítségével érzékeny, elő- és utóterheléstől független BK-i kontraktilitást jellemző paraméterek számolhatóak.

Történetileg az első ilyen paraméter a végszisztolés P-V összefüggés (ESPVR) meredeksége (E_{es}), amelyet a csökkenő előterhelés mellett regisztrált P-V hurkok végszisztolés pontjait összekötő egyenes meredeksége határoz meg (3. B és D ábra). Az összefüggés sportszívben meredekebbnek bizonyult, szignifikánsan magasabb meredeksége javult kontraktilitást mutatott (3. C ábra). Ezt a paramétert azonban a BK geometriája és egyéb diasztolés tényezők is befolyásolják (28).

A verőmunka és EDV közötti lineáris összefüggés egyenesének meredeksége (PRSW) független mind a BK méretétől, tömegétől, elő- és utóterhelésétől, így igen érzékenyen mutatja a BK kontraktilitását. A PRSW is szignifikánsan magasabbnak mutatkozott edzett állatainkban (2. táblázat, 4. A és B ábra).

A dP/dt_{max} is egy széleskörűen használt, szisztolés funkciót jellemző paraméter, értékét befolyásolja, mind az előterhelés, mind az utóterhelés. Csökkenő



5. ábra. Mechanoenergetika. Az úszóedzés hatására növekedett bal kamrai kontraktilitás (E_{es} ; A) és a csökkent artériás elasztancia (E_a ; B) együtt eredményezte a kedvezőbb ventrikulo-arteriális kapcsolást ($VAC = E_a/E_{es}$; C) sportszívben. A növekedett verőmunka (SW; D) változatlan nyomás-térfogat terület értékekkel (PVA; E) vezetett a mechanikus hatások javulásához ($Eff = SW/PVA$; F) úszó állatainkban. Ezek az adatok az úszóedzés hatására kialakuló javult bal kamrai mechanoenergetikára utalnak * $p < 0,05$

előterhelés mellett a $dp/dt_{max} - EDV$ összefüggés egyenesének meredeksége szintén a szív terhelésétől független, érzékeny kontraktilitást jellemző paramétere (29), amely szignifikánsan magasabb értéket mutatott az úszó csoportban a kontrollokhoz képest (2. táblázat, 4. C és D ábra).

Diasztolés funkció

A BK-i falmerevséget (stiffness) elsősorban a myocardium struktúráját érintő változások befolyásolják, mint a glikációs végtermékek lerakódása vagy az intersticiális fibrózis (30). Az úszó állatokban megfigyelt jelentős BK-hipertrofia ellenére a kamrai falmerevséget jellemző indexek (LVEDP és EDPVR) nem mutattak eltérést csoportjaink között, amely eredmény összhangban áll edzett állatok izolált szíven mért értékekkel (27). A Tau csökkent értéke javult kamrai aktív relaxációt mutatott. A kamrai relaxáció egy ATP-dependens, aktív folyamat, amelyet a protodiasztolé alatti Ca^{2+} -beáramlás határoz meg. Az általunk megfigyelt javulás összefüggésbe hozható a korábbi tanulmányok által

edzett állatok szívizomrostjain megfigyelt kedvező Ca^{2+} -hasznosulással (20, 26).

Mechanoenergetika

Az E_a az utóterhelés integratív indexe, amely magában foglalja többek között a perifériás vaszkuláris ellenállást, az artériás compliance-t és a karakterisztikus impedanciát (16). A VAC a szív teljesítményének és energetikájának egy fontos mutatója, amelyet az E_a és E_{es} aránya határoz meg (30). A csökkent VAC (5. ábra) optimálisabb kontraktilitás-utóterhelés arányt mutatott sportszívben, tehát az egy szív ciklus során a BK-ból kilökődő vérmennyiség a perifériás érrendszerbe jutva a nyomás túlzott mértékű változása nélkül áramlik tovább.

A verőmunka (SW) a P-V hurok által körülhatárolt területnek felel meg és a szívizom egy szív ciklus alatt végzett külső mechanikai munkáját adja meg. A nyomás-térfogat terület megmutatja a szívizom energiaigényét egy teljes szív ciklus alatt és értéke egyenesen arányos a szívizom oxigénfogyasztásával (15). A sportszívben megnöveke-

dett SW változatlan PVA-érték mellett a szív működés mechanikus, egyben metabolikus hatásfokának növekedését mutatja: a szív nagyobb mechanikai munkát végez hasonló oxigénfogyasztás mellett (5. ábra).

Eredményeink igazolták az úszóedzés hatására létrejövő nagymértékű fiziológiás szívizom-hipertrofiát patkánymodellünkben. A részletes, *in vivo* hemodinamikai leírás során érzékeny, a BK elő- és utóterhelésétől független paraméterek alapján, szisztolés (növekedett kontraktilitás) és diasztolés (javult aktív relaxáció, változatlan BK-i falmerevség mellett) funkcionális javulást, valamint a BK izomműködésének kedvező me-

chanoenergetikai viszonyait (növekedett mechanikus hatások, javuló ventrikulo-arteriális kapcsolás) figyeltük meg. Eredményeink további experimentális sportkardiológiai kutatások alapját képezhetik.

Köszönetnyilvánítás

A munkát támogatta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (R.T.) és a Nemzeti Fejlesztési Ügynökség (TÁMOP-4.2.2-08/1/KMR-2008-004 és TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0013). Elismerés illeti Biró Henriett, Alt Gábor és Fritz Gábor asszisztenseket kiváló technikai munkájukért.

Irodalom

1. Prior DL, La Gerche A. The athlete's heart. *Heart* 2012; 98: 947–955.
2. Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003; 89: 1455–1461.
3. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006; 114: 1633–1644.
4. Darling EA. The effects of training: a study of the Harvard University crews. *Boston Med Surg J* 1899; 161: 229–233.
5. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 2010; 59: 633–644.
6. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, et al. Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart* 2012; 98: 5–10.
7. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, et al. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000; 101: 336–344.
8. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 54: 387–396.
9. Kass DA, Yamazaki T, Burkhoff D, et al. Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation* 1986; 73: 586–595.
10. Georgakopoulos D, Kass DA. Estimation of parallel conductance by dual-frequency conductance catheter in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H443–450.
11. Pacher P, Nagayama T, Mukhopadhyay P, et al. Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nat Protoc* 2008; 3: 1422–1434.
12. van de Weijer T, van Ewijk PA, Zandbergen HR, et al. Geometrical models for cardiac MRI in rodents: comparison of quantification of left ventricular volumes and function by various geometrical models with a full-volume MRI data set in rodents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H709–715.
13. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
14. Kass DA, Beyar R, Lankford E, et al. Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 1989; 79: 167–178.
15. Suga H. Cardiac energetics: from E(max) to pressure-volume area. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 580–585.
16. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 1983; 245: H773–780.
17. Naylor LH, George K, O'Driscoll G, et al. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. *Sports Med* 2008; 38: 69–90.
18. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 1751–1759.
19. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1909–1917.
20. Wisloff U, Loennechen JP, Falck G, Beisvag V, et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 495–508.
21. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011; 123: 13–22.
22. Wang S, Ma JZ, Zhu SS, et al. Swimming training can affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104: 549–555.
23. McMullen JR, Shioi T, Zhang L, et al. Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12355–12360.
24. Contarteze RV, Machado Fde B, Gobatto CA, et al. Stress biomarkers in rats submitted to swimming and treadmill running exercises. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2008; 151: 415–422.
25. Molé PA. Increased contractile potential of papillary muscles from exercise-trained rat hearts. *Am J Physiol* 1978; 234: H421–425.
26. Kemi OJ, Haram PM, Wisloff U, et al. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. *Circulation* 2004; 109: 2897–2904.
27. Libonati JR. Cardiac remodeling and function following exercise and angiotensin II receptor antagonism. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3149–3154.
28. Kass DA. Clinical ventricular pathophysiology: a pressure-volume view. In: Wartier DC editor. *Ventricular Function*. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 131–151.
29. Little WC. The left ventricular dP/dtmax-end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985; 56: 808–815.
30. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008; 117: 43–51.
31. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng* 1992; 20: 41–62.