

1. SUMMARY

Heart failure (HF) is a disease with presence signs and symptoms (e.g. dyspnoea, intolerance the exercise, increasing peripheral edema), which are the result of dysfunction or structure of the heart. About 2-3% of the adult population suffer from heart failure, and its incidence increases with age. In developed countries, it is still a serious medical and socio-economic challenge.

The current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) divide patients with HF into three groups depending on the ejection fraction (EF): heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Nearly half of the patients with HF are patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). They often present typical symptoms of HF, accompanied by left ventricular diastolic dysfunction in echocardiography assessment and elevated serum natriuretic peptides (BNP > 35 pg / ml and / or NTproBNP > 125 pg / ml).

The heterogeneity population of patients with HFpEF and the low specificity of the symptoms contribute to diagnostic difficulties.

A hallmark of chronic heart failure with preserved ejection fraction is intolerance the exercise manifested by exertion dyspnea and fatigue, which is associated with a deterioration in the quality of life. The mechanisms of impaired exercise tolerance in patients with HFpEF are not fully understood.

It is proposed to divide these mechanisms into two groups: central, such as heart rate (HR), stroke volume (SV), cardiac output (CO), left ventricular filling pressure, and peripheral: oxygen consumption by skeletal muscles, body mass index (BMI), kidney function, values of hemoglobin.

While many mechanisms contribute to the limitations in exercise and the ability to perform activities in HFpEF, there is growing evidence of profoundly abnormal haemodynamic response to exercise characterized by rapid and marked elevation in left ventricular filling pressures. A potential mechanism that may contribute to increase left ventricular filling pressure is the redistribution of blood between different vascular compartments in the body.

About 70% of the total blood volume is in the veins. The high compliance of the venous vessels makes it easier to adapt to changes in blood volume. The abdominal organs, compared to other organs, have a relatively large blood volume in relation to the tissue mass. Due to the low vascular resistance and the high compliance of the veins, approximately 25% of the cardiac

output flows through the visceral system. In contrast, the visceral veins hold 20% to 50% of the total blood volume, which is the body's main reservoir of blood.

The main regulatory system for the splanchnic vascular capacitance ('storage space') are sympathetic fibers originating from the splanchnic nerves which control arterial and venous vascular tone. Activation of splanchnic nerves causes vasoconstriction, a decrease in splanchnic vascular capacity, which leads to redistribution of blood from the visceral to the central circulation, which may result in an increase in right and left ventricular filling pressures. This pathomechanism may be responsible for exercise intolerance in patients with HFpEF.

Aims of the presented study is to understand the pathophysiology of the hemodynamic response to exercise and to identify the mechanisms that determine exercise intolerance in patient with HFpEF.

The conducted study will form the basis for future research and new forms of therapies focused on improving exercise tolerance and quality of life in patients with HFpEF. As part of the research described in the publication "Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial", it has been proven that modifying the sympathetic system by unilateral ablation of the greater splanchnic nerve (GSN) is safe and reduces resting intracardiac pressure which can potentially improve quality of life. Study presented in the manuscript "Early Hemodynamic Changes following Surgical Ablation of the Right Greater Splanchnic Nerve for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction" showed that Permanent right GSN ablation leads to a reduction in intracardiac filling pressures during exercise, apparent as early as 24 h following the procedure. These studies, summarized in two publications, provide new data on the mechanisms of HF symptoms and the pathophysiological aspects of the hemodynamic response to exercise in patients with HFpEF.

2. STRESZCZENIE

Niewydolność serca (ang. *heart failure* - HF) jest jednostką chorobową charakteryzującą się występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych (m.in. duszności, pogorszeniem tolerancji wysiłku fizycznego, narastaniem obrzęków obwodowych), które są wynikiem zaburzeń czynności lub struktury serca. Na niewydolność serca choruje około 2-3% populacji dorosłych, a częstość jej występowania wzrasta z wiekiem. W krajach rozwiniętych stanowi ona ciągle poważne wyzwanie medyczne i socjoekonomiczne.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* - ESC) dzielą chorych z HF na trzy grupy, w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory: z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) oraz upośledzoną frakcją wyrzutową (HFrEF).

Blisko połowa chorych z HF są to pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF). Prezentują oni najczęściej typowe objawy HF, czemu towarzyszą cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oceniane w badaniu echokardiograficznym oraz podwyższone wartości peptydów natriuretycznych w surowicy krwi (BNP > 35 pg/ml i/lub NTproBNP > 125 pg/ml).

Cechą charakterystyczną przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory jest nietolerancja wysiłku fizycznego objawiająca się dusznością wysiłkową oraz zmęczeniem, co wiąże się z pogorszeniem jakości życia.

Heterogenność populacji pacjentów z HFpEF oraz niska swoistość zgłaszanych objawów przyczynia się do trudności diagnostycznych.

Mechanizmy wpływające na upośledzoną tolerancję wysiłku u pacjentów z HFpEF nie są w pełni poznane. Proponuje się podział tych mechanizmów na dwie grupy: centralne jak np. częstość akacji serca, objętość wyrzutowa lewej komory, rzut minutowy serca, ciśnienie napełniania lewej komory oraz obwodowe: zużycie tlenu przez mięśnie szkieletowe, indeks masy ciała, funkcja nerek, wartości hemoglobiny.

Jedna z hipotez zakłada, iż w HFpEF nietolerancja wysiłku fizycznego związana jest z zaburzoną reakcją hemodynamiczną, szybkim i znacznym wzrostem ciśnienia napełniania lewej komory w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Potencjalnym mechanizmem, który może się przyczynić do wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory, jest redystrybucja krwi między różnymi kompartmentami naczyniowymi w organizmie człowieka.

Okolo 70% całkowitej objętości krwi zlokalizowana jest w układzie żylnym. Wysoka podatność naczyń żylnych umożliwia łatwiejsze dostosowanie się do zmian objętości krwi.

Narządy jamy brzusznej, w porównaniu do innych organów mają stosunkowo dużą objętość krwi względem objętości tkanki. Ze względu na niski opór naczyniowy i wysoką podatność żył, przez układ trzewny przepływa około 25% pojemności minutowej serca. Natomiast żyły trzewne są w stanie pomieścić od 20% do 50% całkowitej objętości krwi, co stanowi główny zbiornik krwi w organizmie. Systemem kontrolującym ten kompartment naczyniowy są włókna współczulne regulujące napięcie zarówno tętnic jak i żył układu trzewnego.

Aktywacja nerwów trzewnych, w odpowiedzi na bodźce tak jak między innymi wysiłek fizyczny, wzrost wartości ciśnienia tętniczego czy infekcja, powoduje skurcz naczyń krwionośnych, zmniejszenie naczyniowej pojemności trzewnej, co prowadzi do redystrybucji krwi z krążenia trzewnego do centralnego, czego konsekwencją może być wzrost ciśnienia napelniania prawej i lewej komory. Patomechanizm ten może być odpowiedzialny za nietolerancję wysiłku fizycznego u chorych z HFpEF.

Głównym celem przedstawionych badań jest poznanie patofizjologii odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek fizyczny oraz identyfikacja mechanizmów determinujących nietolerancję wysiłku u osób z HFpEF.

Przeprowadzone badania będą stanowiły podstawę dla przyszłych badań oraz nowych form terapii ukierunkowanych na poprawę tolerancji wysiłku fizycznego oraz jakości życia u pacjentów z HFpEF. W ramach badań opisanych w publikacji „Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial” udowodniono, iż modyfikacja układu współczulnego poprzez jednostronną ablację nerwu trzewnego większego jest bezpieczna, redukuje spoczynkowe oraz wysiłkowe ciśnienia wewnątrzsercowe co może potencjalnie wpływać na poprawę jakości życia.

W ramach badań przedstawionych w publikacji „Early Hemodynamic Changes following Surgical Ablation of the Right Greater Splanchnic Nerve for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction” wykazano, że zmniejszenie ciśnień panujących wewnątrz serca następuje już po 24 godzinach od zabiegu ablacji nerwu trzewnego większego. Powyższe badania podsumowane w dwóch publikacjach dostarczają nowych danych na temat mechanizmów objawów niewydolności serca oraz patofizjologicznych aspektów odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek fizyczny u chorych z HFpEF.