

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**



**Ultrasonografické hodnocení změn  
kardiovaskulárního systému u nemocných  
s Fabryho chorobou**

**MUDr. Tomáš Paleček**

**II. interní klinika kardiologie a angiologie**

**Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty**

**Univerzity Karlovy**

**Praha**

**Doktorandská dizertační práce**

**Školitel: prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.**

**Praha 2008**

## Poděkování

Mé poděkování patří především mému školiteli, profesorovi Janu Bultasovi, který je „otcem-zakladatelem“ problematiky Fabryho choroby na II. interní klinice kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice, bez jehož entuziasmu by ojedinělý soubor nemocných s Fabryho chorobou, sledovaný na tomto pracovišti, nikdy nevznikl a jehož připomínky a podpora mi byly neocenitelnými pomocníky při sbírání materiálu a sepisování mé dizertační práce.

Mé zvláštní poděkování patří profesorovi Aleši Linhartovi, současnému přednostovi II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, který je mým učitelem jak v oblasti ultrazvukové kardiovaskulární diagnostiky, tak i ve vědecko-výzkumné činnosti. Profesor Linhart je uznávaným světovým odborníkem v problematice Fabryho choroby, pod jehož vedením byly uskutečněny všechny studie vycházející z našeho pracoviště, které se zabývají kardiovaskulární manifestací onemocnění a jsou podkladem této doktorandské práce.

Děkuji též profesorům Karlu Horkému a Michaelu Aschermannovi, bývalým přednostům II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, za jejich trvalou podporu mé vědecké činnosti.

Z celého srdce děkuji dále všem spolupracovníkům z II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Ústavu dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN a Univerzitní nemocnice v Laussane, s nimiž jsem měl tu čest a potěšení spolupracovat na studiích týkajících se Fabryho choroby. Stejně tak velmi děkuji celému sesterskému personálu echokardiografické laboratoře II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN za ochotu a trpělivost při asistenci u mnoha časově náročných výzkumných echokardiografických vyšetření.

Velký dík patří také mé rodině za vytváření klidného zázemí, bez něhož by jakákoliv vědecká činnost nebyla možná.

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	5
1.1	Patogeneze Fabryho choroby.....	5
1.2	Enzymatická a molekulární diagnostika onemocnění.....	6
1.3	Manifestace onemocnění mimo kardiovaskulární systém.....	7
1.4	Kardiovaskulární manifestace Fabryho choroby.....	9
1.4.1	Strukturální a funkční postižení myokardu a chlopenního aparátu.....	9
1.4.2	Ostatní kardiální manifestace.....	11
1.4.3	Vaskulární postižení.....	13
<b>2</b>	<b>Cíle a hypotézy</b> .....	15
<b>3</b>	<b>Metodika</b> .....	17
3.1	Soubor nemocných.....	17
3.2	Hodnocení struktury a funkce levé komory, chlopenního aparátu.....	18
3.2.1	Echokardiografické hodnocení struktury a funkce levé komory.....	18
3.2.2	Echokardiografické hodnocení chlopenního aparátu levé komory.....	21
3.3	Nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce levé komory.....	23
3.3.1	Tkáňová dopplerovská echokardiografie.....	26
3.3.2	Barevné mapování vtoku levé komory.....	27
3.4	Hodnocení postižení karotického řečiště.....	28
3.4.1	Ultrasonografické hodnocení přítomnosti plátů karotického řečiště.....	28
3.4.2	Měření tloušťky komplexu intima-media karotické tepny.....	29
3.5	Vztah mezi hypertrofií levé komory a tloušťkou komplexu intima-media karotické tepny.....	30
3.5.1	<i>In vitro</i> studie proliferační plazmatické aktivity.....	30
3.6	Hodnocení struktury a funkce pravé komory.....	32

3.7.	Statistická analýza.....	35
<b>4</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>36</b>
4.1.	Struktura a funkce levé komory a chlopenního aparátu.....	36
4.2.	Změny chlopenního aparátu levé komory.....	43
4.3	Nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce levé komory.....	44
4.4.	Postižení karotického řečiště.....	49
4.5	Vztah mezi hypertrofií levé komory a tloušťkou komplexu intima-media karotické tepny.....	55
4.5.1	<i>In vitro</i> studie proliferační plasmatické aktivity.....	58
4.6	Struktura a funkce pravé komory.....	61
<b>5</b>	<b>Diskuze.....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Závěry.....</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>Literatura.....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Seznam zkratk.....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Seznam tabulek.....</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>Seznam grafů.....</b>	<b>102</b>
<b>11</b>	<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>103</b>
<b>12</b>	<b>Seznam publikací autora.....</b>	<b>104</b>
<b>13</b>	<b>Přílohy.....</b>	<b>111</b>

# 1. Úvod

## 1.1 Patogeneze Fabryho choroby

Fabryho choroba (FCH) patří do skupiny vrozených střádavých lyzozomálních onemocnění, glykosfingolipidóz. Základním genetickým defektem je na chromozom X vázaná porucha aktivity lyzozomálního enzymu  $\alpha$ -galaktozidázy A s následnou intracelulární akumulací neutrálních glykosfingolipidů, především globotriaosylceramidu (označovaného jako Gb<sub>3</sub> nebo GL<sub>3</sub>), zvaného též ceramid trihexosid (1,2). Onemocnění bylo klinicky poprvé popsáno v roce 1898 dvěma lékaři, německým dermatologem Johannesem Fabrym a anglickým chirurgem Williamem Andersonem, kteří nezávisle na sobě sledovali nemocné s typickými kožními projevy choroby (3,4). Proto je také onemocnění někdy nazýváno Anderson-Fabryho choroba. Enzymatická podstata FCH a její vazba na chromozóm X byla objasněna koncem 60tých let minulého století Roscoe Bradym se spolupracovníky (1).

Lyzozomální  $\alpha$ -galaktozidáza A je relativně termolabilním homodimérickým glykoproteinem, sestávajícím ze 2 identických podjednotek o velikosti 49 kDa. Enzym existuje v několika formách, které se liší množstvím kyseliny sialové v karbohydrátovém řetězci. Gen pro  $\alpha$ -galaktozidázu A je lokalizován na dlouhém raménku chromozómu X, v oblasti Xq22, a obsahuje 7 exonů. Primárním genovým produktem je polypeptid o 429 aminokyselinách, který podstupuje glykosylaci v endoplazmatickém retikulu s následným zkrácením polypeptidového řetězce a modifikací oligosacharidu (včetně 6-0-fosforylace manózových zbytků), které jsou nutné pro lokalizaci v lyzozómu. Část fosforylovaného enzymu je sekretována vně buňky a přes manózo-6-fosfátové receptory plazmatické membrány je znovu transportována intracelulárně na podkladě endocytózy (5,6). Zpětný transport  $\alpha$ -galaktozidázy A do buněk představuje mechanismus, který umožňuje enzymatickou substituční léčbu rekombinantními peptidy podávanými intravenózní cestou.

Fabryho choroba je onemocnění panetnické, s odhadovanou incidencí 1:40 000 až 1:60 000 narozených mužů (7). Nedávná skriningová studie italských autorů, provedená na 30 000 mužských novorozenců, však naznačuje daleko větší incidenci mutací genu  $\alpha$ -galaktozidázy A 1:4600 (8). Dosud bylo popsáno více než 300 mutací genu  $\alpha$ -galaktozidázy A. Každá mutace je prakticky specifická (privátní) pro jednu, maximálně několik málo postižených rodin (9,10). Více než polovinu známých mutací představují jednoduché „missense“ mutace, které vedou k záměně jedné aminokyseliny za druhou. Přibližně 10% mutací pak tvoří inserce, duplikace a komplexní změny genové informace (11).

U hemizygotních mužů s klasickým fenotypem FCH je aktivita  $\alpha$ -galaktozidázy A nulová nebo velmi nízká. U žen, které byly až donedávna označovány jako přenašečky, je aktivita enzymu v průměru poloviční, ojediněle může dosahovat i zcela normálních hodnot či naopak se blížit nule. Příčinou postižení heterozygotních žen je náhodná inaktivace jednoho ze dvou chromozómů X, která u části buněk ponechává aktivní deficitní gen pro  $\alpha$ -galaktozidázu A (tzv. lyonizace) (12). Nedávno publikovaná data ukazují, že i ženy mají četné manifestace choroby, pouze jejich výskyt je ve srovnání s muži méně intenzivní a zpravidla je asi o 10 let opožděn (13,14).

## **1.2 Enzymatická a molekulární diagnostika**

Diagnóza FCH je u hemizygotních mužů založena na určení aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A v plazmě, v periferních leukocytech a fibroblastech. U heterozygotních žen, které mohou mít normální až velmi nízkou hladinu  $\alpha$ -galaktozidázy A, vzniká při zvýšeném vylučování Gb<sub>3</sub> do moči pouze podezření na přítomnost onemocnění, pro definitivní potvrzení diagnózy je nutný průkaz přítomnosti specifické rodinné mutace na příslušném genu (15). Diagnóza je problematická zejména u tzv. kardiální varianty, typicky spojené s „missense“ mutací N215S, kdy postižení jedinci nemají významné další manifestace, a to ani sekreci Gb<sub>3</sub> do moči. Při

podezření na FCH je proto v nejasných případech indikováno bioptické vyšetření, které při světelné mikroskopii prokazuje extenzivní vakuolizaci postižených buněk a především typické lyzozomální inkluze s koncentrickou lamelární konfigurací patrné při vyšetření elektronovou mikroskopií (2).

Fabryho choroba může být diagnostikována prenatalně průkazem karyotypu XY a deficientní aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A v amniocytech či choriových klcích (16).

### **1.3 Manifestace onemocnění mimo kardiovaskulární systém**

Fabryho choroba je onemocněním progresivním a multiorgánovým. První klinické manifestace se obvykle objevují již v dětství a v dospívání a jsou převážně důsledkem hromadění Gb<sub>3</sub> v endoteliích, podocytech a kardiomyocytech (2). Prvními příznaky bývají akroparestézie, neuropatické bolesti postihující dlaně a plosky. Akroparestézie mohou být přechodné nebo přetrvávají několik hodin a jsou často vyvolávány změnami okolní teploty, febriliemi, fyzickou a psychickou zátěží. Ačkoli akroparestézie představují specifickou manifestaci FCH, jejich bizarní a intermitentní charakter, absence fyzikálních změn a všeobecně nízká povědomost o FCH vedou k prodlevě ve správné diagnostice onemocnění až v horizontu desetiletí (17).

Nemocní dále trpí hypohidrózou a špatně proto tolerují teplo a fyzickou zátěž. U některých jedinců se ovšem může paradoxně vyskytovat i hyperhidróza (18). V průběhu dospívání se postupně objevují angiomy či angiokeratomy. Jedná se o malé, tmavorudé papuly, které se typicky vyskytují v oblasti penisu, skróta, dolních zad a vnitřní strany stehien a jsou charakteristickým projevem FCH (2). Podkladem angiokeratomů je akumulace Gb<sub>3</sub> ve stěnách malých cév, se sekundární ektázií a hyperkeratózou. S narůstajícím věkem dochází k jejich vysévání i v jiných lokalizacích na kůži či na sliznicích, např. sliznici rtů či dutiny ústní.

Časté bývají nespecifické gastrointestinální potíže s tendencí k hypermotilitě či ke spastickým projevům. Vyskytují se průjmy či rekurentní epizody abdominálních bolestí lokalizovaných do mezo- a hypogastria (tzv. abdominální krize).

Oči jsou postiženy u většiny nemocných s FCH. Typickým nálezem je vznik korneálního postižení v podobě tzv. cornea verticellata, dále dochází k předčasnému vývoji subkapsulární katarakty a tortuózních změn kapilár na očním pozadí, tj. sítnici, a ve spojivce. Tyto vaskulární změny mohou být příčinou těžké poruchy vizu (19).

Obvyklým postižením je ztráta sluchu v oblasti vysokých frekvencí (20), častými obtížemi jsou tinnitus a vertigo v důsledku dysfunkce vestibulárního aparátu.

Recentně bylo autory z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy popsáno postižení bronchopulmonální, vedoucí k až těžké obstrukční ventilační poruše (21).

Renální postižení je typické především pro hemizygotní muže a v dobách před zavedením dialyzační léčby představovalo terminální selhání ledvin hlavní příčinu úmrtí jedinců s FCH. Prvým příznakem bývá izostenurie, která se objevuje ve třetí až čtvrté dekádě života. Posléze dochází k proteinurii, často velmi výrazné, a progresivnímu zhoršování renálních funkcí (22). Terminální selhání ledvin s nutností dialyzační léčby, resp. transplantace ledvin je přítomno u poloviny nemocných s FCH ve věku 47 let (23).

Jednou z nejzávažnějších komplikací FCH je postižení cerebrovaskulární. Tranzitorní ischemické ataky a dokončené cévní mozkové příhody jsou časté a mohou se vyskytnout již v mladém věku a to i u heterozygotních žen (24). Vzhledem k vaskulární podstatě cerebrovaskulárních manifestací FCH je tato problematika podrobněji rozvedena v kapitole 1.4.3.



## 1.4 Kardiiovaskulární manifestace Fabryho choroby

Podkladem kardiiovaskulárního postižení u FCH je depozice Gb<sub>3</sub> v kardiomyocytech, buňkách převodního systému, chlopenních fibroblastech a endoteliálních a svalových buňkách vaskulatury (25).

### 1.4.1 Strukturální a funkční postižení myokardu a chlopenního aparátu

O strukturálním a funkčním postižení myokardu a chlopenního aparátu u FCH, které je jedním z hlavních témat této dizertační práce, byly před rokem 2000 publikovány pouze 2 větší studie a několik kazuistických sdělení. Ve všech těchto pracích, kromě studií založených na analýze *post mortem*, byla k charakterizaci myokardiálního a valvulárního postižení využita transthorakální echokardiografie, která představuje základní neinvazivní zobrazovací metodu v kardiologii.

Bass a spol. vyšetřili v roce 1980 pomocí jednorozměrného způsobu M, tehdy jediné echokardiografické modality, 32 pacientů s FCH (26). Postižení jedinci starší 26 let měli významně větší rozměr kořene aorty a tloušťky zadní stěny levé komory (LK) v porovnání nejen s mladšími pacienty s FCH, ale i s normativními hodnotami věkově srovnatelné populace. U hemizygotních mužů bez anamnézy arteriální hypertenze tyto autoři dále našli signifikantní korelaci mezi tloušťkou zadní stěny LK, mezikomorové přepážky, rozměrem kořene aorty a narůstajícím věkem nemocných. U významného počtu vyšetřených jedinců byla popsána systolická dysfunkce LK, definovaná jako snížená hodnota frakčního zkrácení LK. V roce 1986 Goldman a spol. uveřejnili studii, v níž pomocí jednorozměrné a dvourozměrné echokardiografie vyšetřili 35 jedinců s FCH obojího pohlaví (27). U hemizygotních mužů byl v porovnání s ženami přítomen větší rozměr kořene aorty, větší tloušťka mezikomorové přepážky a hmotnost LK. Hmotnost LK indexovaná na povrch těla vykazovala významnou korelaci s klinickým indexem tíže onemocnění. U žen heterozygotek

starších 25 let bylo kardiální postižení výraznější než u mladších jedinců mužského pohlaví, u žádné z žen však nebyla zjištěna hypertrofie LK. Prolaps mitrální chlopně byl detekován u více než 50% mužů i žen, jeho přítomnost však nekorelovala s klinickou tíží choroby či jinými echokardiografickými parametry. Na rozdíl od práce Basse a spol. nebyla popsána systolická dysfunkce LK hodnocená identicky na základě měření frakčního zkrácení LK. Diastolická funkce LK nebo strukturální a funkční změny komory pravé (PK) nebyly v žádné z těchto prací studovány.

V 90tých letech 20.století byla publikována dvě kazuistická sdělení, která na základě dopplerovských měření u nemocných s pokročilým stupněm choroby popisovala restriktivní fyziologii plnění LK, neboli těžkou formu diastolické dysfunkce (28,29).

Valvulární postižení u FCH bylo popsáno Desnickem a spol. již v roce 1976 (30). Tito autoři na základě patologických analýz demonstrovali, že nejčastěji postiženou chlopní je chlopeň mitrální, makroskopicky se manifestující difúzním zesílením cípů a zbytněním papilárních svalů. Ultrastrukturální vyšetření chlopní prokázalo elektrondenční inkluze v lyzozomech, představující zvýšenou koncentraci Gb<sub>3</sub>.

Lze shrnout, že v době zahájení našich studií, zabývajících se myokardiálním a valvulárním postižením u FCH, bylo známo, že ztluštění stěn LK představuje základní morfologickou abnormalitu, která se zhoršuje se zvyšujícím se věkem nemocných a pravděpodobně odpovídá tíži onemocnění. Přesnější charakteristika strukturálních změn LK však nebyla do té doby provedena. Nejednotné byly názory na funkční dopad zbytnění stěn LK. Některými autory uváděná systolická dysfunkce LK nebyla v jiných pracích potvrzena. V kazuistických sděleních popsaná restriktivní diastolická dysfunkce LK vedla k častému řazení kardiomyopatie vzniklé na podkladě FCH mezi skupinu kardiomyopatií restriktivních (31). Postižení PK nebylo v literatuře popisováno vůbec. Za dominující valvulární patologii byl považován prolaps mitrální chlopně.

Nezodpovězenou otázkou byl i samotný vznik hypertrofie LK. Již autoptické studie Elledera a spol. a von Scheidta a spol. totiž ukázaly, že intracelulární depozita Gb<sub>3</sub> představují jen přibližně 1-2% celkové masy myokardu LK (32,33). Bylo tedy možné předpokládat, že za zbytněním stěn komory v podobě vlastní hypertrofie myocytů stojí i jiné příčiny než prostá akumulace substrátu.

#### **1.4.2 Ostatní kardiální manifestace**

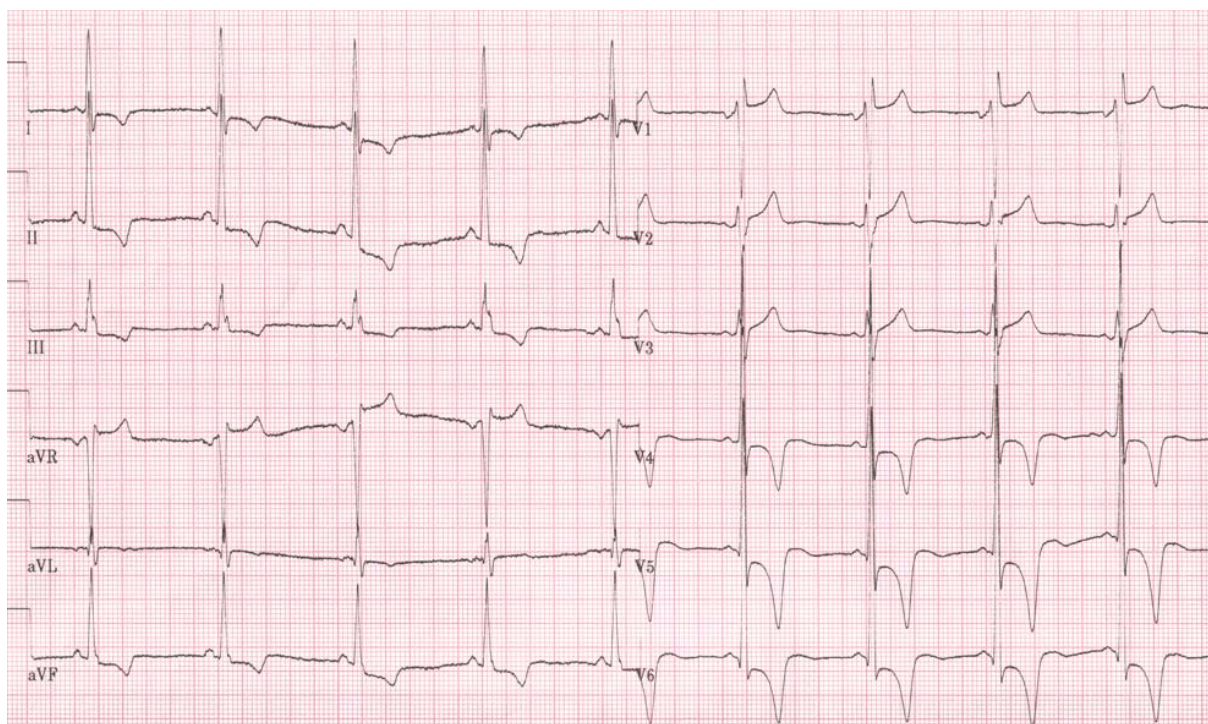
Akumulace Gb<sub>3</sub> postihuje také buňky převodního systému (34). V časných stádiích a u mírnějších forem onemocnění je charakteristickým nálezem zkrácení PR intervalu v povrchovém EKG (35). To, že se jedná o urychlení převodu impulzu ze síní na komory a nikoli o existenci aberantních atrioventrikulárních spojek, bylo potvrzeno invazivními elektrofyziologickými studiemi (36). S postupujícím hromaděním Gb<sub>3</sub> však postupně dochází k poruše tvorby a šíření elektrického impulzu a v pokročilých stádiích FCH se lze setkat s dysfunkcí sinusového uzlu a různými formami síňokomorových blokády, vyžadujícími trvalou kardiostimulaci (37).

Prevalence a klinický význam arytmií u nemocných s FCH byly recentně popsány v práci Shaha a spol. (38). Tito autoři zjistili častý výskyt jak supraventrikulárních, tak i komorových arytmií, a to především u starších jedinců. Vzhledem k vysoké incidenci implantace kardiostimulátorů a výskytu náhlé srdeční smrti v této studii lze předpokládat, že arytmie mají významný vliv na přirozený průběh onemocnění.

Při vyjádřeném zbytněním myokardu nacházíme v povrchovém EKG pravidelně voltážové změny svědčící pro hypertrofii LK. Velmi výrazné bývají také deprese úseku ST a inverze vln T (39) (obr.1). Tento EKG nález je pro FCH typický a je jedním z důležitých vodítek v diferenciální diagnostice, především vůči amyloidóze, u které je naopak typická nízká voltáž QRS komplexu. Podkladem těchto různých EKG obrazů je odlišné postižení myokardu

(u FCH intracelulární střádání substrátu s hypertrofií myofibril, u amyloidózy intersticiální infiltrace) (39).

**Obr. 1 12ti svodový EKG záznam jedince s FCH demonstrující krátký PQ interval, voltážová kritéria hypertrofie LK a změny úseku ST a vln T**



Námahové i klidové bolesti na hrudi charakteru anginy pectoris patří mezi časté obtíže nemocných s FCH (40,13). Při absenci stenotického postižení koronárních tepen, které nepatří do klasického obrazu FCH, je myokardiální ischemie důsledkem několika mechanismů. Jedná se o zvýšené nároky zbytnělého myokardu na dodávku kyslíku, elevaci diastolických plnicích tlaků LK a sníženou koronární rezervu. U jedinců s FCH dochází navíc k podstatné akumulaci Gb<sub>3</sub> v endoteliálních buňkách, která vede k endoteliální dysfunkci (41). Práce hodnotící myokardiální perfúzi pomocí pozitronové emisní tomografie opakovaně prokázaly abnormální funkci koronární mikrocirkulace ve smyslu klidové hypoperfúze myokardu a snížené koronární rezervy (42,43).

V mnoha učebnicích je u jedinců postižených FCH uváděna vysoká incidence předčasného infarktu myokardu. Dosud provedené studie přirozeného vývoje onemocnění však vyšší výskyt nefatálního infarktu myokardu neprokázaly (13,40). Nicméně v několika pitevních nálezech byla popsána nekróza srdečního svalu ukazující na to, že prolongovaná ischemie vedoucí k infarktu myokardu může být jednou z fatálních komplikací onemocnění (44). Zde je ovšem nutno zdůraznit, že dominantními příčinami úmrtí jsou u nemocných s FCH cerebrovaskulární příhody (obě pohlaví) a renální selhání a závažné poruchy srdečního rytmu typu brady- i tachyarytmií (muži) (13,40).

Je nutno si také uvědomit, že průměrný věk, kterého se postižení jedinci dožívají, je jen lehce přes 50 let u mužských hemizygotů a 70 let u žen heterozygotek. V těchto věkových skupinách představuje ischemie myokardu a její následky hlavní příčinu úmrtí ve všeobecné populaci. Většina jedinců s FCH je také navíc nositeli tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako arteriální hypertenze, dyslipidémie, renální insuficience a jiné.

### **1.4.3 Vaskulární postižení**

Akumulace Gb<sub>3</sub> je zvláště vyjádřena v buňkách vaskulárních endotelií prakticky všech orgánových systémů těla (45). První vaskulární abnormalitou popsanou u FCH byly angiokeratomy, typická kožní manifestace onemocnění. Abnormality cévního zásobení jsou společným znakem renálního, kardiálního a cerebrovaskulárního postižení. Jak bylo již uvedeno, představují cerebrovaskulární příhody v současnosti jednu z hlavních příčin mortality pro nemocné s FCH (46). Cerebrovaskulárními příhodami je v průběhu života postiženo až 24% jedinců s FCH a to často již v raném věku. Nejčastěji, ve dvou třetinách případů, se jedná o symptomatologii z vertebro-bazilárního povodí (47). Recentně byla publikována práce Rolfse a spol., v níž incidence FCH u jedinců s kryptogenní cévní mozkovou příhodou mladších 55 let činila celá 4%, opět s vysokým zastoupením ischemických příhod v povodí bazilární artérie (48).

Mechanismy, kterými depozice glykolipidů vede k vaskulopatii u FCH, nejsou dosud kompletně známy. Zvažovány jsou anatomické abnormality, porucha funkce endotelu a krevního proudění, prokoagulační faktory aj.

Angiografické studie prokázaly u jedinců s FCH a anamnézou cerebrovaskulární příhody dolichoektázie, elongace a tortuozity cerebrálních tepen, především bazilární artérie (46). Tato dilatace jistě může predisponovat k stagnaci proudění a zvýšenému riziku vzniku trombu a embolizace. Pomocí ultrazvukového vyšetření byla u hemizygotních mužů popsána zvýšená tloušťka komplexu intima-media radiální artérie, která je představitelem muskulární tepny středně velkého kalibru, doprovázená hyperdistenzibilitou cévní stěny, a také zesílení stěny společné karotické tepny, artérie elastického typu (49).

Funkce endotelu a s ní spojená regulace krevního proudění byly předmětem řady prací. Stemper se spol. za použití měření perfúze po ischemii navozené venózní okluzní pletyzmografií popsali sníženou hyperémii v oblasti předloktí, ale zvýšenou hyperperfúzi kůže (50). Jinými autory však byla pomocí ultrazvukového hodnocení brachiální tepny demonstrována normální až zvýšená vaskulární reaktivita na acetylcholinový stimulus, ale snížená vazodilatační odpověď koronárních artérií na dipyridamol zjištěná radionuklidovým vyšetřením perfúze myokardu (42,43,51). Dysfunkce cerebrální cirkulace byla prokázána v několika studiích, které popsaly významnou hyperperfúzi CNS u nemocných s FCH v porovnání s kontrolními jedinci a to dominantně v oblasti zadní mozkové cirkulace (52,53). Tyto nálezy v souhrnu ukazují na heterogenní odpověď různých cévních systémů na depozici glykospingolipidů.

U nemocných s FCH byly dále zjištěny zvýšené plazmatické hladiny cytoadhezivních molekul jako P-selektinu, ICAM-1, VCAM-1 (51,54). Zvýšené hladiny těchto látek mohou odrážet aktivaci endotelu a leukocytů a jejich zvýšenou vzájemnou interakci, která má za následek vznik protrombogenního endoteliálního povrchu charakterizovaného tvorbou tkáňového faktoru a protrombogenních cytokinů.

## 2 Cíle a hypotézy

Zaměření našich prací, zabývajících se ultrasonografickou charakterizací morfologického a funkčního postižení kardiovaskulárního aparátu u FCH, vycházelo ze znalostí této problematiky z konce 90tých let 20.století, tak, jak byly popsány v kapitolách 1.4.1 a 1.4.3 a které byly ve většině neúplné a mnohdy kontroverzní. Všeobecně bylo známo, že FCH je spojena se vznikem hypertrofie LK, která jeví souvislost s věkem a pohlavím nemocných, přesnější charakteristika strukturálních změn LK však nebyla do té doby provedena. Rozporuplné byly názory na dopad zbytnění stěn komory na systolickou i diastolickou funkci LK. Postižení PK nebylo v literatuře v té době popisováno vůbec. Podobně jako v oblasti myokardiální, i vaskulární postižení u FCH je morfologicky spojeno se zbytněním stěny cév. Vlastní mechanismy vedoucí k progresivní hypertrofii stěn srdce a cév však nebyly objasněny.

V první práci jsme si proto dali za cíl detailněji popsat charakter a prevalenci strukturálních a funkčních změn LK a chlopenního aparátu a posoudit jejich vztah k věku a celkové tíži onemocnění u postižených jedinců s FCH. Vycházeli jsme z těchto hypotéz: stupeň postižení LK by měl jevit progresi s věkem a v důsledku k multiorgánovému charakteru FCH odpovídat celkové tíži onemocnění; hypertrofie LK by měla vzhledem k difúznímu postižení kardiomyocytů depozicí patologického substrátu převážně vykazovat koncentrický charakter.

Druhá studie byla následně zaměřena na srovnání diagnostické přesnosti nových echokardiografických metod, tkáňové dopplerovské echokardiografie a barevného mapování vtoku LK, v hodnocení změn diastolické funkce LK. Diastolická dysfunkce se v naší první práci ukázala být dominantní funkční poruchou myokardu u FCH. Její echokardiografické hodnocení je však mnohdy obtížné pro značnou závislost tradičních dopplerovských

parametrů na plicích podmínkách LK. Tkáňová dopplerovská echokardiografie a barevné mapování vtoku LK představují relativně nové metodické přístupy k hodnocení diastolické funkce LK, jejichž výhodou by měla být právě menší závislost jimi měřených ukazatelů na předtížení, která byla dokumentována pro obě metody řadou autorů. Předpokládali jsme proto, že by přesnost hodnocení charakteru diastolické funkce LK měla být pro obě metody srovnatelná.

Ve spolupráci s kolegy z Univerzitní nemocnice v Lausanne byly uskutečněny další dvě práce zabývající se postižením karotického řečiště u FCH, jeho vztahem k postižení myokardiálnímu a hypotézou společné patogeneze morfologických změn kardiovaskulárního aparátu. Součástí těchto prací byla proto i studie *in vitro*, zkoumající na zvířecích kardiomyocytech a hladkých buňkách cévní svaloviny aorty možný proliferativní efekt plazmy odebrané od pacientů s FCH.

V poslední studii jsme se zaměřili na zhodnocení charakteru strukturálních a funkčních změn PK s hypotézou jejich obdobného charakteru jako u LK, vycházející z podstaty FCH jakožto progresivního stádavého onemocnění.



## 3 Metodika

### 3.1 Soubor nemocných

V našich pracích jsme vycházeli z prospektivně narůstající populace jedinců s FCH, sledovaných na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy od poloviny 90tých let 20.století. Tato populace v současnosti čítá 102 jedinců. Ve studiích zabývajících morfologickým postižením karotického řečiště a jeho vztahem k postižení myokardiálnímu byly součástí studovaných skupin i nemocní s FCH diagnostikovaní a sledovaní v Univerzitní nemocnici v Lausanne ve Švýcarsku. Jelikož se počet jedinců zahrnutých v jednotlivých pracích lišil, je přesná charakteristika jednotlivých souborů pacientů vždy podána v metodice věnované příslušné studii.

Diagnóza FCH byla u mužských hemizygotů stanovena na základě hodnocení aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A v leukocytech periferní krve (extrémně nízká až nulová), detekce zvýšených hladin Gb<sub>3</sub> v moči a u obou pohlaví pak genetickou analýzou s průkazem specifické mutace.

U všech nemocných byl získán informovaný souhlas s účastí v jednotlivých studiích, případně s jednotlivými vyšetřeními.

## **3.2 Hodnocení struktury a funkce levé komory, chlopenního aparátu**

V této studii bylo klinicky a echokardiograficky vyšetřeno 30 jedinců s FCH, z toho 12 mužských hemizygotů. Při fyzikálním vyšetření byla zvláštní pozornost věnována přítomnosti a rozsahu výsevu angiokeratomů. Hodnoty krevního tlaku byly zaznamenány jako průměr ze tří konsekutivních měření provedených vsedě po 10 minutách klidu. Laboratorní vyšetření zahrnovalo stanovení hodnot renálních funkcí, proteinurie, plazmatické aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A a detekci Gb<sub>3</sub> v moči. U všech jedinců bylo natočen 12ti svodový záznam EKG. Přítomnost hypertrofie LK podle EKG byla hodnocena podle indexu Sokolowa-Lyona (55). Hypertrofie LK nebyla takto hodnocena u jedinců s raménkovou blokádou nebo stimulovaným rytmem. Pro zhodnocení klinické tíže onemocnění byl vytvořen skórovací systém, založený na přítomnosti následujících symptomů a známek kardiovaskulárního a renálního postižení: námahová angina pectoris, vazospastické symptomy (vazospastická angina pectoris a/nebo Raynaudův fenomén), dušnost a/nebo známky srdečního selhávání (klinické či dle RTG snímku hrudníku), klaudikace, přítomnost angiokeratomů, proteinurie > 300mg/24 hod, renální selhání (hladina kreatininu > 200  $\mu$ mol/l). Klinické hodnocení a skórování tíže onemocnění byly provedeny bez znalosti výsledku echokardiografického vyšetření.

### **3.2.1 Echokardiografické hodnocení struktury a funkce levé komory**

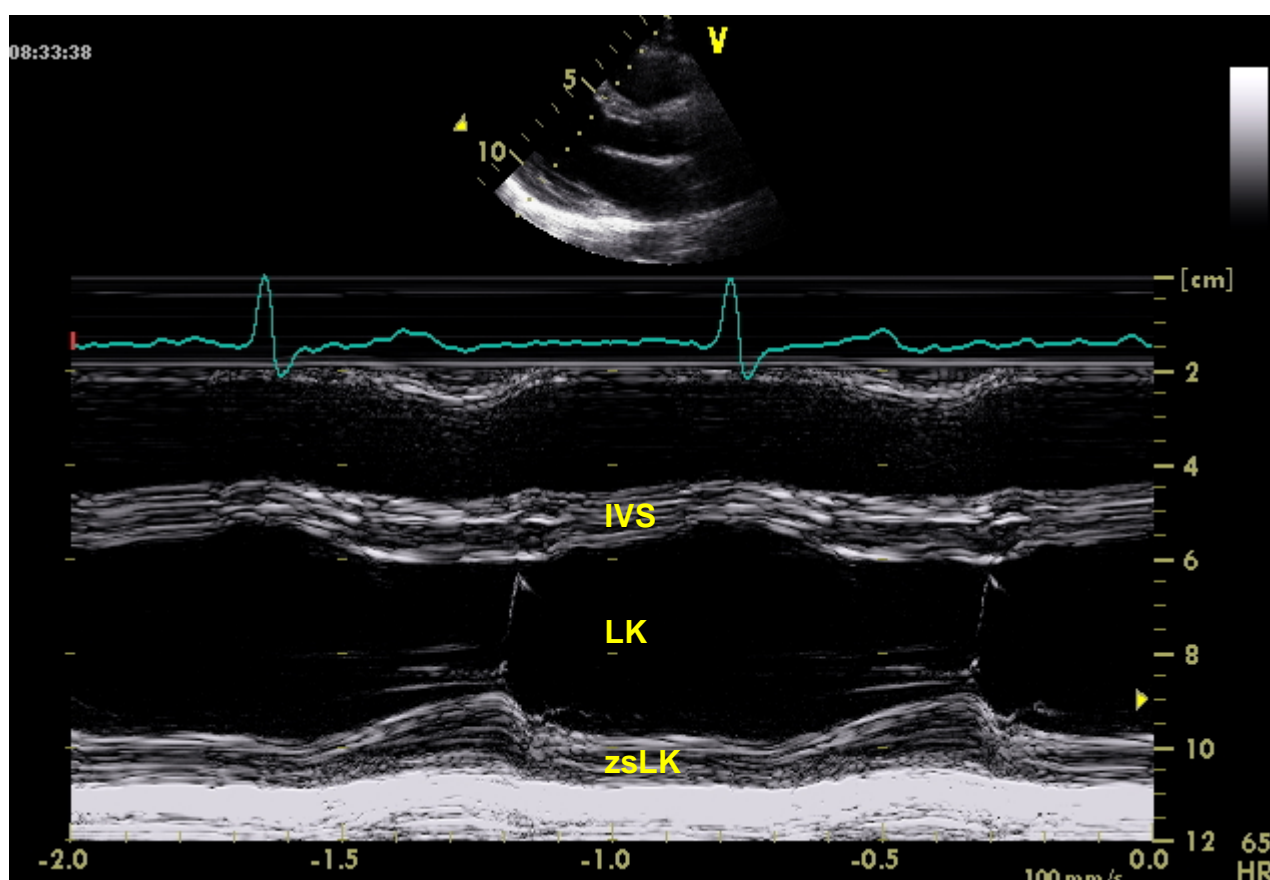
Echokardiografická vyšetření byla prováděna bez znalostí výsledků klinických a laboratorních vyšetření.

Podle doporučení Americké Společnosti pro Echokardiografii byla pomocí jednorozměrného způsobu získaného z parasternální projekce na dlouhou osu prováděna následující měření LK: maximální tloušťka mezikomorového septa (IVS), konečný diastolický (LKd) a konečný systolický (LKs) rozměr LK a maximální tloušťka zadní stěny LK (zsLK) (56) (obr.2).

Hmotnost LK byla spočtena pomocí rovnice krychle modifikované Devereuxem (57) a indexována výškou<sup>2,7</sup> (LKMI) (58):

$$\text{Hmotnost LK (g)} = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(\text{IVS} + \text{LKd} + \text{zsLK})^3 - \text{LKd}^3] + 0,6$$

**Obr. 2** Ukázka jednorozměrného záznamu struktur LK získaného v parasternální projekci na dlouhou osu (IVS- mezikomorové septum, LK- dutina levé komory, zsLK- zadní stěna LK)



Hypertrofie LK byla definována jako LKMI > 50 g/m<sup>2,7</sup> pro muže a > 47 g/m<sup>2,7</sup> pro ženy (59). Relativní tloušťka stěny LK (RTS) byla kalkulována jako (IVS+zsLK)/LKd. Koncentrická remodelace nebo hypertrofie LK byly přítomny, pokud RTS ≥ 0,45 (60). Geometrie LK pak byla následně klasifikována jako normální (normální hmotnost LK a normální RTS), koncentrická remodelace (normální hmotnost LK a vyšší RTS), excentrická hypertrofie (vyšší

hmotnost LK a normální RTS) a koncentrická hypertrofie (zvýšená hmotnost LK i RTS). Asymetrická septální hypertrofie byla definována přítomností IVS  $\geq 15\text{mm}$  a poměrem IVS k zsLK  $> 1,5$ . Dilatace LK byla přítomna, pokud LKd vztažený na povrch těla  $> 30\text{mm/m}^2$  (61). Systolická funkce LK byla hodnocena podle frakčního zkrácení (FZ), vypočteného podle rovnice:

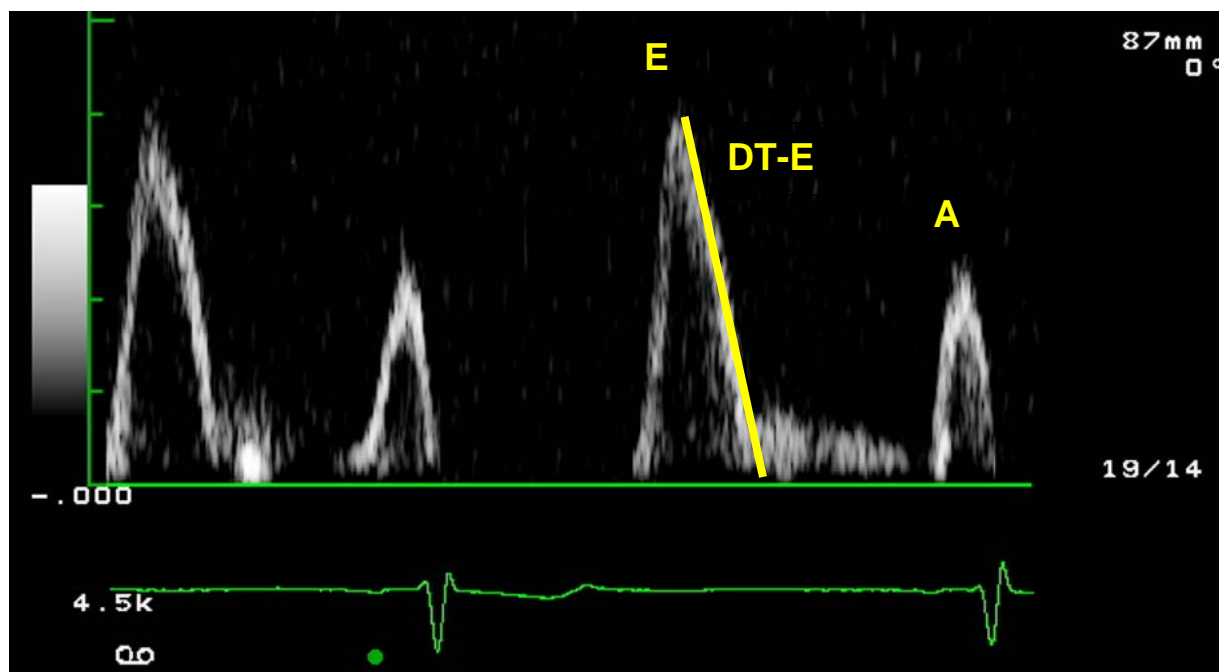
$$\text{FZ LK} = (\text{LKd} - \text{LKs}) / \text{LKd}$$

a podle ejekční frakce (EF), získané měřením konečných diastolických (EDV) a konečných systolických (ESV) objemů LK pomocí dvourozměrné echokardiografie v apikální 4-dutinové projekci za použití metody plocha-délka (61,62):

$$\text{EF LK (\%)} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}$$

Měření vrcholových rychlostí vln časného (E) a pozdního (A) transmitrálního průtoku, poměru E/A a deceleračního času vlny E (DT-E) pulzním dopplerovským způsobem byla základem k hodnocení diastolické funkce LK (obr.3). Těžká diastolická dysfunkce byla definována jako restriktivní typ plnění LK: E/A  $> 2$  společně s DT-E  $< 150\text{ms}$  (63).

**Obr. 3** Pulzně dopplerovský záznam transmitrálního průtoku získaný z apikální 4-dutinové projekce (E- vlna časného transmitrálního průtoku, A- vlna pozdního transmitrálního průtoku, DT-E- decelerační čas vlny E)



Dopplerovským způsobem byla také měřena maximální rychlost ve výtokovém traktu LK. Společně s hodnocením přítomnosti dopředného pohybu cípů mitrální chlopně v systole v dvourozměrném obraze byla tato měření prováděna k posouzení přítomnosti dynamické obstrukce výtokové části LK.

### **3.2.2 Echokardiografické hodnocení chlopního aparátu levé komory**

Pomocí dvourozměrné echokardiografie byly hodnoceny strukturální změny cípů aortální a mitrální chlopně. Přítomnost prolapsu mitrální chlopně byla definována jako prolabování cípů a/nebo bodu jejich koaptace pod úroveň mitrálního anulu v dvourozměrném obraze získaném v parasternální projekci na dlouhou osu a apikální 2-dutinové projekci (64). Rozměr kořene aorty byl měřen pomocí jednorozměrného způsobu v parasternální projekci na dlouhou osu na

úrovni cípů aortální chlopně (56). Semikvantitativní hodnocení závažnosti regurgitačních vad aortální i mitrální chlopně bylo prováděno podle 4-stupňové klasifikace vycházející z propagace regurgitačního proudění do příslušného srdečního oddílu, posuzované barevným dopplerovským mapováním (65,66).

### 3.3 Nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce levé komory

V práci zaměřené na srovnání nových echokardiografických metod hodnocení diastolické funkce LK byla retrospektivně analyzována data z 81 echokardiografických vyšetření provedených u 35 nemocných s FCH (průměrný věk  $41 \pm 12$  let, 63% mužů). Při zařazení vyšetření opakovaných u jednoho nemocného bylo vyžadováno, aby mezi dvěma konsekutivními vyšetřeními byl časový interval minimálně 1 rok. Vzhledem k progresivnímu charakteru základního onemocnění byla tato opakovaná vyšetření pro účely studie brána jako nezávislá pozorování.

Všichni vyšetřovaní jedinci vykazovali sinusový rytmus, byly hemodynamicky stabilní a nebyla u nich přítomna hemodynamicky významná patologie aortální ani mitrální chlopně.

Rozměr levé síně byl měřen pomocí jednorozměrného způsobu v parasternální projekci na dlouhou osu.

Jednorozměrná měření LK a stanovení hmotnosti LK byla prováděna podle stejné metodiky jako v kapitole 3.2.1. Index hmotnosti LK byl získán podílem hmotnosti LK a povrchu těla (BSA) (67). Hodnoty LKMI  $> 125 \text{ g/m}^2$  u mužů a  $> 111 \text{ g/m}^2$  u žen indikovaly přítomnost hypertrofie LK (68). RTS byla stanovena jako  $(2x \text{ zSLK})/\text{LKd}$ . Asymetrická septální hypertrofie byla přítomna, pokud  $\text{IVS} > 12 \text{ mm}$  a poměr  $\text{IVS}/\text{zSLK} \geq 1,5$ . Systolická funkce LK byla hodnocena podle EF, získané z měření objemů LK v apikální 4-dutinové projekci pomocí modifikované Simpsonovy metody, jak bylo uvedeno v kapitole 3.2.1.

U všech vyšetřovaných byl na základě hodnocení standardních parametrů transmitrálního toku a toku v plicní žíle jasně definován typ plnění LK, což bylo základní vstupní kritérium do studie. Pro účely této práce byla uvedená měření brána jako klinický standard a klasifikace diastolické funkce LK byla určena konzensem dvou vyšetřujících na základě publikovaných a široce akceptovaných doporučení Canadian Consensus on Diastolic Dysfunction (69) (Tab. 1).

**Tab. 1 Schéma klasifikace diastolické funkce LK podle Canadian Consensus on****Diastolic Dysfunction**

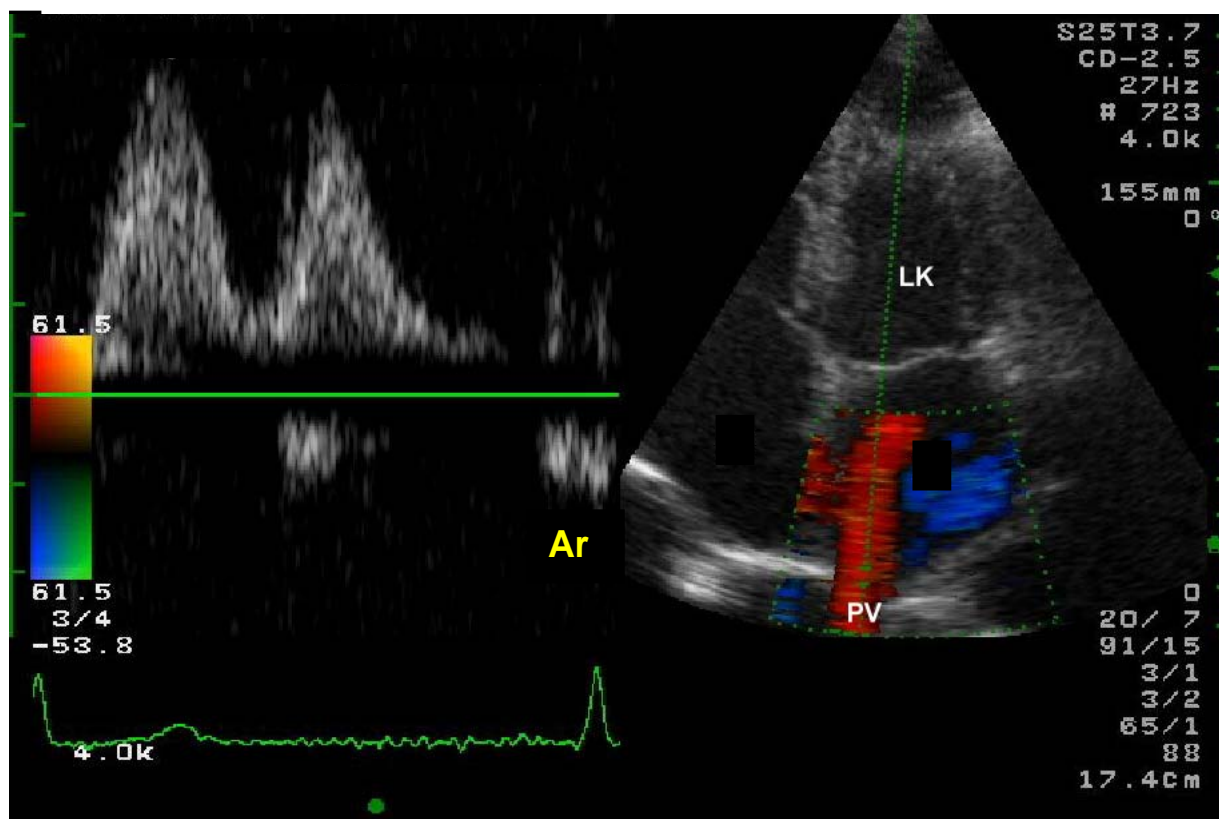
Diastolická funkce	E/A	DT (ms)	Ardur-Adur (ms)
Normální	>1	150-200	<20
Porucha relaxace	<1	>200	<20
Pseudonormální	>1	150-200	>20
Restriktivní	>>1	<150	>20

Rychlostní profily transmitrálního průtoku byly získány pulzně dopplerovskou technikou v apikální 4-dutinové projekci. Hodnoceny byly následující parametry: E, A, E/A, DT-E a trvání vlny A (Adur) (70).

Rychlosti toku v pravé horní plicní žíle byly také získány pulzně dopplerovským způsobem v apikální 4-dutinové projekci pod kontrolou barevného dopplerovského mapování. Měřeno bylo trvání reverzní vlny Ar v plicní žíle během síňové systoly (Ardur) a následně spočten rozdíl v trvání vln Ar a A (Ardur-Adur) (70) (obr.4).



Obr. 4 Pulzně dopplerovský záznam toku v pravé horní plicní žíle získaný z apikální 4-dutinové projekce (Ar- reverzní vlna pozdního toku v plicní žíle)

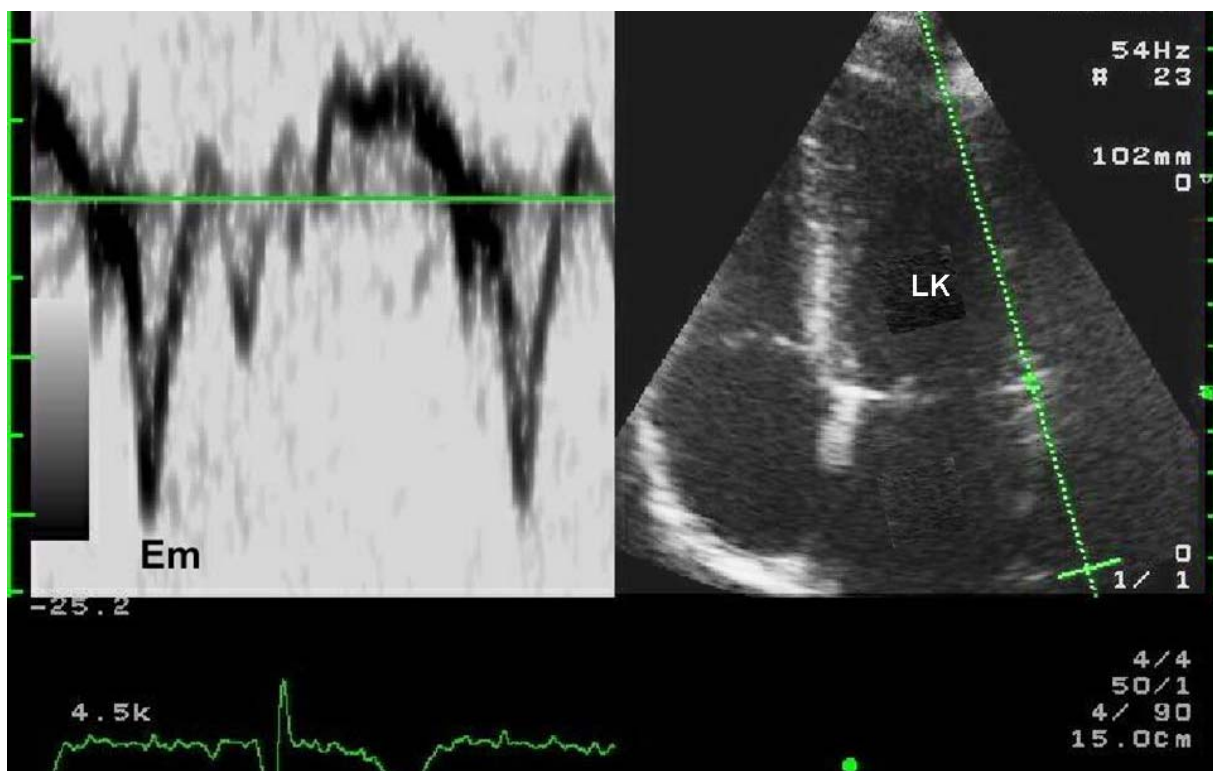


Studijní populaci pak bylo možno na základě standardního hodnocení diastolické funkce LK (viz Tab. 1) rozdělit na 2 skupiny: skupinu N, vykazující normální diastolickou funkci LK a čítající 45 vyšetření, a skupinu A, která zahrnovala jedince s různým stupněm poruchy diastolické funkce (16 jedinců s poruchou relaxace, 27 nemocných s pseudonormalizovaným typem plnění LK a 2 jedince s restriktivním charakterem diastolické dysfunkce).

### 3.3.1 Tkáňová dopplerovská echokardiografie

Tkáňová dopplerovská echokardiografie byla prováděna v pulzním módu (PW-TDE) se vzorkovacím objemem umístěným v oblasti laterálního okraje mitrálního anulu v apikální 4-dutinové projekci. Pozornost byla věnována co největší shodě ve směrování dopplerovského paprsku s longitudinálním pohybem laterální stěny LK, za účelem minimalizace insonačního úhlu ovlivňujícího dopplerovská měření. Taktéž byl pomocí filtrů a nastavení zisku přístroje minimalizován šum a eliminovány signály pocházející z transmitrálního průtoku (71). Hodnocenou veličinou v PW-TDE laterálního mitrálního anulu byla časně diastolická rychlost mitrální anulu (Em) (obr.5).

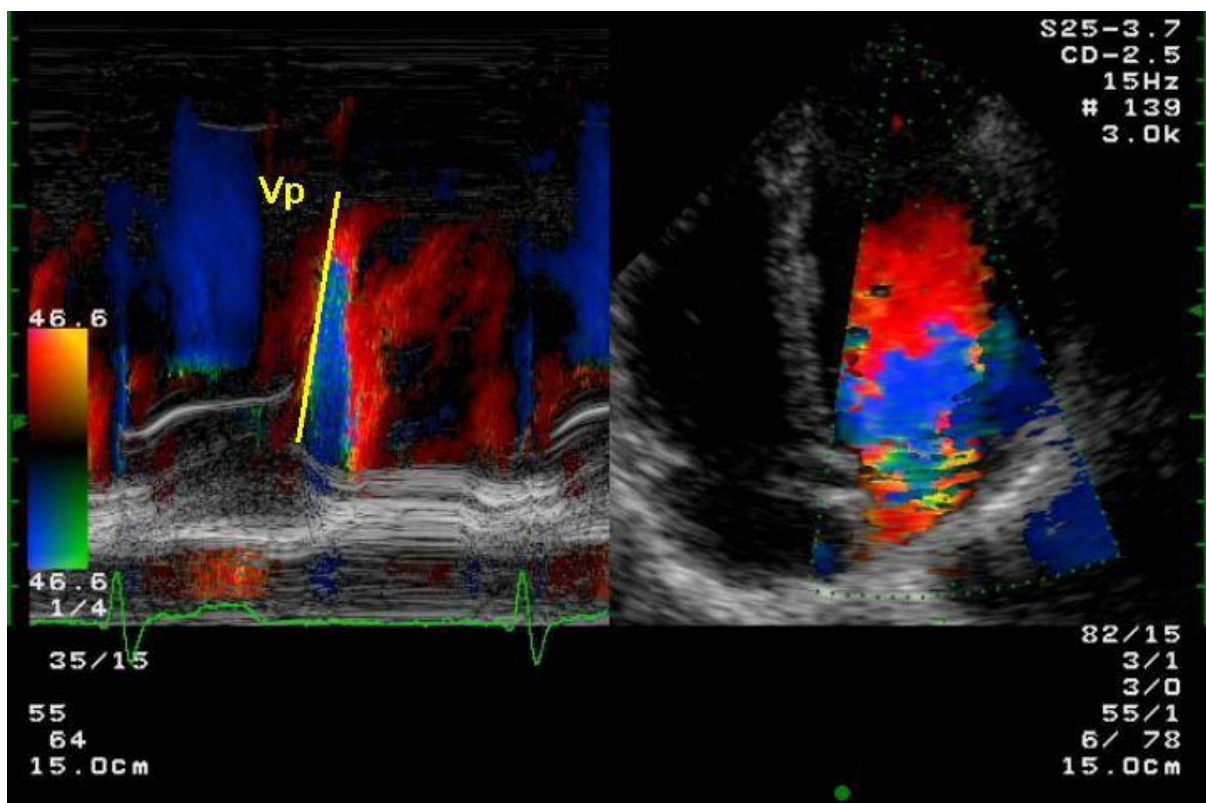
**Obr. 5 Ukázka pulzní tkáňové dopplerovské echokardiografie laterálního mitrálního anulu (Em- časně diastolická rychlost mitrální anulu)**



### 3.3.2 Barevné mapování vtoku LK

Barevné mapování vtoku LK bylo také prováděno v apikální 4-dutinové projekci. Velikost barevné dopplerovské výseče byla upravena tak, aby zahrnovala co nejdelší možný úsek proudění vycházejícího z mitrálního ústí směrem k hrotu LK. Po snížení celkového zisku přístroje za účelem zvýraznění barevného dopplerovského signálu byl středem tohoto proudění proložen kurzor jednorozměrného způsobu a v tomto módu získán barevný dopplerovský profil vtoku LK (72). Hodnocenou veličinou byla rychlost propagace proudění ( $V_p$ ), která byla měřena jako sklon první linie nejednoznačnosti barevného jednorozměrného záznamu v průběhu časné fáze diastoly (73) (obr.6).

**Obr. 6 Ukázka barevného mapování vtoku LK jednorozměrným způsobem ( $V_p$ - rychlost propagace proudění)**



### 3.4 Hodnocení postižení karotického řečiště

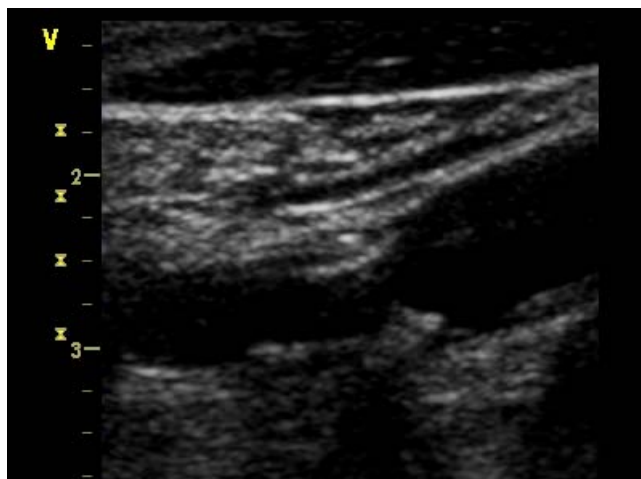
Studijní skupinu tvořilo 53 dospělých jedinců s FCH starších 30ti let věku, z toho 29 žen, z 15 českých a švýcarských rodin, sledovaných na II. interní klinice VFN a 1. LF UK a v Univerzitní nemocnici v Lausanne ve Švýcarsku. Kontrolní skupina byla sestavena ze 120 zdravých jedinců stejného věku jako studijní skupina. U každého vyšetřovaného byl změřen krevní tlak, provedeny laboratorní testy zaměřené na hladiny lipidů v krvi, glykémii a hodnotu kreatininu.

#### 3.4.1 Ultrasonografické hodnocení přítomnosti plátů karotického řečiště

K hodnocení přítomnosti plátů karotických tepen byla použita lineární sonda o frekvenčním rozsahu 7,5-9 MHz. Vyšetřována byla obě karotická povodí postupným zobrazováním stěn společné karotické tepny (ACC), jejího bulbu a proximálních segmentů vnitřní a zevní karotické tepny. Vyšetření byla prováděna nejprve v horizontálních a poté longitudinálních řezech.

Přítomnost plátu byla definována jako lokalizované zesílení stěny tepny v porovnání s přilehlým segmentem, prominující do lumina minimálně na výšku 1,2 mm (74) (obr.7). Na obou karotických řečištích byl zaznamenáván počet plátů a jejich výška.

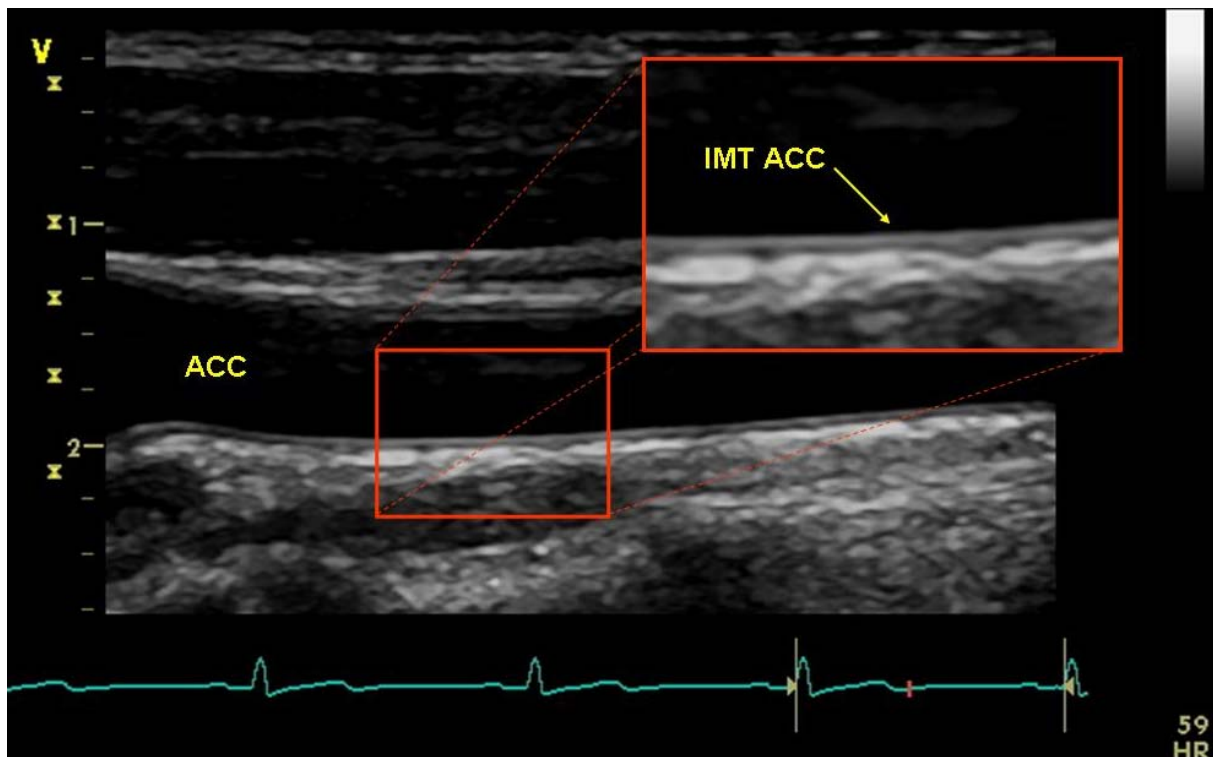
**Obr. 7 Ukázka aterosklerotického plátu lokalizovaného v bifurkaci ACC**



### 3.4.2 Měření tloušťky komplexu intima-media karotické tepny

K hodnocení tloušťky komplexu intima-media (IMT) byly zaznamenány longitudinální ultrasonografické dvourozměrné řezy oběma ACC ve vzdálenosti 2 cm proximálně od jejich bifurkací. Řezy byly zaměřené na vzdálenou stěnu karotických tepen tak, aby linie této stěny probíhala paralelně s kožním povrchem, tedy kolmo k ultrazvukové sondě. Celkový zisk přístroje byl minimalizován, aby byla zvýrazněna rozhraní lumen-intima a media-adventicie definující vlastní IMT (75) (obr.8). Měření IMT byla prováděna v telediastole na vzdálené stěně ACC v segmentu o délce nejméně 1 cm, na úrovni 1 cm pod bifurkací karotidy a transferována do pracovní stanice dedikovaného počítače vybaveného programem pro automatickou analýzu obrazu.

Obr. 8 Ukázka hodnocení IMT ACC



### **3.5 Vztah mezi hypertrofií levé komory a tloušťkou komplexu intima-media karotické tepny**

Tato práce v sobě zahrnovala dvě části, klinickou a studii *in vitro*, a byla opět prováděna ve spolupráci s kolegy z Univerzitní nemocnice v Lausanne ve Švýcarsku.

V klinické studii bylo vyšetřeno celkem 68 nemocných s FCH, z toho 30 mužů. U všech jedinců bylo provedeno kompletní echokardiografické vyšetření, měření IMT obou ACC, měření krevního tlaku a laboratorní vyšetření zaměřené na hladiny lipidů a kreatininu. Pro účely stanovení normální progresy IMT v čase byla sonograficky vyšetřena IMT ACC u 324 zdravých kontrolních jedinců, z toho 208 mužů.

Metodika echokardiografického vyšetření, cíleného na hodnocení hmotnosti LK, a ultrasonografického měření IMT karotických tepen, byla stejná jako v dříve prováděných studiích a podrobně popsána v kapitolách jako 3.2.1 a 3.4.2. Hypertrofie LK byla v této studii definována jako hmotnost LK  $\geq 134 \text{ g/m}^2$  pro muže a  $\geq 110 \text{ g/m}^2$  pro ženy (56).

#### **3.5.1 *In vitro* studie proliferační plazmatické aktivity**

Za účelem testování hypotézy, že plazma nemocných s FCH vykazuje proliferační aktivitu, byly odebrány krevní vzorky od 27 normotenzních jedinců s FCH (15 mužů), kteří nebyly léčeni enzymatickou substituční terapií a jejich renální funkce nebyly postiženy, a od 45 žen s nově diagnostikovanou arteriální hypertenzí, dosud neléčených, u kterých byla obdobná IMT ACC jako u vyšetřovaných nemocných s FCH. Plazma od 30 zdravých dobrovolníků (15 mužů) obdobného věku jako zkoumané skupiny byla použita pro kontrolní účely.

Krycí buňky hladké svaloviny ze stěny aorty byly izolovány kolagenázou a kultivovány v Eaglově médiu modifikovaném podle Dulbecca (DMEM), obsahujícím 10% fetální bovinní sérum a antibiotika. Neonatální kardiomyocyty byly izolovány pomocí kolagenázy a pankreatinu ze srdečních komor jedno- až dvoudenních C575L/6 myši a byly kultivovány na

želatinou potažených miskách v roztoku obsahujícím v poměru 3:1 DMEM a medium 199, doplněném o 10% koňské sérum a 5% FBS.

Po 24 hodinové inkubaci byly obě skupiny buněk třikrát promyty fyziologickým roztokem obohaceným fosfátem a inkubovány po dobu 16 až 18 hodin s 100  $\mu$ l DMEM obsahujícím 12,5% plazmu od nemocných s FCH, hypertenzních žen nebo od kontrolních jedinců. Buněčná proliferace byla kvantifikována dvěma různými metodami.

Cell Titer 96 Aqueous assay (Metoda 1) je založena na měření buněčné konverze kolorimetrického reagentu soli 3,4-(5-dimethylthiazol-2yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolia na formazan dehydrogenázovými enzymy, které se nacházejí jen v metabolicky aktivních, proliferujících buňkách. Absorbance byla imunoesejí měřena při 490 nm a takto stanoven proliferací index.

Metoda 2 vychází z neradioaktivního techniky měření syntézy DNA (tj. metabolické aktivity), jejíž podstatou je inkorporace pyrimidinového analogu BrdUrd namísto thymidinu do buněčné syntézy DNA. Po začlenění do DNA je BrdUrd detekován imunoesejí. BrdUrd byl v koncentraci 10 mmol/l přidán k výše popsaným kulturám buněk jedinců s FCH, hypertenzních žen a kontrolních jedinců. Po 12 hodinách, kdy došlo k fixaci buněk, byla do médií přidána na dobu 2 hodin peroxidázou (POD) značená protilátka proti BrdUrd (1/100). Po opětovném trojnásobném vymytí fyziologickým roztokem obohaceným fosfátem byl přidán POD substrát 3,3',5,5'- tetramethylbenzidin a kultury inkubovány 30 minut při pokojové teplotě. Reakce byla zastavena kyselým roztokem a absorbance provedena na 490 nm.

### 3.6 Hodnocení struktury a funkce pravé komory

V práci zabývající se hodnocením strukturálních a funkčních změn PK byla analyzována echokardiografická data 58 nemocných (průměrný věk  $40 \pm 16$  let, 24 mužů), kteří nebyli léčeni specifickou enzymatickou terapií, neměli jiný než sinusový rytmus (včetně předchozího zavedení trvalého kardiostimulátoru), netrpěli významnou levostrannou chlopenní vadou či vrozenou srdeční vadou a u nichž kvalita ultrazvukového zobrazení byla dostatečná pro spolehlivé hodnocení struktury a funkce PK.

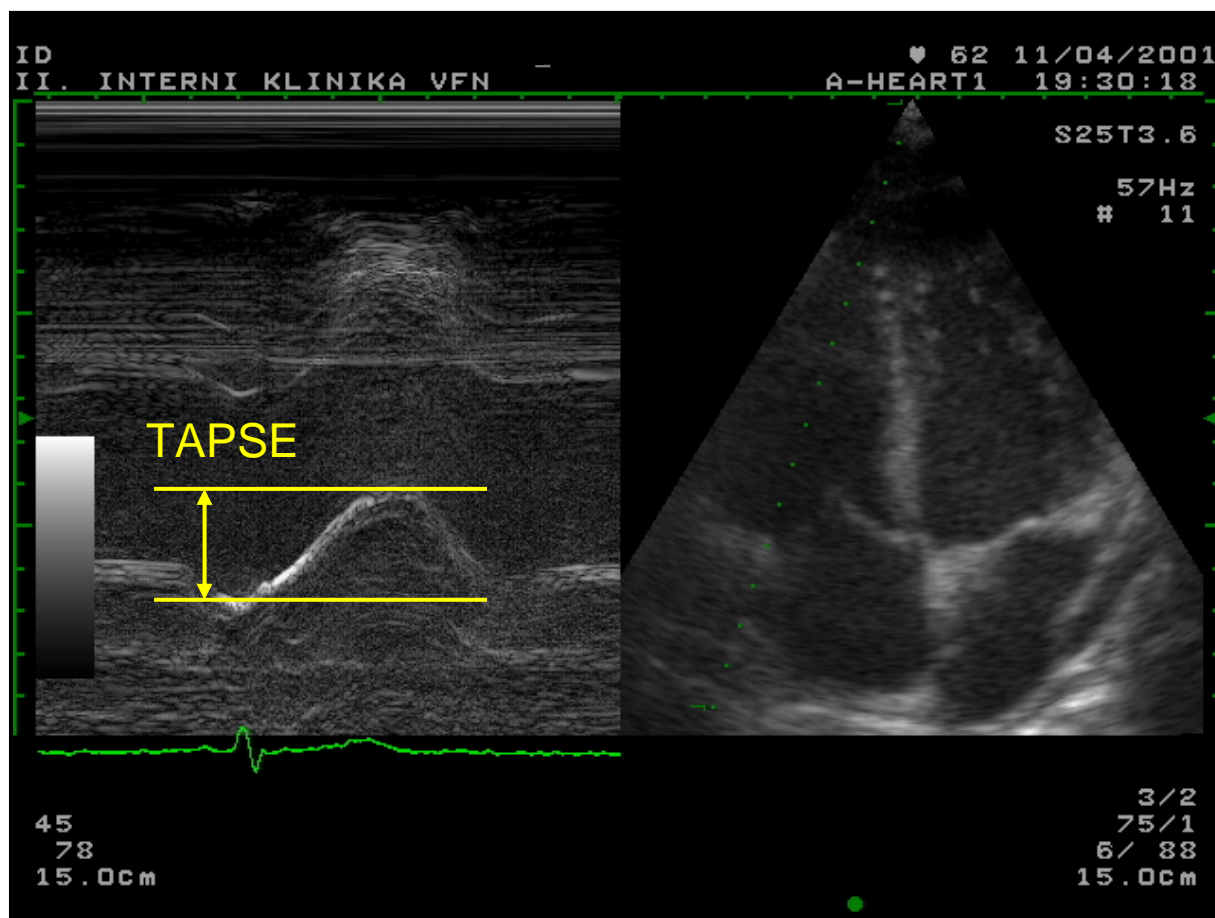
Měření rozměrů levé síně, rozměrů a objemů LK a stanovení hmotnosti LK bylo prováděno podle stejné metodiky jako v kapitolách 3.2.1 a 3.3.

Hodnocení diastolické funkce LK pulzně dopplerovským vyšetřením rychlostí transmitrálního průtoku a toku v plicních žilách a tkáňovým pulzně dopplerovským vyšetřením pohybu mitrálního anulu bylo prováděno podle stejné metodiky jako v kapitolách 3.3. a 3.3.1.

Velikost PK byla hodnocena z jejího konečného diastolického rozměru (PKd) měřeného jednorozměrným způsobem v parasternální projekci na dlouhou osu (56). Dilatace PK byla přítomna, pokud  $PKd > 31$  mm. Systolická funkce PK byla hodnocena na základě jednorozměrného záznamu amplitudy systolického pohybu trikuspidálního anulu (TAPSE), získaného pod vedením dvourozměrného zobrazení v apikální 4-dutinové projekci (76) (obr.9). Hodnoty TAPSE  $< 19$  mm byly považovány za systolickou dysfunkci PK.



**Obr. 9** Jednorozměrný záznam pohybu trikuspidálního anulu získaný z apikální 4-dutinové projekce (TAPSE- amplituda systolického pohybu trikuspidálního anulu)



Velikost pravé síně byla měřena transverzálně ve střední fázi diastoly komor v apikální 4-dutinové projekci. Dilatace pravé síně byla definována jako rozměr síně  $> 37$  mm (77).

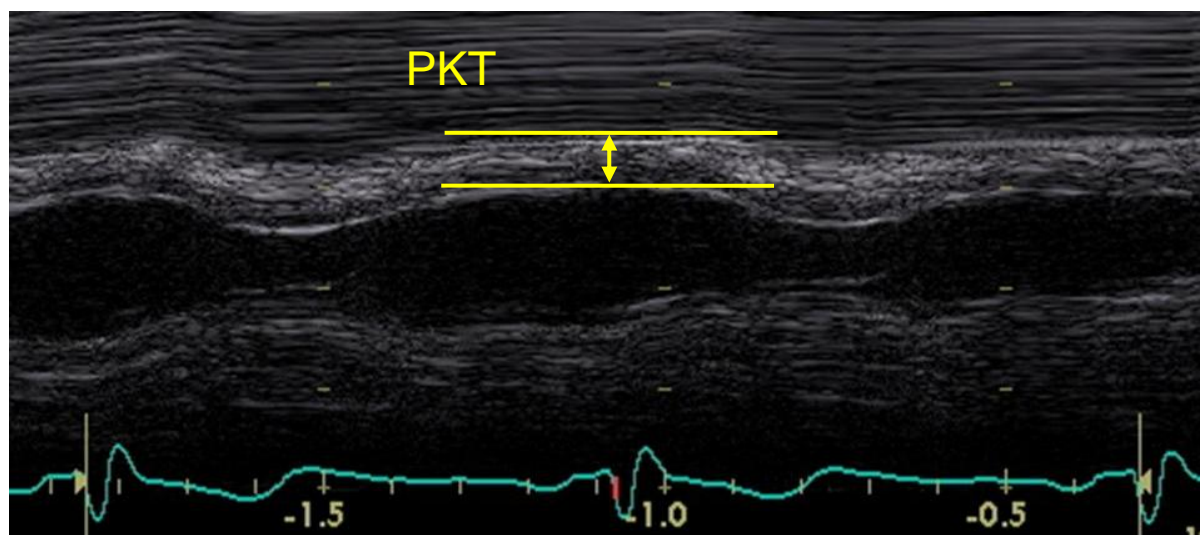
Pulzně dopplerovský záznam vrcholových rychlostí časného (Et) a pozdního (At) transtrikuspidálního proudění, provedený v apikální 4-dutinové projekci v období klidného konce exspira, byl základem pro posouzení diastolické funkce PK (70,78). Normální diastolická funkce PK byla přítomna, pokud poměr Et/At činil  $> 1$ , decelerační čas vlny Et (DT-Et) byl 150-200 ms a velikost pravé síně byla normální. Mírná porucha plnění PK charakteru poruchy relaxace byla definována jako poměr E/A  $< 1$  a prodloužení DT-Et  $> 200$  ms, bez ohledu na velikost pravé síně. Pseudonormální typ plnění PK, indikující středně těžkou diastolickou dysfunkci, byl přítomen, pokud poměr E/A byl 1-2 a Dt-Et 150-200 ms,

restriktivní plnění PK, ukazující na její těžkou diastolickou dysfunkci, pak bylo definováno jako poměr E/A > 2 a zkrácení DT-Et pod 150 ms (79). Oba pokročilé typy poruchy plnění PK vyžadovaly též přítomnost dilatace pravé síně.

Tloušťka stěny PK (PKT) byla posuzována jednorozměrným způsobem získaným ze subkostální projekce na dlouhou osu (80) (obr.10). Hypertrofie PK byla přítomna, pokud PKT > 5 mm (81).

#### **Obr. 10 Jednorozměrný záznam stěny PK získaný v subkostální projekci**

**(PKT- tloušťka stěny PK)**



Vrcholový gradient trysky trikuspidální regurgitace byl měřen pomocí kontinuálně dopplerovského způsobu v parasternálních i apikálních projekcích, zaznamenána byla vždy maximální získaná hodnota rychlosti regurgitačního proudění. Systolický tlak v plicnici byl následně spočten jako součet vrcholového gradientu trysky trikuspidální regurgitace a odhadované hodnoty tlaku v pravé síni (82). Odhad tlaku v pravé síni byl prováděn na základě hodnocení rozměru dolní duté žíly a především jeho respirační variability v subkostální projekci (83). Plicní hypertenze byla definována jako systolický tlak v plicnici vyšší nebo rovný 40 mmHg (84).

### 3.7 Statistická analýza

Statistické zpracování bylo ve všech studiích prováděno za užití statistického programu JMP 3.2.2 (SAS Institute Inc.). Hodnoty jsou uváděny jako průměr  $\pm$  standardní odchylka nebo jako procentuální zastoupení. Statistické hodnocení bylo u kontinuálních proměnných prováděno nepárovým  $t$ -testem, u dichotomických  $\chi^2$  testem nebo Fischerovým testem. K posouzení korelací mezi proměnnými bylo používáno lineární regresní analýzy se stanovením Pearsonova korelačního koeficientu. Pro hodnocení diagnostické přesnosti zkoumaných echokardiografických metod byla použita ROC analýza se stanovením ploch pod křivkou (AUC) a určením limitních hodnot měřených veličin s optimálním poměrem senzitivity a specificity. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

## 4 Výsledky

### 4.1 Struktura a funkce levé komory

Klinické charakteristiky studijní populace jsou shrnuty v Tab. 2. Dle očekávání byla u mužů vyšší průměrná výška, váha a povrch těla. U mužů byly zaznamenány vyšší hodnoty krevního tlaku, v případě diastolického statisticky významné, naopak 24% žen bylo kuřáček, z mužů nekouřil žádný. Prevalence ostatních hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů byla srovnatelná.

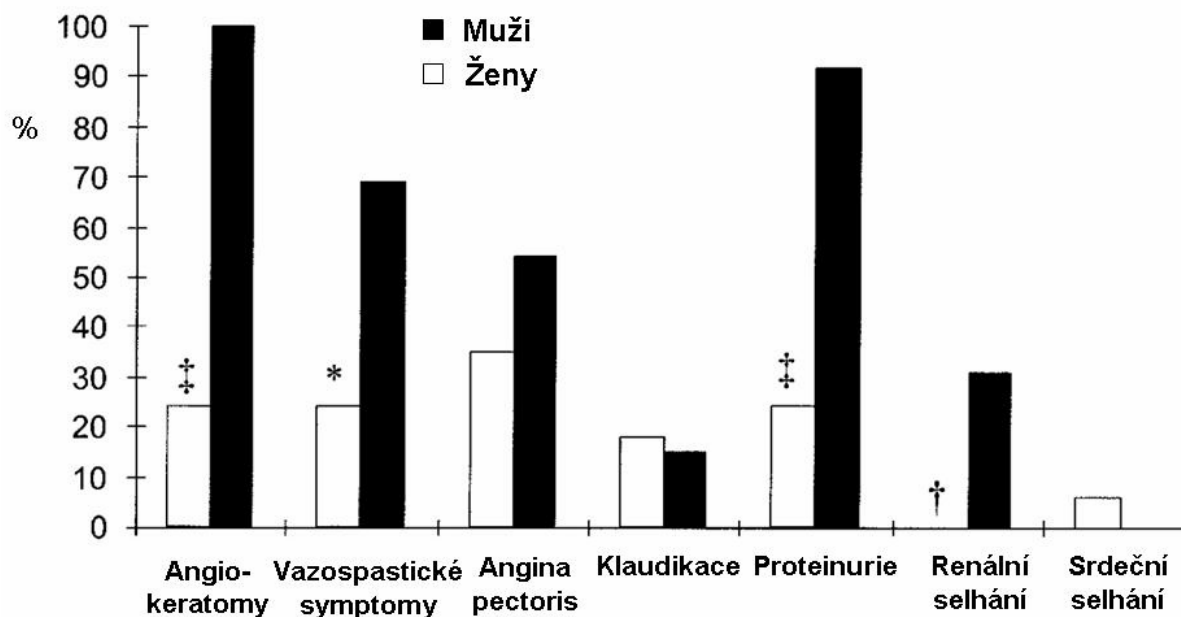
**Tab. 2** Klinické charakteristiky populace studie zaměřené na strukturu a funkci LK

	<b>Ženy (n=17)</b>	<b>Muži (n=13)</b>
Věk (roky)	35 ± 19	39 ± 10
Výška (cm)	163 ± 5	176 ± 7 ‡
Váha (kg)	61 ± 13	71 ± 11 *
Povrch těla (m <sup>2</sup> )	1,65 ± 0,16	1,87 ± 0,17 †
Systolický tlak krve (mmHg)	122 ± 16	133 ± 16
Diastolický tlak krve (mmHg)	79 ± 6	85 ± 9 *
Arteriální hypertenze (%)	3 (18%)	5 (38%)
Hypercholesterolemie (%)	7 (41%)	4 (31%)
Kouření (%)	4 (24%)	0 (0%) *
Diabetes mellitus (%)	1 (6%)	0 (0%)

\* p < 0,05, † p < 0,01, ‡ p < 0,001.

Graf 1 demonstruje prevalenci klinických známek a symptomů podle pohlaví. Symptomy se častěji vyskytovaly u mužů, s výjimkou námahové anginy pectoris a klaudikačních obtíží. Celkové skóre tíže onemocnění činilo u žen  $1,3 \pm 1,8$  a u mužů  $3,6 \pm 1,2$  ( $p < 0,001$ ).

**Graf 1** Prevalence klinických známek a symptomů podle pohlaví vyšetřených jedinců



\*  $p < 0,05$ , †  $p < 0,01$ , ‡  $p < 0,001$ .

Hladiny  $\alpha$ -galaktozidázy A byly u mužů ( $2,0 \pm 0,8$  nmol//mg/hod) daleko nižší než u žen ( $31,4 \pm 3,2$  nmol/mg/hod;  $p < 0,001$ ). Rozmezí normálních hodnot enzymatické aktivity v naší laboratoři činí 30 až 77 nmol/mg/hod. V námi studované populaci bylo rozmezí aktivity enzymu u mužů 0,7-3,6 nmol/mg/hod a 7,9-72,0 nmol/mg/hod u žen. Pouze 4 ženy vykazovaly aktivitu  $\alpha$ -galaktozidázy A v rozmezí normálních hodnot. U těchto žen však byly přítomny klinické známky FCH a významně zvýšeno množství  $Gb_3$  v moči.

Výsledky echokardiografických měření jsou shrnuty v Tab. 3. Hypertrofie LK, zahrnující i asymetrickou septální hypertrofii, byla zjištěna u 11 jedinců (37%). Incidence hypertrofie LK

byla významně vyšší u mužů. U žádného z jedinců mladších 30ti let, kterých bylo celkem 12, nebyla zjištěna hypertrofie ani remodelace LK.

**Tab.3 Výsledky echokardiografických měření studie zaměřené na strukturu a funkci LK**

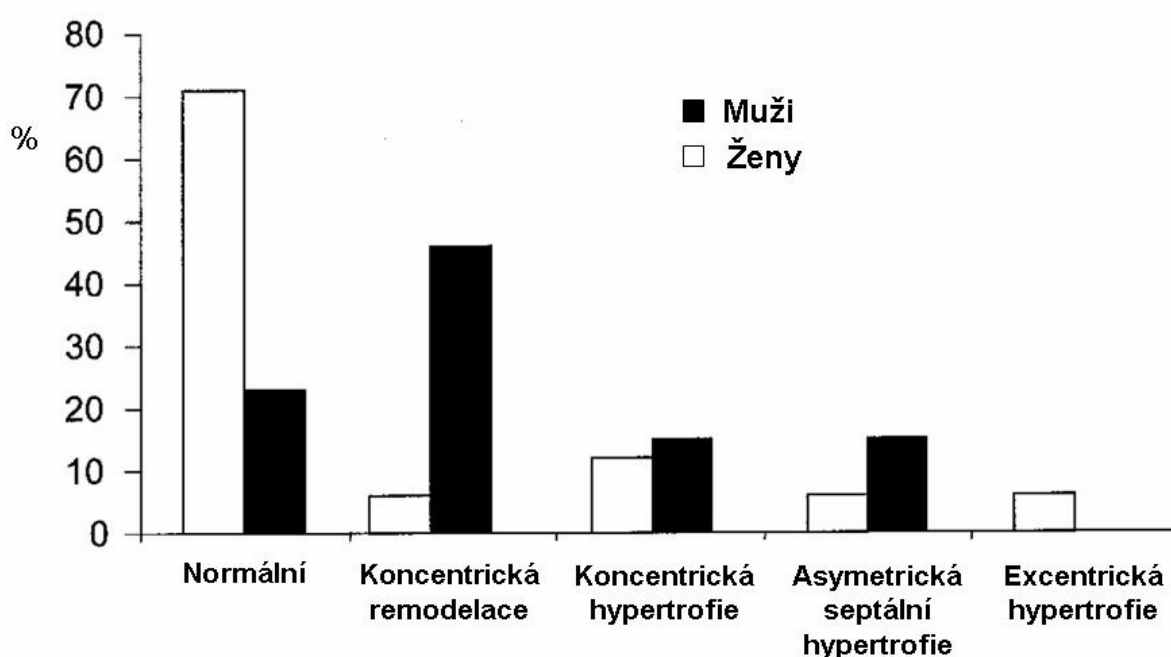
	<b>Ženy (n=17)</b>	<b>Muži (n=13)</b>
IVS (mm)	9,1 ± 3,9	14,4 ± 5,1 *
LKd (mm)	46,1 ± 4,7	51,9 ± 5,8 *
zsLK (mm)	7,9 ± 1,6	12,9 ± 2,3 †
RTS	0,37 ± 0,12	0,53 ± 0,13 †
LKMI (g/m <sup>2,7</sup> )	35,3 ± 15,6	65,8 ± 22,6 †
Jedinci s hypertrofií LK (%)	3 (18%)	8 (61%)
FZ LK	0,44 ± 0,10	0,41 ± 0,06
EF LK (%)	65 ± 10	66 ± 8
E (m/s)	0,80 ± 0,17	0,76 ± 0,20
A (m/s)	0,37 ± 0,12	0,60 ± 0,12
E/A	1,44 ± 0,56	1,28 ± 0,30
DT-E (ms)	175 ± 52	191 ± 59

\* p < 0,05, † p < 0,01.

Prevalence jednotlivých geometrických typů LK a jejich frekvence podle pohlaví je ukázána na Grafu 2. Koncentrická hypertrofie LK byla přítomna u 7 pacientů a koncentrická remodelace u 4 jedinců. Koncentrická geometrie LK byla tedy celkově zjištěna u 11 pacientů

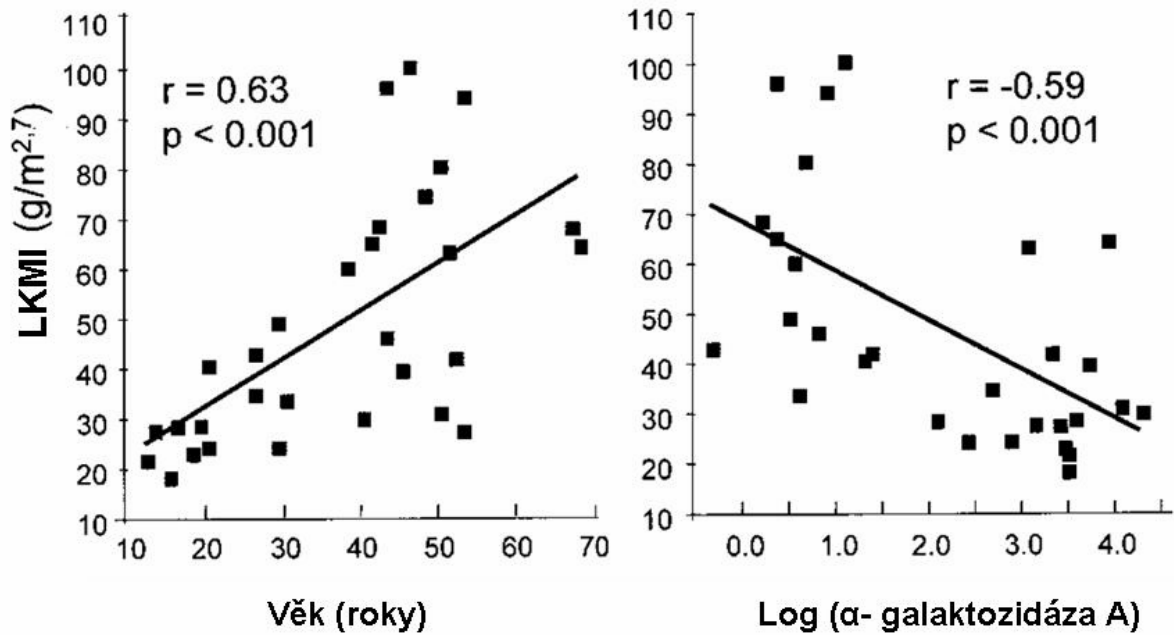
(37%). Asymetrická septální hypertrofie byla popsána u 3 jedinců, z toho 2 mužů, kteří byli bratři. U obou těchto mužů byla asymetrická septální hypertrofie spojena s přítomností středně významné dynamické obstrukce LK: u jednoho z nich mid-ventrikulárně, u druhého ve výtokovém traktu komory v důsledku dopředného systolického pohybu mitrálních cípů. Excentrická hypertrofie LK byla přítomna pouze u jedné ženy, bez dilatace LK.

**Graf 2** Prevalence geometrických typů LK a jejich frekvence podle pohlaví



Byla zjištěna významná pozitivní korelace mezi LKMI a věkem ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ) a hodnotami krevního tlaku ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), negativní pak s logaritmickou transformací aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Korelace s věkem a aktivitou  $\alpha$ -galaktozidázy A jsou ukázány na Grafu 3.

**Graf 3 Korelace LKMI s věkem a aktivitou  $\alpha$ -galaktozidázy A**



V multivariační analýze byla zjištěna významná asociace ( $r^2 = 0,70$ ,  $p < 0,001$ ) mezi LKMI a věkem (F ratio = 18,1,  $p < 0,001$ ), aktivitou  $\alpha$ -galaktozidázy A (F ratio = 23,2,  $p < 0,001$ ) a pohlavím (F ratio = 25,9,  $p < 0,001$ ). Hodnoty krevního tlaku nebyly v multivariační analýze asociovány s LKMI na statistické hladině významnosti.

Parametry systolické funkce LK, FZ LK a EF LK, byly u většiny vyšetřovaných jedinců v normálním rozmezí. Snížené hodnoty FZ LK ( $< 0,25$ ) a EF LK ( $< 50\%$ ) byly přítomny jen u 2 žen s hypertrofií LK. Jak je patrné z Tab. 4, nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách EF LK u jedinců s a bez hypertrofie LK, významný rozdíl byl zaznamenán u hodnot FZ LK.



**Tab. 4** Hodnoty parametrů systolické a diastolické funkce LK dle přítomnosti či absence hypertrofie LK

	<b>Hypertrofie LK + (n=19)</b>	<b>Hypertrofie LK - (n=11)</b>
FZ LK	0,45 ± 0,06	0,39 ± 0,10 *
EF LK (%)	67 ± 9	62 ± 9
E (m/s)	0,84 ± 0,15	0,69 ± 0,12
A (m/s)	0,57 ± 0,11	0,61 ± 0,11
E/A	1,53 ± 0,39	1,14 ± 0,30 *
E/A korigovaný věkem	1,40 ± 0,42	1,35 ± 0,58
DT-E (ms)	155 ± 30	214 ± 62 †
DT-E korigovaný věkem (ms)	161 ± 70	207 ± 80

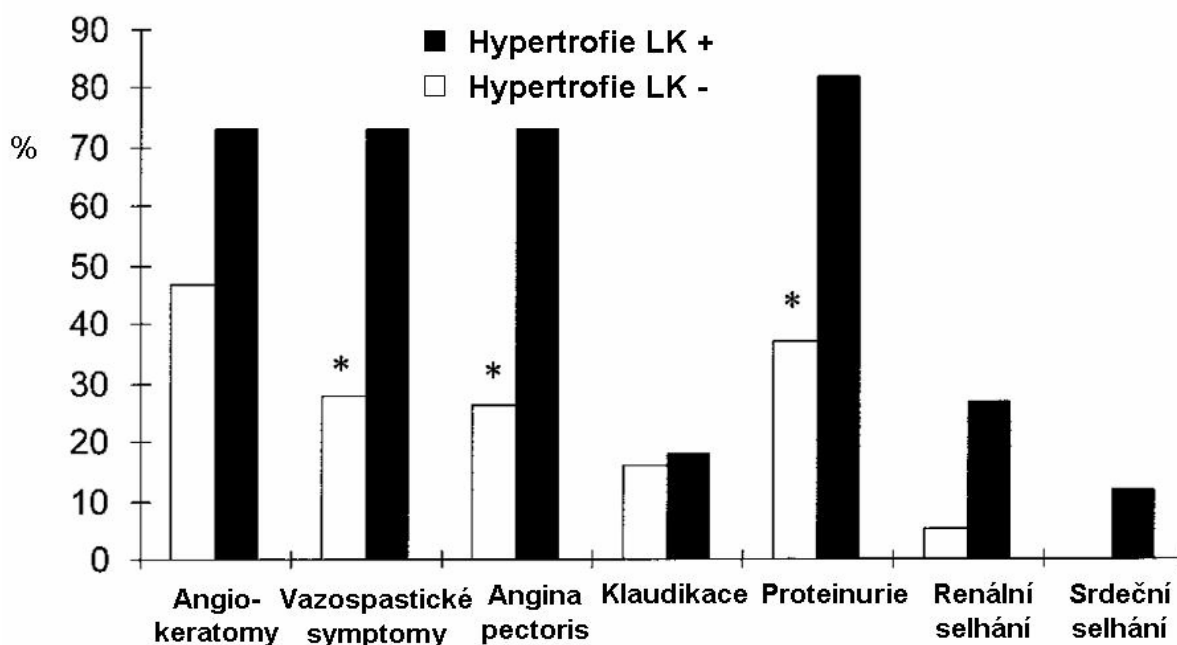
\*  $p < 0,05$ , †  $p < 0,01$ .

Tabulka 4 také shrnuje měřené parametry diastolického plnění LK. Restriktivní typ plnění LK nebyl zaznamenán ani u jednoho z vyšetřovaných jedinců. Poměry E/A a DT-E korelovaly významně s věkem nemocných ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,001$ , a  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Významná, inverzní korelace byla zjištěna také mezi poměrem E/A a LKMI ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,01$ ). Tento vztah však kompletně vymizel po adjustaci na věk (částečné  $r = -0,08$ ,  $p$  nesignifikantní). U nemocných s hypertrofií LK byl poměr E/A nižší a DT-E delší v porovnání s jedinci bez hypertrofie LK. Tyto rozdíly se ale opět staly nevýznamnými po korekci na věk vyšetřovaných jedinců.

Vztah mezi hypertrofií LK a přítomností klinických symptomů a známek onemocnění je demonstrován na Grafu 4. Vazospastické projevy, námahová angina pectoris a proteinurie byly významně častěji přítomny u jedinců s hypertrofií LK. Městnavé srdeční selhání bylo

přítomno jen u jednoho nemocného s excentrickou hypertrofií LK. Celkové skóre tíže onemocnění bylo signifikantně vyšší u nemocných s hypertrofií LK v porovnání s jedinci s normální hmotností LK ( $3,5 \pm 1,6$  vs.  $1,6 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ ). Byla zjištěna významná korelace mezi skórem tíže onemocnění a LKMI ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ), která zůstala signifikantní i po korekci na věk vyšetřovaných jedinců (částečné  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

**Graf 4 Vztah mezi hypertrofií LK a přítomností klinických symptomů a známek onemocnění**



Voltážový EKG index Sokolow-Lyon významně koreloval s LKMI ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Přítomnost echokardiograficky definované hypertrofie nebo remodelace LK byla spojena s vyšším výskytem abnormalit úseku ST a vln T (93% vs. 27% u jedinců s normální morfologií LK,  $p < 0,001$ ). U 8 jedinců byly zaznamenány různé stupně převodních poruch (2 případy kompletní atrioventrikulární blokády s trvalou kardiostimulací, 2 případy kompletní a 3 případy inkompletní blokády pravého raménka Tawarova a 1 případ levé přední hemiblokády). Tyto abnormality byly přítomny především u nemocných s hypertrofií LK (6 jedinců,  $p < 0,01$ ).

## 4.2 Změny chlopenního aparátu levé komory

Strukturální změny mitrální chlopně, charakterizované především mírným zesílením cípů a jejich redundancí, byly popsány u 17 jedinců (57%). Změny mitrálních cípů byly přítomny pouze u nemocných starších 18ti let. Jedinci s abnormalitami mitrální chlopně byli významně starší ( $42 \pm 15$  let) než ti, u nichž byla přítomna normální valvulární morfologie ( $29 \pm 15$ ,  $p < 0,05$ ). Zřetelný prolaps mitrální chlopně byl popsán jen u jednoho pacienta. U 7 nemocných (23%) bylo přítomno ztlustění a hyperechogenita papilárních svalů. Mitrální regurgitace se vyskytovala u 17 jedinců (57%), z toho u 5 s normální morfologií mitrální chlopně. Prakticky u všech jedinců se jednalo o stopovou nebo málo významnou regurgitační vadu, nepřesahující stupeň 2 v čtyřstupňové klasifikační škále. Středně významný stupeň mitrální regurgitace 2-3 byl přítomen pouze u jednoho muže. Skóre tíže onemocnění bylo u nemocných s abnormalitami mitrální chlopně hraničně vyšší v porovnání s jedinci bez postižení mitrálního aparátu ( $2,9 \pm 1,8$  vs.  $1,5 \pm 1,9$ ,  $p = 0,05$ ).

Mírné strukturální změny aortální chlopně byly popsány u 14 jedinců. Tito nemocní byli významně starší ( $> 41$  let) v porovnání s jedinci vykazujícími normální morfologii aortální chlopně ( $50 \pm 8$  vs.  $25 \pm 11$  let,  $p < 0,001$ ). U 5 nemocných byly strukturální změny aortální chlopně doprovázeny mírnou až středně významnou regurgitační vadou (17%), nepřesahující stupeň 2 v čtyřstupňové klasifikační škále. U nemocných se strukturálními změnami aortální chlopně bylo celkové skóre tíže onemocnění významně vyšší než u jedinců s normální valvulární morfologií ( $3,6 \pm 1,5$  vs.  $1,1 \pm 1,4$ ,  $p < 0,001$ ). Mužští hemizygoti vykazovali větší rozměr aortálního kořene korigovaný na povrch těla v porovnání s ženami ( $19,8 \pm 2,8$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $16,6 \pm 2,3$  mm/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). U 6 nemocných, z toho 5 mužů, byla zaznamenána zřetelná dilatace kořene aorty  $> 40$  mm. U všech těchto jedinců byla také přítomna hypertrofie LK.

### 4.3 Nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce levé komory

Klinické charakteristiky obou studijních skupin jsou shrnuty v Tab. 5. Jedinci s diastolickou dysfunkcí LK byli významně starší a jejich tělesný povrch byl větší v porovnání s jedinci s normální diastolickou funkcí LK. Nebyl zjištěn významný rozdíl v hodnotách tepové frekvence a krevního tlaku.

**Tab. 5 Klinické charakteristiky studijních skupin z práce zaměřené na srovnání diagnostické přesnosti nových echokardiografických metod hodnocení diastolické funkce LK**

	<b>Skupina N</b> <b>(n=36)</b>	<b>Skupina A</b> <b>(n=45)</b>
Věk (roky)	33 ± 11	46 ± 10 ‡
Muži (%)	50	70
Povrch těla (m <sup>2</sup> )	1,70 ± 0,13	1,86 ± 0,16 ‡
Tepová frekvence (· <sup>-1</sup> )	64 ± 9	65 ± 9
Systolický krevní tlak (mm/Hg)	121 ± 14	120 ± 19
Diastolický krevní tlak (mm/Hg)	75 ± 9	76 ± 12

‡ p < 0,001.

Parametry LK a levé síně získané a odvozené z měření pomocí jednorozměrné a dvourozměrné echokardiografie ukazuje Tab. 6. U nemocných s diastolickou dysfunkcí LK byl zjištěn významně větší rozměr levé síně (p < 0,001). Také LKd a LKEDV (p < 0,05), IVS, zsLK, RTS a LKMI (p < 0,001) byly signifikantně větší u skupiny A. V rámci studijní skupiny A byly přítomny významné rozdíly mezi jedinci s poruchou relaxace indikující

mírnou diastolickou dysfunkcí a nemocnými s pseudonormalizovaným či restriktivním typem plnění, neboli pokročilými formami diastolické dysfunkce LK, stran LKMI ( $234 \pm 8 \text{ g/m}^2$  vs.  $174 \pm 53 \text{ g/m}^2$ ;  $p < 0,01$ ) a RTS ( $0,70 \pm 0,23$  vs.  $0,53 \pm 0,09$ ;  $p < 0.01$ ).

**Tab. 6 Základní parametry levé síně a LK obou studijních skupin**

	<b>Skupina N (n =36)</b>	<b>Skupina A (n =45)</b>
Levá síň (mm)	$35 \pm 5$	$45 \pm 5^{\ddagger}$
LKd (mm)	$49 \pm 5$	$52 \pm 5^*$
LKs (mm)	$31 \pm 5$	$31 \pm 5$
RTS	$0,39 \pm 0,06$	$0,60 \pm 0,18^{\ddagger}$
LKMI ( $\text{g/m}^2$ )	$101 \pm 24$	$195 \pm 70^{\ddagger}$
LKEDV (ml)	$100 \pm 22$	$116 \pm 32^*$
LKESV (ml)	$36 \pm 14$	$40 \pm 17$
LK EF (%)	$65 \pm 9$	$67 \pm 7$

\*  $p < 0,05$ ,  $^{\dagger} p < 0,01$ ,  $^{\ddagger} p < 0,001$ .

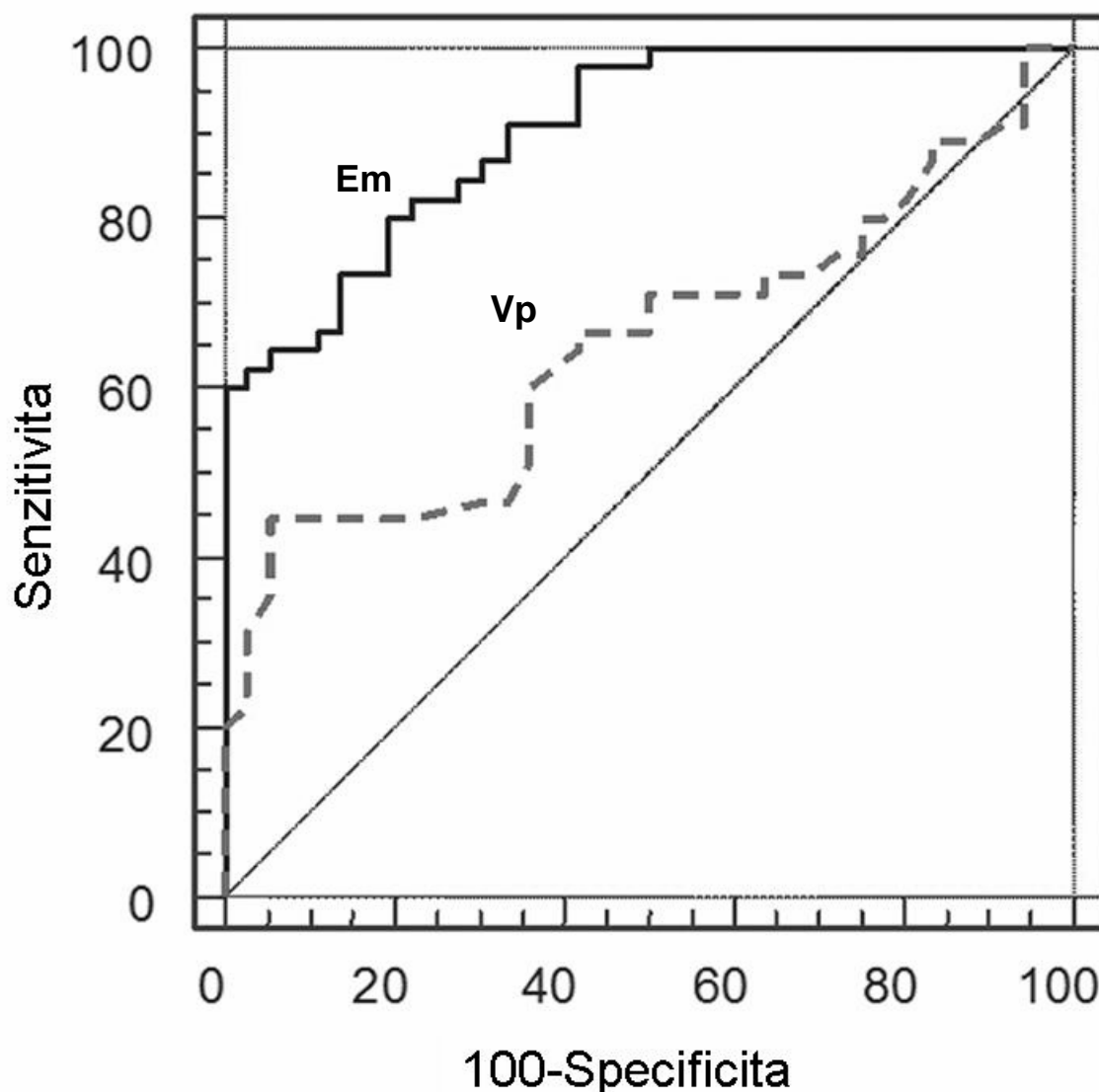
V Tab. 7 jsou podle jednotlivých studijních skupin a subtypů diastolické dysfunkce LK shrnuty měřené standardní parametry transmitrálního průtoku a toku v plicní žíle, společně s hodnotami zkoumaných parametrů  $E_m$  a  $V_p$ . Z Tab. 7 vyplývá, že vyšetřovaní jedinci splňovali všechna kritéria zařazení do jednotlivých subtypů diastolické funkce, resp. dysfunkce LK, tak, jak jsou uváděna v doporučení Canadian Consensus on Diastolic Dysfunction, detailně rozebraném v metodické části.

**Tab. 7 Parametry transmitrálního průtoku a toku v plicní žíle obou studijních skupin dle subtypu diastolické funkce**

	<b>Skupina N</b>	<b>Skupina A</b>		
	<b>(n=36)</b>	<b>(n=45)</b>		
	<b>Normální typ plnění</b>	<b>Porucha relaxace</b>	<b>Pseudonormalizovaný typ</b>	<b>Restriktivní typ plnění</b>
	<b>(n=36)</b>	<b>(n=16)</b>	<b>(n=27)</b>	<b>(n=2)</b>
E (m/s)	0,83 ± 0,17	0,52 ± 0,09	0,82 ± 0,14	1,0 ± 0,32
A (m/s)	0,54 ± 0,13	0,68 ± 0,13	0,56 ± 0,12	0,40 ± 0,01
E/A	1,58 ± 0,32	0,79 ± 0,17	1,49 ± 0,27	2,5 ± 0,71
DT-E (ms)	85 ± 25	234 ± 48	191 ± 33	150 ± 4
Ardur-Adur(ms)	26 ± 25	9 ± 28	-28 ± 11	-29 ± 0
Em (m/s)	0,16 ± 0,04	0,09 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,01
Vp (m/s)	0,69 ± 0,15	0,48 ± 0,15	0,69 ± 0,19	0,63 ± 0,05

Průměrné hodnoty Em činily  $0,16 \pm 0,04$  m/s ve skupině N a  $0,10 \pm 0,03$  m/s ve skupině A ( $p < 0,001$ ). Průměrné hodnoty Vp byly  $0,70 \pm 0,15$  m/s ve skupině N a  $0,60 \pm 0,19$  ve skupině A ( $p < 0,05$ ). Pro porovnání relativní přesnosti Em a Vp v odlišení normální a abnormální diastolické funkce LK byla provedena ROC analýza, jejíž výsledky ukazuje Graf 5. Plocha pod křivkou pro Em činila 0,90 (95% konfidenční interval 0,82-0,96) a pro Vp 0,67 (95% konfidenční interval 0,55-0,77). Rozdíl mezi oběma plochami pod křivkou byl vysoce statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

**Graf 5** ROC analýza relativní přesnosti Em a Vp v odlišení normální a abnormální diastolické funkce LK



Z ROC analýzy vzešlé limitní hodnoty s optimálním poměrem senzitivity a specificity pro odlišení diastolické dysfunkce LK činily pro Em 0,13 m/s (80% senzitivita, 81% specificita) a pro Vp 0,53 m/s (44% senzitivita, 90% specificita). Při použití takto stanovených limitních hodnot Em a Vp byla na základě tkáňové pulzně dopplerovské analýzy diagnóza normální diastolické funkce LK falešně negativní v 9 případech, u barevného mapování vtoku LK pak v celých 25 případech. Z těchto 25 případů vykazovalo 72% jedinců pseudonormalizovaný typ plnění, 20% poruchu relaxace a 8% restriktivní typ plnění LK. V porovnání s jedinci, u

kterých byla na základě hodnocení Vp správně stanovena normální diastolické funkce LK, byla falešná negativita Vp asociována s vyšší prevalencí hypertrofie LK (92% vs. 29%), vyšším LKMI ( $178 \pm 59 \text{ g/m}^2$  vs.  $101 \pm 25 \text{ g/m}^2$ ), vyšší RTS ( $0,54 \pm 0,12$  vs.  $0,40 \pm 0,06$ ), větším rozměrem levé síně ( $45 \pm 5 \text{ mm}$  vs.  $35 \pm 5 \text{ mm}$ ) a vyšším věkem ( $43 \pm 8$  let vs.  $34 \pm 11$  let) (vše  $p < 0,001$ ).



#### 4.4 Postižení karotického řečiště

Demografické a klinické charakteristiky studijní a kontrolní skupiny jsou uvedeny v Tab. 8. Mezi muži a ženami s FCH byly přítomny významné rozdíly ve věku, systolickém krevním tlaku, hladině celkového cholesterolu a kreatininu. Dvanáct mužů (50%) a 9 žen (31% s FCH) bylo léčeno antihypertenzní medikací. Diabetem mellitem 2. typu trpěly 2 ženy s FCH (6,8%). Osmnáct nemocných (5 mužů) užívalo statiny. Jeden muž s FCH byl na pravidelné dialyzační léčbě a 4 muži v minulosti podstoupili transplantaci ledvin. Dvanáct nemocných (7 mužů) bylo léčeno enzymatickou substituční terapií, z toho 11 agalsidázou alfa, která byla zahájena po vyšetření vaskulárního systému. U 9 mužů (37,5%) a 4 žen (13,7%) s FCH nebyl přítomen žádný tradiční kardiovaskulární rizikový faktor.

Kontrolní skupina se mírně lišila od populace jedinců s FCH nižšími hodnotami systolického krevního tlaku a triglyceridů a vyšší frekvencí bývalých i aktivních kuřáků.

**Tab. 8 Demografické a klinické charakteristiky studijní a kontrolní skupiny práce zabývající se postižením karotického řečiště**

	Nemocní s Fabryho chorobou			Kontrolní jedinci		
	Muži (n=24)	Ženy (n= 29)	Celkem (n=53)	Muži (n=83)	Ženy (n=37)	Celkem (n=120)
Věk (roky)	45,0 ± 1,7	55,0 ± 2,2 **	50,0 ± 1,6	52,0 ± 1,7	49,0 ± 2,7	52,0 ± 1,5
Systolický tlak krve (mmHg)	123,0 ± 2,8	131,0 ± 3,6 **	127 ± 2,5	126 ± 3,0	122,0 ± 3,9	124,0 ± 2,4
Diastolický tlak krve (mmHg)	76,0 ± 1,9	78,0 ± 2,0	77,0 ± 1,6	79,0 ± 2,2	76,0 ± 2,9	78,0 ± 1,5
Arteriální hypertenze (%)	7 (29,1)	9 (31,0)	16 (30,2)	8 (9,6)	4 (10,8)	12 (10) <sup>†</sup>
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,0 ± 0,18	5,9 ± 0,17 **	5,52 ± 0,15	5,3 ± 0,4	5,5 ± 0,5	5,4 ± 0,2
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,48 ± 0,07	1,50 ± 0,06	1,49 ± 0,05	1,5 ± 0,2	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,3
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,95 ± 0,16	3,78 ± 0,17 **	3,38 ± 0,15	3,1 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,2 ± 0,17
Celkový/HDL-cholesterol	3,56 ± 0,22	4,13 ± 0,21	3,86 ± 0,19	3,0 ± 0,4	3,2 ± 0,3	4,13 ± 0,21 <sup>†</sup>
Triglyceridy (mmol/l)	1,25 ± 0,12	1,47 ± 0,10	1,37 ± 0,07	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus (%)	0	2 (6,8)	2 (3,7)	0	0	0

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 ženy vs. muži; <sup>†</sup> p < 0,05 kontrolní jedinci vs. nemocní s FCH.

**Tab. 8 pokrač.**

	Nemocní s Fabryho chorobou			Kontrolní jedinci		
	Muži (n=24)	Ženy (n= 29)	Celkem (n=53)	Muži (n=83)	Ženy (n=37)	Celkem (n=120)
Kreatinin (μmol/l)	126,3 ± 18,6	86,4 ± 3,82 *	103,6 ± 8,1	102,2 ± 9,0	84,9 ± 7,7 *	96,2 ± 2,1
Kouření (%)						
Nikdy	75,0	86,2	81,2	67,4	83,7	72,5
Dříve	12,5	6,8	9,4	19,2	5,5	15,0
Nyní	12,5	6,8	9,4	13,4	10,8	12,5
Medikace (%)						
ACE inhibitory	7 (29,1)	4 (13,7)	11 (20,7)	0	0	0
Betablokátory	5 (20,8)	5 (17,2)	10 (18,8)	0	0	0
Blokátory kalc. kanálu	4 (16,6)	3 (6,8)	6 (11,3)	0	0	0
Diuretika	3 (12,5)	3 (10,3)	6 (11,3)	0	0	0
Statiny	5 (20,8)	13 (44,8)	18 (34)	0	0	0

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 ženy vs. muži; † p < 0,05 kontrolní jedinci vs. nemocní s FCH.

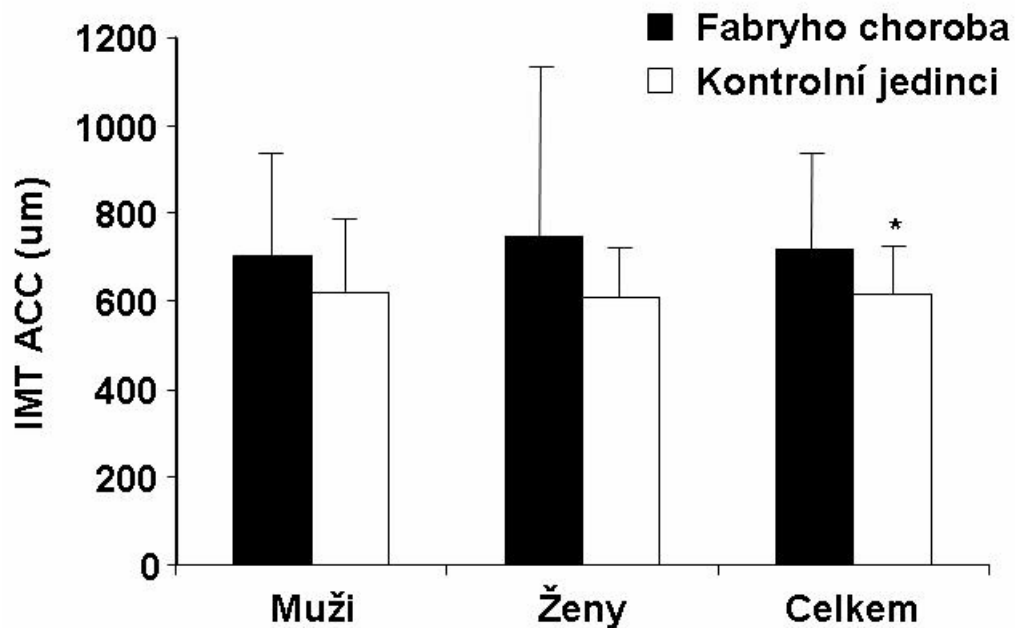
**Tab. 8 pokrač.**

	Nemocní s Fabryho chorobou			Kontrolní jedinci		
	Muži (n=24)	Ženy (n= 29)	Celkem (n=53)	Muži (n=83)	Ženy (n=37)	Celkem (n=120)
Karotické pláty (%)	0	0	0	37,3	29,9	34,2
KV rizikové faktory (%)						
0	9 (37,5)	4 (13,7)	13 (24,5)	63 (75,9)	23 (62,1)	6 (71,6) <sup>†</sup>
1	6 (25,0)	11 (37,9)	17 (32,1)	14 (16,8)	10 (27,1)	24 (20,0)
2	7 (29,1)	9 (31,0)	16 (30,1)	5 (6,0)	4 (10,8)	9 (7,5) <sup>†</sup>
3	2 (8,3)	5 (17,2)	7 (13,2)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9) <sup>†</sup>

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 ženy vs. muži; <sup>†</sup> p < 0,05 kontrolní jedinci vs. nemocní s FCH.

U mužů i žen s FCH bylo zjištěno podobné zesílení IMT ACC ( $706 \pm 211 \mu\text{m}$  [rozsah 401-1200  $\mu\text{m}$ ] pro muže;  $749 \pm 395 \mu\text{m}$  [rozsah 424-2100  $\mu\text{m}$ ] pro ženy) v porovnání kontrolní skupinou ( $614 \pm 113 \mu\text{m}$  [rozsah 514-1560  $\mu\text{m}$ ]) (Graf 6).

**Graf 6 Srovnání IMT ACC jedinců s FCH a kontrolních jedinců**



\*  $p < 0,01$ .

U nemocných s FCH byla zjištěna významná korelace IMT s věkem ( $r^2 = 0,066$ ,  $p = 0,04$ ). Hodnoty systolického krevního tlaku ( $r^2 = 0,002$ ,  $p = 0,67$ ) a kreatininu ( $r^2 = 0,002$ ,  $p = 0,88$ ) nebyly u těchto nemocných asociovány s IMT ACC. Významná a pozitivní korelace mezi systolickým krevním tlakem a IMT byla naopak přítomna u kontrolní skupiny ( $r^2 = 0,008$ ,  $p = 0,001$ ). V této skupině, která vykazovala normální renální funkce, nebyla zjištěna korelace mezi IMT ACC a hodnotami kreatininu ( $r^2 = 0,007$ ,  $p = 0,09$ ).

Aterosklerotické pláty karotických tepen nebyly detekovány u žádného nemocného s FCH. Naopak, u kontrolní skupiny byly pláty popsány u 34% jedinců. Jednalo se o lokalizovaná

nehomogenní ztluštění, s hyperechogenní strukturou. Ve srovnání s tím vykazovali nemocní s FCH homogenní zesílení komplexu IMT ACC.

## **4.5 Vztah mezi hypertrofií levé komory a tloušťkou komplexu intima-media karotické tepny**

Demografické a klinické charakteristiky jedinců s FCH a kontrolní skupiny této studie jsou uvedeny v Tab. 9. Mezi muži a ženami s FCH byly přítomny významné rozdíly v hladinách celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a kreatininu. Osm mužů (27%) a 6 žen (16% s FCH bylo léčeno antihypertenzní medikací. Diabetem mellitem 2. typu trpěly 2 ženy s FCH. Jeden muž s FCH byl v pravidelné dialyzační léčbě a 4 muži v minulosti podstoupili transplantaci ledvin. Třináct nemocných (9 mužů) bylo léčeno enzymatickou substituční terapií, z toho 12 agalsidázou alfa, která byla zahájena po vyšetření vaskulárního systému.

Tabulka 10 ukazuje výsledky echokardiografických měření LK a hodnocení IMT ACC. Hypertrofie LK byla přítomna u 18 mužů (60%) a 15 žen (39%). Rozsah LKMI činil 82-331 g/m<sup>2</sup> u mužů a 48-235 g/m<sup>2</sup> u žen.

U mužů ( $693 \pm 34,2 \mu\text{m}$  [rozsah 401-1200  $\mu\text{m}$ ]) i žen ( $661 \pm 33,1 \mu\text{m}$  [rozsah 424-1260  $\mu\text{m}$ ]) s FCH bylo sonograficky zjištěno významné zesílení IMT ACC, korigované na věk a přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů, v porovnání s kontrolní skupinou ( $609 \pm 104 \mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ). Odhadovaný roční nárůst IMT ACC byl u nemocných s FCH (10,1  $\mu\text{m}/\text{rok}$ ) třikrát vyšší než nárůst IMT ACC u kontrolních jedinců (3,0  $\mu\text{m}/\text{rok}$ ).

**Tab. 9 Demografické a klinické charakteristiky jedinců ze studie zabývající se vztahem mezi hypertrofií LK a IMT ACC**

	Nemocní s Fabryho chorobou			Kontrolní jedinci		
	Muži (n=30)	Ženy (n= 38)	p	Muži (n=208)	Ženy (n=116)	p
Věk (roky)	40,7 ± 10,9	44,7 ± 2,8	NS	50,7 ± 7,2 **	49,6 ± 8,3	NS
Výška (cm)	174 ± 6,7	163,4 ± 5,8	< 0,05	176,2 ± 7,5	163,4 ± 6,2	< 0,05
Váha (kg)	70,4 ± 11,0	64,8 ± 10,2	< 0,05	86,1 ± 12,6 **	80,5 ± 13,2 **	< 0,05
Systolický tlak krve (mmHg)	121,5 ± 2,3	126,3 ± 2,7	NS	127,8 ± 14,6	122,4 ± 14,7	< 0,05
Diastolický tlak krve (mmHg)	76,4 ± 1,5	76,5 ± 1,5	NS	71,7 ± 9,5	76,6 ± 9,2	< 0,05
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,85 ± 0,17	5,63 ± 0,16	0,03	5,51 ± 1,2 *	5,62 ± 1,0	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,54 ± 0,11	1,50 ± 0,05	NS	1,50 ± 1,2	1,69 ± 0,4 *	< 0,05
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,89 ± 0,15	3,51 ± 0,14	0,02	3,35 ± 0,9 *	3,39 ± 1,0	NS
Triglyceridy (mmol/l)	1,28 ± 0,14	1,32 ± 0,08	NS	1,51 ± 2,7 *	1,21 ± 0,06	NS
Kreatinin (μmol/l)	155,1 ± 29,6	83,2 ± 2,8	< 0,0001	102,4 ± 9,0 **	84,9 ± 7,9	< 0,05
Diabetes mellitus	0	2		0	0	
Kouření (%)	20	8		21	19	

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 nemocní s FCH vs. kontrolní jedinci.



**Tab. 10 Výsledky echokardiografických měření LK a hodnocení IMT ACC u jedinců s FCH**

	<b>Muži s FCH (n=30)</b>	<b>Ženy s FCH (n=38)</b>	<b>p</b>
LKMI (g/m <sup>2</sup> )	159,7 ± 11,5	105,3 ± 7,3	0,0004
IVS (mm)	15,1 ± 0,8	11,4 ± 0,7	0,003
IVS > 11 mm (%)	23 (77%)	19 (50%)	NS
IMT ACC (μm)	693,7 ± 34,2	661,1 ± 33,1	NS

V jednorozměrné analýze byla u normotenzních nemocných s FCH zjištěna významná pozitivní korelace mezi IMT ACC a hmotností LK ( $r^2 = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ). Nebyla přítomna korelace mezi IMT ACC a hodnotami systolického krevního tlaku. Dále byla zjištěna signifikantní korelace mezi IMT ACC a věkem ( $p < 0,001$ ). U skupiny neléčených žen s nově diagnostikovanou arteriální hypertenzí, vyšetřovaných v rámci *in vitro* studie (viz dále) byla přítomna pozitivní významná asociace mezi IMT ACC a věkem a systolickým krevním tlakem, ale nikoli s hmotností LK.

V multivariační analýze měl pouze věk významný vliv na hmotnost LK u mužů ( $p=0,019$ ) a žen ( $p=0,036$ ) s FCH. V této analýze byl také jen věk významně asociován s IMT ACC jedinců s FCH obojího pohlaví ( $p < 0,001$ ). Věk pozitivně koreloval s IMT ACC i u žen s nově diagnostikovanou arteriální hypertenzí.

#### 4.5.1 *In vitro* studie proliferační plazmatické aktivity

Klinické charakteristiky neléčených žen s nově zjištěnou arteriální hypertenzí, které tvořily kontrolní skupinu této substudie, jsou uvedeny v Tab. 11.

**Tab. 11** Klinické charakteristiky neléčených žen s nově zjištěnou arteriální hypertenzí

	<b>Hypertenzní ženy (n=45)</b>
Věk (roky)	62,1 ± 6,1
Body mass index	26,4 ± 4,7
Systolický tlak krve (mmHg)	160,4 ± 12,9
Diastolický tlak krve (mmHg)	94,5 ± 9,1
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,67 ± 0,6
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,88 ± 0,5
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,21 ± 0,5
Triglyceridy (mmol/l)	1,22 ± 0,5
Kreatinin (μmol/l)	88,6 ± 11,2
Kouření (%)	14
LKMI (g/m <sup>2</sup> )	91,0 ± 22,1
IMT ACC (μm)	681,9 ± 99,0

Proliferační indexy a metabolické aktivity krysích buněk hladké svaloviny stěny aorty a neonatálních myších kardiomyocytů stanovené metodami 1 a 2 po jejich inkubaci s plazmou nemocných s FCH, zdravých jedinců a žen s nově zjištěnou arteriální hypertenzí jsou shrnuty v Tab. 12. Je patrné, že plazma nemocných s FCH vykazovala významně vyšší proliferační aktivitu v porovnání s plazmou hypertenzních žen i kontrolních jedinců v obou buněčných kulturách.

**Tab. 12 Proliferační indexy a metabolické aktivity kryších buněk hladké svaloviny stěny aorty a neonatálních myších kardiomyocytů u jednotlivých studijních populací**

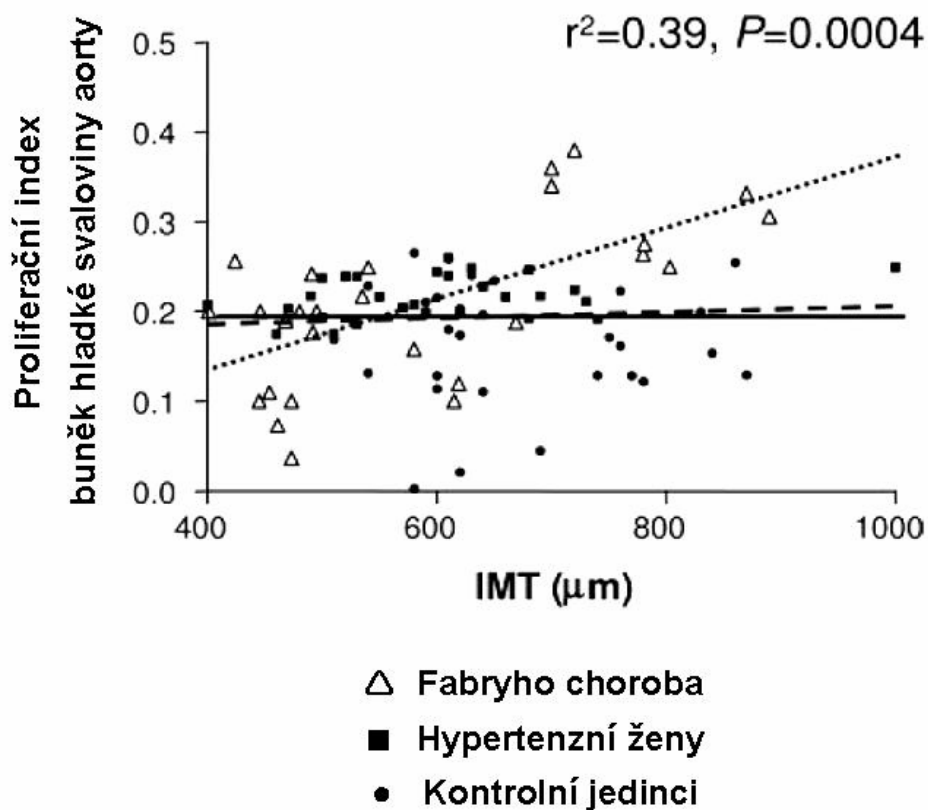
<b>Buňky hladkého svalstva stěny aorty</b>		
<b>Populace</b>	<b>Metoda 1</b>	<b>Metoda 2</b>
Zdraví jedinci ♂+♀	0,148 ± 0,003	0,468 ± 0,007
♂	0,144 ± 0,004	0,466 ± 0,013
♀	0,151 ± 0,004	0,489 ± 0,014
Hypertenzní ženy	0,168 ± 0,012	0,468 ± 0,008
Jedinci s FCH ♂+♀	0,215 ± 0,017 *	0,734 ± 0,037 *
♂	0,245 ± 0,023	0,732 ± 0,053
♀	0,177 ± 0,023	0,489 ± 0,014
<b>Kardiomyocyty</b>		
Hypertenzní ženy	0,556 ± 0,034	3,029 ± 0,095
Jedinci s FCH ♂+♀	1,107 ± 0,038 *	3,288 ± 0,049 *
♂	1,088 ± 0,063	3,179 ± 0,068
♀	1,132 ± 0,035	3,240 ± 0,074

\*  $p < 0,05$  jedinci s FCH vs. hypertenzní ženy.

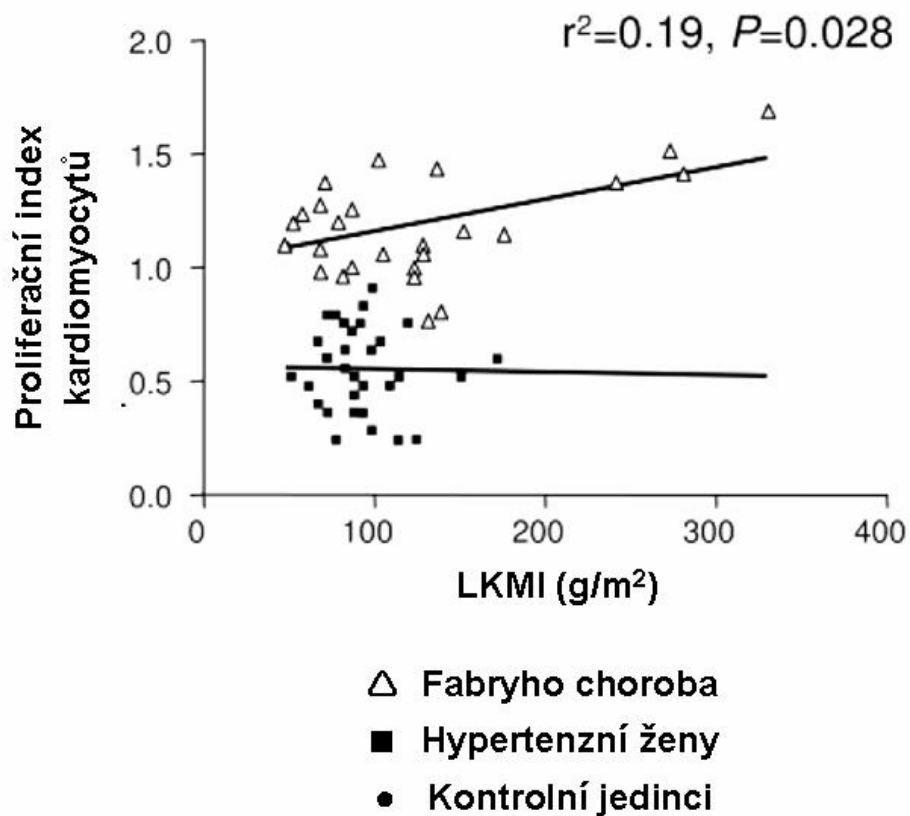
Korelace mezi proliferačními indexy kryších buněk hladké svaloviny aorty a neonatálních myších kardiomyocytů s IMT ACC a LKMI jsou ukázány na Grafech 7 a 8. U nemocných s FCH byla zjištěna významná pozitivní korelace proliferačních indexů buněk hladké svaloviny aorty stanovených oběma metodami s IMT ACC ( $r^2 = 0,31$ ,  $p = 0,03$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,24$ ,  $p = 0,04$  [metoda 2] pro muže;  $r^2 = 0,32$ ,  $p = 0,05$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,32$ ,  $p = 0,04$  [metoda 2] pro ženy),

tloušťkou IVS ( $r^2 = 0,37$ ,  $p = 0,007$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,34$ ,  $p = 0,026$  [metoda 2] pro muže;  $r^2 = 0,41$ ,  $p = 0,04$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,59$ ,  $p = 0,01$  [metoda 2] pro ženy). Žádná korelace nebyla přítomna u hypertenzních žen ( $r^2 = 0,002$ ,  $p = 0,94$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,02$ ,  $p = 0,07$  [metoda 2]), a zdravých kontrolních jedinců ( $r^2 = 0,049$ ,  $p = 0,25$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,0014$ ,  $p = 0,54$  [metoda 2]). Proliferační index nenonatálních kardiomyocytů také významně pozitivně koreloval s LKMI nemocných s FCH obojího pohlaví ( $r^2 = 0,6$ ,  $p = 0,004$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,26$ ,  $p = 0,04$  [metoda 2] pro muže;  $r^2 = 0,37$ ,  $p = 0,04$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,44$ ,  $p = 0,025$  [metoda 2] pro ženy). U hypertenzních žen nebyla zjištěna žádná korelace mezi proliferací kardiomyocytů *in vitro* a LKMI ( $r^2 = 0,0002$ ,  $p = 0,93$  [metoda 1] a  $r^2 = 0,033$ ,  $p = 0,33$  [metoda 2]).

**Graf 7 Korelace mezi IMT ACC a proliferačním indexem buněk hladké svaloviny aorty u jednotlivých studijních skupin**



**Graf 8 Korelace mezi IMT ACC a proliferačním indexem kardiomyocytů u jednotlivých studijních skupin**



V multivariační analýze, zahrnující kromě výše uvedených proliferačních indexů i hodnoty systolického krevního tlaku, věk a hodnotu kreatininu, byly pouze proliferační plazmatické indexy významnými determinantami nárůstu IMT ACC a LKMI u nemocných s FCH.

#### 4.6 Struktura a funkce pravé komory

Základní charakteristiky studijní populace jsou uvedeny v Tab. 13. Ženy byly významně starší než muži. Nebyl zjištěn rozdíl v průměrných hodnotách tepové frekvence, systolického ani diastolického tlaku krve.

**Tab. 13 Základní charakteristiky studijní populace práce zabývající se strukturou a funkcí PK**

	<b>Muži</b> <b>(n=25)</b>	<b>Ženy</b> <b>(n=33)</b>
Věk (roky)	35 ± 12	44 ± 18*
Tepová frekvence (· <sup>l</sup> )	66 ± 11	69 ± 12
Systolický tlak krve (mmHg)	126 ± 12	126 ± 20
Diastolický tlak krve (mmHg)	74 ± 10	71 ± 11

\*  $p \leq 0.05$ .

Měřené echokardiografické parametry jsou shrnuty v Tab. 14. Tloušťka IVS, zsLK a LKd byly významně větší u mužů, stejně tak jako z nich odvozený LKMI. Hypertrofie LK byla přítomna u 31 jedinců (53%), častěji u mužů (n=18) než u žen (n=13). Systolická funkce LK vyjádřená EF LK byla v normálním rozmezí u všech vyšetřovaných. Mírně, ale statisticky významně byla EF LK vyšší u žen. Normální typ plnění, resp. diastolické funkce LK, byl zjištěn u 35 jedinců (60%), mírná diastolická dysfunkce LK charakteru poruchy relaxace byla přítomna u 13 pacientů (23%) a pseudonormalizace plnění LK indikující její středně těžkou diastolickou dysfunkci byla pospána u 10 nemocných (17%). U žádného jedince nebyl zaznamenán restriktivní typ plnění LK typický pro její těžkou diastolickou dysfunkci.

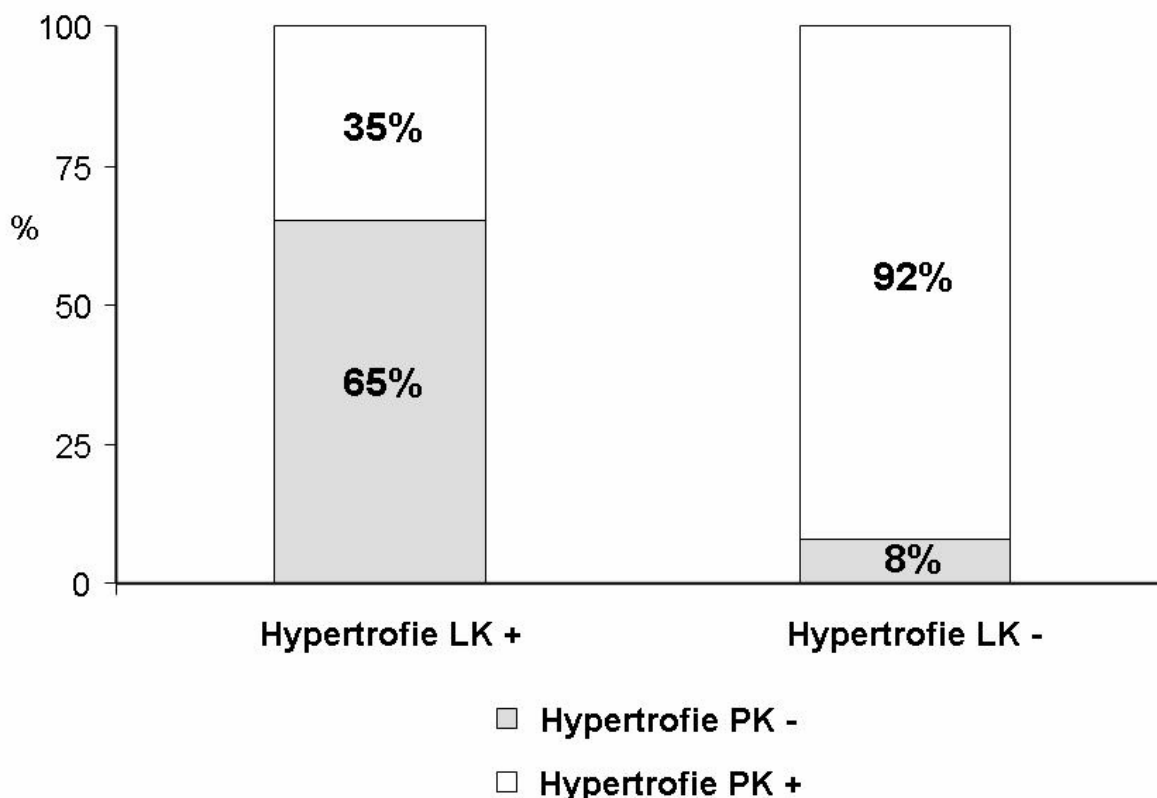
**Tab. 14 Výsledky echokardiografických měření studie zabývající se strukturou a funkcí PK**

	<b>Muži (n=25)</b>	<b>Ženy (n=33)</b>
IVS (mm)	14 ± 5	11 ± 3 <sup>†</sup>
zsLK (mm)	13 ± 4	10 ± 3 <sup>‡</sup>
LKd (mm)	51 ± 5	47 ± 5 <sup>‡</sup>
LKMI (g /m <sup>-2.7</sup> )	68 ± 35	48 ± 21 <sup>†</sup>
Hypertrofie LK (%)	18 (72%)	13 (39%)
LK EF (%)	65 ± 6	69 ± 5 *
Levá síň (mm)	40 ± 6	39 ± 7
PKd (mm)	24 ± 5	23 ± 5
PKT (mm)	6 ± 2	5 ± 2 *
Hypertrofie PK (%)	13 (52%)	10 (30%)
TAPSE (mm)	24 ± 4	24 ± 3
Pravá síň (mm)	39 ± 4	37 ± 5 *

\* p < 0,05, † p < 0,01, ‡ p < 0,001.

Hypertrofie PK byla detekována u 23 nemocných (40%) a její prevalence byla stejná u mužů (n=13) i u žen (n=10). Hypertrofie PK byla přítomna u 65% jedinců s hypertrofií LK. Izolovaná hypertrofie PK se vyskytovala u 3 nemocných (5% celkové studijní populace) (Graf 9).

**Graf 9** Vztah mezi přítomností hypertrofie PK a LK

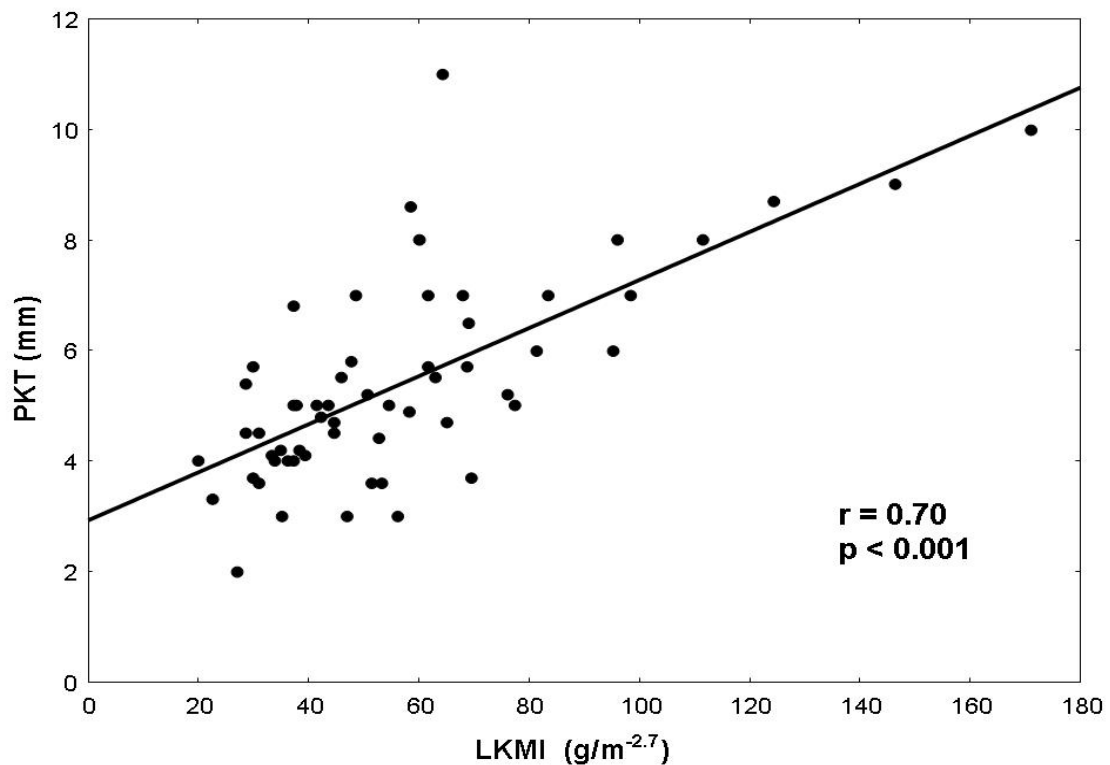


Dilatace PK nebyla zjištěna ani u jednoho vyšetřovaného jedince. Systolická dysfunkce PK byla popsána pouze u 1 ženy s mírnou hypertrofií PK (2% celkové studijní populace). Dilatace pravé síně se vyskytovala u 28 nemocných (48%). U 14 jedinců s dilatací pravé síně (50%) byla zároveň přítomna hypertrofie PK. Rychlosti transtrikuspidálního proudění byly uspokojivě analyzovatelné u 45 jedinců (78% studijní populace). Z těchto 45 nemocných byla normální diastolická funkce PK popsána u 53% jedinců, porucha relaxace PK u 31% a pseudonormalizace plnění se vyskytovala u 16% pacientů. Restriktivní typ plnění PK nebyl detekován u žádného z vyšetřovaných jedinců. U 17 jedinců s hodnotitelnou diastolickou funkcí PK byla přítomna hypertrofie PK. Z těchto nemocných vykazovalo poruchu relaxace 6 jedinců (35%) v porovnání s 8 jedinci bez hypertrofie PK, pseudonormalizaci plnění pak 6 nemocných (35%) v porovnání s 1 jedincem (3,6%) bez hypertrofie PK.



PKT i LKMI významně korelovaly s věkem nemocných ( $r = 0,52$  a  $r = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ). Signifikantní asociace byla také zjištěna mezi PKT a IVS ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ), zsLK ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ) a LKMI ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,0001$ ) (Graf 10). Všechny uvedené korelace zůstaly významnými i po korekci na věk nemocných.

**Graf 10 Korelace mezi LKMI a PKT**



Vrcholový gradient trysky trikuspidální regurgitace byl kromě 2 jedinců měřitelný ve všech případech. Průměrná hodnota odhadovaného systolického tlaku v plicnici činila  $29 \pm 10$  mmHg (rozmezí 12 – 35 mmHg). Plicní hypertenzi vykazovalo celkem 7 jedinců (12%). Hypertrofie PK byla přítomna u všech nemocných s plicní hypertenzí kromě jediného. U 2 nemocných s plicní hypertenzí byl zaznamenán pseudonormalizovaný typ plnění LK indikující zvýšení klidového plnicího tlaku LK. Velmi mírná, ale statisticky významná korelace byla zjištěna mezi PKT a odhadovaným systolickým tlakem v plicnici ( $r = 0.33$ ,  $p = 0,01$ ).

## 5 Diskuze

Výsledky naší první studie ukázaly, že hypertrofie LK představuje nejčastější strukturální změnu LK u nemocných s FCH. Hlavními faktory souvisejícími s progresí hmotnosti LK byly věk a aktivita  $\alpha$ -galaktozidázy A. Hypertrofie LK se v našem souboru vyskytovala častěji u jedinců starších 30ti let. Jelikož aktivita  $\alpha$ -galaktozidázy A je daleko menší u mužských hemizygotů než u žen heterozygotek, lze tento faktor substituovat pohlavím nemocných. Na rozdíl od hypertrofie LK při arteriální hypertenzi nebyla potvrzena asociace mezi hodnotami krevního tlaku a hmotnosti LK u FCH (85). Přítomnost hypertrofie LK byla spojena s častějším výskytem symptomů a známek onemocnění. Především vazospastické obtíže, námahová angina pectoris a renální postižení byly přítomny častěji u jedinců s vyšší hmotností LK. Asociace mezi hmotností LK a celkovou tíží onemocnění byla signifikantní i po korekci na věk a je proto pravděpodobné, že není podmíněna efektem stárnutí nemocných. K podobným závěrům dospěly i dvě předchozí práce, zabývající se touto tematikou. Bass se spol. ve své práci z roku 1980 popsali korelaci mezi věkem a tloušťkou IVS a zsLK u 32 nemocných s FCH, především mužských hemizygotů (26). V práci Goldmanna a spol. se hypertrofie LK vyskytovala u jedinců starších 25ti let a hmotnost LK korelovala se skórem celkové tíže onemocnění (27). Tito autoři však nenalezli hypertrofii LK u žádné z vyšetřovaných žen.

Hypertrofie LK se v naší studii vyskytovala u 61% mužů a 18% žen, což celkově činilo 37% studované populace. Nejčastěji se jednalo o koncentrickou hypertrofii LK, asymetrická septální hypertrofie a excentrická hypertrofie LK byly přítomny v daleko menší míře. Vzhledem k častému výskytu koncentrické remodelace u jedinců s normální hmotností LK lze souhrnně říci, že koncentrický typ geometrie LK – remodelace nebo hypertrofie- představuje

dominantní typ strukturální abnormality LK u FCH. Také přítomnost hypertrofie LK u žen byla poprvé popsána v naší práci a ukázala na skutečnost, že heterozygotní ženy s FCH nejsou pouhými přenašečkami genetické informace, ale mohou být ve významné míře postiženy také. Naše pozorování o výskytu a charakteru hypertrofie LK byly následně potvrzeny a doplněny dalšími autory. Kampmann se spol. (86) ve své práci týkající se kardiálního postižení u žen s FCH popsal přítomnost hypertrofie LK u 75% vyšetřených probandek, s naprostou dominancí koncentrické geometrie strukturálních změn, kdy koncentrická hypertrofie LK byla přítomna u 53% žen. Hypertrofie LK se vyskytovala u všech žen starších 45ti let. V multivariační analýze byla potvrzena pozitivní korelace mezi věkem a hmotností LK, na rozdíl od naší práce však nebyla zjištěna korelace s aktivitou  $\alpha$ -galaktozidázy A. Tuto skutečnost lze vysvětlit charakterem zkoumaných populací, kdy v naší práci byly zahrnuti muži i ženy a přítomnost mužských hemizygotů s prakticky nulovými hodnotami aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A zřejmě ovlivnila výsledek této korelační analýzy. Absence asociace mezi aktivitou  $\alpha$ -galaktozidázy A a hmotností LK v Kampmannově práci ukazuje na skutečnost, že hypertrofie LK u FCH není podmíněna jen prostým stěradání patologického substrátu v myocytech, ale i jinými procesy, jak bude rozebráno v další diskuzi. Velmi důležitým výstupem této práce bylo potvrzení našich pozorování, že srdeční postižení, jmenovitě hypertrofie LK, není omezeno jen na mužské hemizygoty, ale prakticky ve stejné míře a tíži, pouze v pozdějším věku, postihuje i ženy. Přítomnost věkově závislého postižení byla u žen potvrzena řadou studií i pro jiné orgánové systémy typické pro FCH (12). Fabryho choroba proto již není chápána jako onemocnění vázané na chromozóm X recesivně, kdy ženy jsou pouhými přenašečkami genetické informace. Exprese onemocnění u žen je podmíněna náhodnou inaktivací jednoho z chromozómů X, tzv. lyonizací. Lyonizace probíhá na úrovni moruly při počtu cca 8-32 buněk. Náhodnou inaktivací tak vznikají dvě populace buněk, funkčních a defektních. Při asymetrické inaktivaci převažuje u dané heterozygotní ženy

aktivní defektní chromozóm X, zatímco přirozený je inaktivován. Díky tomu má většina buněčné populace vyjádřen metabolický defekt a jen menšina buněk je funkčně normální. Vzhledem k tomu, že přirozený enzym  $\alpha$ -galaktozidáza (na rozdíl od enzymu podávaného terapeuticky) prostupuje do lyzozomů z plazmy jen minimálně, se v buňkách s aktivním defektním chromozómem rozvine choroba plně. Skutečnost, že inaktivace funkčního a defektního chromozómu X je v různých tkáních heterogenní, je podkladem výrazné fenotypické variability manifestací FCH u žen (12).

Zcela recentně byla publikována rozsáhlá práce, vycházející z evropského registru FOS (z angl. Fabry Outcome Survey) nemocných s FCH, která u 480 echokardiograficky vyšetřených jedinců zjistila přítomnost hypertrofie LK u 53% mužů a 33% žen (87). Přítomnost hypertrofie LK narůstala s věkem nemocných a byla spojena s častějším výskytem symptomů. I v této studii byla potvrzena pozitivní korelace mezi věkem a nárůstem hmotnosti LK. V jednorozměrné analýze byla sice nalezena pozitivní korelace mezi hodnotami krevního tlaku a hmotností LK, v multivariační analýze však tato asociace nebyla potvrzena a pouze věk, pohlaví nemocných a hodnoty glomerulární filtrace byly významně asociovány s přítomností hypertrofie LK.

Výsledky naší práce také prokázaly výraznou korelaci mezi klasickými EKG voltážovými kritérii hypertrofie LK a echokardiograficky stanovenou hmotností LK u jedinců s FCH. Znamky hypertrofie LK v EKG tak představují jeden z důležitých kroků v diferenciální diagnostice FCH vůči amyloidóze, onemocnění s podobnou multiorgánovou manifestací a častým srdečním postižením ve formě koncentrického zbytnění stěn LK. Na rozdíl od FCH jedinci se srdeční amyloidózou velmi často v EKG vykazují nízkou voltáž komplexu QRS a to především v končetinových svodech (88). U nemocných s FCH a výraznou hypertrofií LK byly v naší studii také častěji přítomny poruchy převodního systému, což ukazuje na ubikviterní infiltrativní charakter onemocnění postihující jak buňky vlastního myokardu, tak i

buňky převodní tkáně (34). Asociace mezi změnami úseku ST a vln T v EKG s přítomností hypertrofie LK byla očekávaným nálezem. Hypertrofie LK totiž vede k ischemii myokardu i při časté absenci stenotického postižení velkých koronárních tepen a je jednou z příčin námahové anginy pectoris u nemocných s FCH. Zbytnělý myokard vykazuje zvýšené nároky na dodávku kyslíku, přičemž transportní dráha kyslíku se prodlužuje, k ischemii přispívá i zvýšení diastolického tlaku LK a snížená koronární rezerva (43).

Parametry systolické funkce LK- FZ a EF - byly v normálních mezích u všech zkoumaných jedinců kromě 2 žen, z nichž jedna vykazovala excentrickou hypertrofii LK a v minulosti byla léčena kardiotoxickou terapií antracyklinovým preparátem, která jistě mohla negativně ovlivnit kontraktální funkci myokardu. Globální systolická funkce LK se tedy na základě našich výsledků jeví u nemocných s FCH zachována. Zjistili jsme však významný rozdíl v hodnotách FZ mezi jedinci s a bez hypertrofie LK. Tento nálezn by ukazoval na mírné, subklinické postižení radiální systolické funkce u hypertrofické komory při FCH, neboť FZ je výsledkem změn rozměrů LK v průběhu srdečního cyklu v radiální ose (viz kapitola 3.2.1). V 80tých letech bylo publikováno několik kazuistických prací, popisujících sníženou systolickou funkci LK v podobě nízkých hodnot FZ u nemocných s FCH a těžkou hypertrofií LK (89,90). Pouze radiální systolická funkce komory byla hodnocena také v práci Shaha a spol. z roku 2005, kteří provedli analýzu echokardiografických dat u 75 nemocných s FCH a převážně těžkou hypertrofií LK a zjistili signifikantní pokles FZ v průběhu průměrně 6ti letého retrospektivního sledování (91). I v této studii však hodnoty FZ neklesly pod normální mez a nebyla tak přítomna zjevná systolická dysfunkce LK. V již zmiňované práci Kampmanna a spol. nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách EF a FZ LK mezi ženami s a bez hypertrofie LK a tyto parametry systolické funkce byly ve všech případech v normálním rozmezí (86). V této studii byla ovšem prvně hodnocena i systolická amplituda pohybu mitrálního anulu v dlouhé ose LK jakožto ukazatel longitudinální systolické funkce komory a

tato byla u žen vykazujících hypertrofii LK významně snižena. Podrobněji se regionální systolické funkci LK, radiální i longitudinální, věnovali ve svých pracích kolegové z Wurzburgu. V prvé z nich Weidemann a spol. sledovali 16 nemocných s FCH a 16 kontrolních jedinců po dobu 12 měsíců, během níž byli jedinci s FCH nově léčení enzymatickou substituční terapií (92). Regionální systolickou funkcí analyzovali pomocí tzv. strain rate analýzy, echokardiografické metody hodnotící regionální deformaci myokardu ve smyslu procentuálním (tzv. strain) i rychlostním (tzv. strain rate). Globální systolická funkce vyjádřená EF LK se nelišila mezi oběma sledovanými skupinami před i po zahájení léčby a byla u všech jedinců normální. Procento i rychlost deformace myokardu LK v radiální i longitudinální ose však byly již bazálně významně nižší u nemocných s FCH a po 12 měsíční specifické enzymatické léčbě došlo k jejich signifikantnímu zlepšení. Autoři navázali na tuto studii další prací o větším souboru jedinců, v níž podrobněji zhodnotili vztah mezi strukturálními a funkčními změnami LK (93). U 51 nemocných s FCH, z toho 25 žen, provedli echokardiografické vyšetření včetně analýzy regionální myokardiální deformace a zároveň vyšetření magnetickou rezonancí s podáním chelátu gadolinia k ozřejmění fibrotických změn myokardu. I v této práci byla globální systolická funkce LK zachována u všech jedinců s FCH a nelišila se od kontrolní populace. Regionální systolická funkce však vykazovala jasnou závislost na stupni morfologických změn LK. U jedinců s FCH bez hypertrofie a průkazu fibrózy LK byla zachována radiální systolická funkce LK, longitudinální kontrakce stěn komory však byla snížena u mužů, u žen byla patrná redukce systolické deformace jen na laterální stěně. U nemocných vykazujících hypertrofii LK bez známek fibrózy již bylo patrné snížení jak longitudinální, tak i radiální systolické funkce, jejichž výrazná redukce pak byla přítomna v případech pokročilejší hypertrofie LK doprovázené známkami myokardiální fibrózy. Kontraktilní dysfunkci longitudinálních vláken při zachované celkové systolické funkci LK dokládají i výsledky studie Pieroniho a spol.,

zabývající se subklinickým postižením myokardu LK u FCH (94). Pulzní tkáňovou dopplerovskou echokardiografií byla u nemocných s biopticky dokumentovaným postižením myokardu FCH v porovnání s kontrolní skupinou zjištěna redukce systolických i diastolických rychlostí stěn LK a to u jedinců s i bez hypertrofie LK.

V souhrnu lze na základě našich výsledků a výsledků ostatních autorů říci, že globální systolická funkce LK vyjádřená klasickým parametrem EF je u nemocných s FCH zachována. Obdobně jako u jiných onemocnění vedoucích k progredujícímu postižení myokardu, např. jiných forem kardiomyopatie (95), je i u FCH přítomna latentní regionální systolická dysfunkce, postihující nejprve longitudinální kontrakci LK, která je detekovatelná již u jedinců bez vyjádřené hypertrofie LK. S postupujícím postižením myokardu dochází posléze i k redukci radiálního ztlušťování stěn komory. Normální hodnoty EF jsou podmíněny změnami geometrie LK v důsledku její hypertrofie a remodelace.

Výsledky naší studie také prokázaly závislost tradičních echokardiografických ukazatelů diastolické funkce LK na věku postižených jedinců a naznačily souvislost diastolické dysfunkce s přítomností hypertrofie LK, resp. nárůstem její hmotnosti. Limitací klasifikace diastolické funkce LK v této práci byla možnost analyzovat pouze data získaná z transmitrálního průtoku, jejichž výpovědní hodnota je omezena mnoha faktory, především výraznou závislostí na plicních podmínkách komory. Ve studii vycházející z rozšířeného souboru nemocných s FCH, ve které byla diastolická funkce podrobněji hodnocena kombinací parametrů transmitrálního průtoku a toku v plicních žilách, jsme prokázali přítomnost mírné diastolické dysfunkce LK v podobě izolované poruchy relaxace u 25% zkoumané populace, 14% jedinců pak vykazovalo tzv. pseudonormalizaci plnění komory, která indikuje přítomnost středně těžké diastolické dysfunkce s určitým klidovým navýšením plicních tlaků LK při zhoršené poddajnosti myokardu (70). Porucha diastolické funkce LK byla spojena s vyšším výskytem námahové dušnosti. Restriktivní typ plnění LK jakožto odraz těžké

diastolické dysfunkce nebyl v těchto dvou pracích zaznamenán ani u jednoho nemocného, v práci srovnávající nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce LK, čítající opět větší počet vyšetřených jedinců s FCH, jsme však restriktivní poruchu detekovali u 2 nemocných s těžkými formami hypertrofie LK.

Kampmann a spol. ve své studii potvrdili námi reportovanou korelaci parametrů transmitrálního průtoku s věkem postižených žen a, na rozdíl od naší práce, prokázali jejich spojitost s progresí hmotnosti LK (86). I v jejich práci byla přítomnost diastolické dysfunkce LK asociována s hypertrofií LK a častějším výskytem námahové dušnosti. Velmi zajímavé nálezy přinesla již výše citovaná práce Pieroniho a spol., která byla primárně zaměřena na detekci subklinického postižení LK (94). Všichni jedinci s FCH v této studii podstoupili levostrannou srdeční katetrizaci a kromě provedení endomyokardiální biopsie jim byl též změřen konečný diastolický tlak v levé komoře, tj. její plnicí tlak. Autoři zjistili, že nejen nemocní s vyjádřenou hypertrofií LK, ale i jedinci bez hypertrofie LK s bioptickým průkazem myokardiálního postižení vykazovali zvýšené hodnoty konečného diastolického tlaku, prokazující přítomnost poměrně zřetelné diastolické dysfunkce komory. Diastolická dysfunkce LK se tedy u nemocných s FCH jeví být dominantní hemodynamickou abnormalitou, jejíž přítomnost je spojena především, ale nikoliv stoprocentně, s přítomností hypertrofie LK a postihující tak výraznou část nemocných. Diastolické srdeční selhání, které bývá také nazýváno srdeční selhání s normální ejekční frakcí, je velmi pravděpodobně příčinou námahové dušnosti postižených jedinců, nikoliv však jedinou, jak ukazuje jiná práce z našeho pracoviště zabývající se bronchopulmonální manifestací FCH (21). S nárůstem hmotnosti LK dochází ke zhoršování diastolických vlastností myokardu, jeho relaxace a poddajnosti, těžké formy diastolické dysfunkce v podobě restriktivního postižení jsou však velmi vzácné a vyskytují se ojediněle u nemocných s pokročilou hypertrofií LK. Tuto skutečnost lze opět vysvětlit na příkladu srovnání s amyloidotickým postižením srdce.



Infiltrativní kardiomyopatie při srdeční amyloidóze je podmíněna extracelulární depozicí patologického substrátu, která patrně vede k výraznému zhoršení poddajnosti LK a restrikci jejího plnění daleko dříve než intracelulární charakter ukládání Gb<sub>3</sub> u FCH, jehož množství v myokardu je navíc v porovnání s amyloidem zcela minimální, jak bude diskutováno dále. V tomto smyslu již tedy není možné řadit kardiomyopatii vzniklou na podkladě FCH mezi kardiomyopatie čistě restriktivní, jak tomu dosud bylo i v předních učebnicích kardiologie (31).

V naší práci jsme prokázali, že strukturální abnormality aortální a mitrální chlopně jsou u nemocných s FCH velmi časté. Postižení mitrální chlopně se projevvalo časněji, kolem 20ti let věku, abnormality aortální chlopně byly patrné až u jedinců starších 40ti let. Strukturální změny chlopní, především chlopně aortální, byly spojeny s celkovou tíží onemocnění. Morfologické postižení bylo často doprovázeno regurgitačními vadami obou chlopní, u naprosté většiny jedinců se však jednalo o vady hemodynamicky nevýznamné. Na rozdíl od předchozích prací jiných autorů (27,96) jsme nepotvrdili častý výskyt prolapsu mitrální chlopně, kterým v našem souboru trpěl pouze jeden nemocný. Tento rozdíl je vysvětlitelný současnými přísnějšími kritérii echokardiografické diagnostiky mitrálního prolapsu, které byly použity v naší studii. V soulase s předchozími studii jsme však potvrdili častý výskyt dilatace kořene aorty u jedinců s pokročilým kardiálním postižením, charakterizovaným přítomností hypertrofie LK (26,27). Frekventní morfologické postižení aortální a mitrální chlopně bylo potvrzeno prací Kampmanna a spol., kteří popsali strukturální změny obou chlopní u 25% žen trpících FCH (78). Hemodynamicky významná chlopní vada nebyla zjištěna ani u jedné z probandek. Lehký prolaps mitrální chlopně se v tomto souboru vyskytoval u 10,9% z 55 vyšetřených žen. Nejnovější údaje o prevalenci chlopního postižení u FCH pocházejí z výše zmiňované analýzy multicentrického registru FOS, ve kterém se chlopní postižení levého srdce vyskytovalo u 15% jedinců (87). Lze tedy

souhrnně říci, že strukturální postižení aortální a mitrální chlopně je u nemocných s FCH časté, objevuje se ve třetí, resp. čtvrté dekádě života a jeví souvislost s celkovou tíží onemocnění. Morfologické abnormality chlopní však nevedou k hemodynamicky významným vadám, čímž se FCH odlišuje od jiných stádavých chorob, které jsou často spojeny s významnými chlopními regurgitačními vadami, např. Hurlerovou chorobou (97). Prolaps mitrální chlopně nepatří mezi chlopní abnormality nalézané často u nemocných s FCH.

Jak bylo již uvedeno, je diastolická dysfunkce LK velmi častou u nemocných s FCH a je zodpovědná za symptomy srdečního selhávání (41). Hodnocení diastolické funkce LK představuje proto velmi důležitou součást vyšetření nemocných s FCH. Dopplerovská echokardiografie představuje v současnosti nejvíce užívanou neinvazivní metodu pro hodnocení diastolické funkce. Klasické parametry získané analýzou transmitrálního průtoku- E, A a DT-E, definující základní typy plnění LK, jsou však kromě diastolických vlastností samotného myokardu (relaxace a poddajnost) ovlivněny řadou dalších faktorů a to především předtížením, resp. tlakem v levé síni (98). Přesnější analýza diastolické funkce LK proto vyžaduje komplexnější dopplerovské vyšetření zahrnující i zhodnocení parametrů toku v plicní žíle, kdy především časový vztah proudění v průběhu síňové systoly na mitrálním ústí a v plicní žíle představuje velmi přesný ukazatel výše konečného diastolického tlaku LK a umožňuje tak diferencovat normální diastolickou funkci LK od tzv. pseudonormalizace plnění, která indikuje přítomnost středně těžké diastolické dysfunkce s vyjádřenou poruchou poddajnosti, která zvýšením plicních tlaků vede v přítomnosti abnormální relaxace komory k obrazu transmitrálního průtoku neodlišitelného od normálního plnění LK (99). Velmi důležité je, že tento parametr je odrazem konečného diastolického tlaku LK bez ohledu na kvalitu její systolické funkce (100,101). Nevýhodou je ovšem skutečnost, že hodnotitelný záznam toku v plicní žíle je obecně získatelný asi jen u 80% jedinců (102,103). Výzkum

echokardiografického hodnocení diastolické funkce LK proto v posledních 15 letech zaměřil na hledání nových přístupů, které by poskytovaly parametry, jež by byly méně závislé na plicích podmínkách komory a zároveň jednoduše technicky získatelné. Tkáňová dopplerovská echokardiografie umožňuje hodnotit rychlostní profily myokardu v průběhu celého srdečního cyklu (104). Při pulzně dopplerovském způsobu je tak získán záznam rychlostního profilu myokardiálního segmentu, který se pohybuje uvnitř vzorkovacího objemu. Jelikož pohyb mitrálního anulu odráží pohyb celé přilehlé stěny LK, je možné z jeho rychlostního profilu získat informaci o globálním pohybu (resp. jeho rychlosti) této stěny v systole i diastole a při absenci výraznějších regionálních poruch kinetiky lze, při vědomí určitého zjednodušení, z anulárních rychlostí usuzovat na chování celé LK. V řadě prací bylo shodně demonstrováno, že časné diastolická rychlost mitrálního anulu  $E_m$  v oblasti jeho septálního či laterálního okraje koreluje dobře s invazivně stanovenými ukazateli relaxace LK a její hodnoty nejsou výrazně ovlivněny změnami předtížení u jedinců se srdečním onemocněním (105,106). Hodnocení vrcholové rychlosti  $E_m$  bylo proto navrženo jako parametr ukazující na kvalitu relaxace LK bez ohledu na výši jejích plicích tlaků (107). Rychlost propagace  $V_p$  získaná pomocí jednorozměrného barevného mapování vtoku LK je druhým parametrem, u kterého byla dokumentována signifikantní korelace s invazivně měřenými relaxačními charakteristikami LK a jeho relativní nezávislost na tlaku v levé síni, tj. předtížení LK (73,108). Kombinované hodnocení časné vrcholové rychlosti  $E$  transmitrálního průtoku, která je kromě relaxace LK výrazně závislá na předtížení komory, a rychlostí  $E_m$  či  $V_p$  se stanovením poměru  $E/E_m$ , resp.  $E/V_p$  proto nabízí možnost jednoduše získatelných neinvazivních indexů odhadu tlaku v levé síni (103,108).

V naší další práci jsme se zaměřili na srovnání diagnostické přesnosti  $E_m$  a  $V_p$  v hodnocení diastolické funkce u nemocných s FCH s jasně definovaným typem plnění LK podle standardních kritérií transmitrálního průtoku a toku v plicní žíle. Výsledky studie ukazují, že

Em je spolehlivějším parametrem diastolické dysfunkce LK u těchto jedinců. Hodnocení pomocí Vp vedlo k nesprávné diagnóze normální diastolické funkce především u starších nemocných s vyšší hmotností LK a RTS, tedy koncentrickým typem hypertrofie LK, vykazujících pseudonormalizovaný typ plnění. K podobným závěrům jsme dospěli i v jiné studii, která srovnávala přesnost Em a Vp v hodnocení diastolické funkce u jedinců s řadou kardiovaskulárních chorob (109). V této práci byla falešně negativní diagnóza normální diastolické funkce stanovená dle Vp také asociována s pseudonormalizací plnění a přítomností normální EF LK. Také Ohte a spol. na souboru nemocných s ischemickou chorobou srdeční ukázali, že Vp může být především ovlivněna kvalitou systolické funkce LK a méně její relaxací a plnicím tlakem (110). Ve studii Barbiera a spol. bylo demonstrováno, že Vp není přesným ukazatelem abnormální relaxace, pokud není zároveň přítomna systolická dysfunkce nebo asynergie pohybu stěn LK (111). Tito autoři také v souhlase s naší prací naznačují vliv geometrie LK na hodnotu Vp. Přímému srovnání diagnostické přesnosti Em a Vp se věnovaly další studie. Rovner se spol. na populaci nemocných s arteriální hypertenzí potvrdili naše pozorování, že Em je robustnějším parametrem pro analýzu diastolické funkce a selhávání hodnocení pomocí Vp v případech normální EF a hypertrofie LK (112). Studie autorů z Houstonu ukázala, že poměr E/Vp daleko hůře odrážel hodnotu tlaku v zaklínění, resp. tlaku v levé síni, u nemocných s normální EF než poměr E/Em (113). Výsledky recentní práce Mizuna a spol. potvrdily významnou závislost Vp na systolické funkci LK a jejím konečném systolickém rozměru a naznačují, že ve srovnání s Em jakožto ukazatelem vlastní relaxace komory by Vp mohla představovat parametr pro hodnocení elastického recoilu LK (114).

Pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie s hodnocením časně diastolické rychlosti Em je tedy přesnější metodou pro hodnocení diastolické funkce LK u jedinců s FCH, u nichž je celková systolická funkce hodnocená EF typicky zachována a kteří často vykazují

koncentrickou hypertrofií LK s malým rozměrem dutiny komory na konci systoly. Hodnocení diastolické funkce pomocí jednorozměrného barevného mapování vtoku LK u těchto nemocných selhává z důvodu závislosti Vp na systolické funkci a geometrických změnách LK a pravděpodobně vyšší závislosti na plnicích podmínkách komory.

Významnost zařazení pulzní tkáňové dopplerovské echokardiografie a hodnocení diastolických (ale i systolických) rychlostí myokardu LK do souboru standardních měření prováděných při vyšetření nemocných s FCH podtrhují i výsledky již výše zmiňované práce Pieroniho a spol. (94). Systolické i diastolické rychlosti mitrálního anulu byly u jedinců s FCH signifikantně nižší ve srovnání s kontrolní skupinou a to jak u nemocných s vyjádřenou hypertrofií LK, tak i u probandů s normální hmotností LK. Analýza myokardiálních rychlostí by tedy mohla umožňovat identifikaci jedinců se subklinickým postižením srdečního svalu a hrát tak důležitou úlohu při indikaci specifické léčby FCH a monitoraci jejího efektu. Tento přístup byl již využit v práci Weidemanna a spol. (92), o které byla zmínka v diskuzi o systolické funkci LK a v níž byl demonstrován pozitivní efekt enzymatické substituční terapie na parametry systolické deformace myokardu hodnocené metodou strain rate analýzy, vycházející originálně z rychlostních profilů tkáňové dopplerovské echokardiografie. Využití tkáňové dopplerovské echokardiografie, deformační analýzy myokardu a dalších moderních ultrasonografických technik v detekci subklinického myokardiálního postižení u FCH a sledování efektu cílené léčby představuje jeden z hlavních směrů, kterým se chceme věnovat v našem dalším výzkumu.

Ve studii hodnotící morfologické postižení karotického řečiště bylo prokázáno zřetelné zesílení stěny ACC u nemocných s FCH v porovnání s věkově srovnatelnou kontrolní skupinou vykazující nízkorizikový kardiovaskulární profil. Zesílení stěny ACC bylo srovnatelné u mužů i žen, což ukazuje na skutečnost, že vaskulární remodelace a hypertrofie

je u FCH nezávislá na reziduální aktivitě  $\alpha$ -galaktozidázy A. Tloušťka IMT ACC korelovala jen s věkem nemocných; hodnoty krevního tlaku ani kreatininu nejevily spojitost s tloušťkou IMT. Zesílení stěny nejen ACC, ale i aorty a brachiální tepny, společně s průkazem endoteliální dysfunkce její stěny, bylo následně popsáno také Kalliokoskim a spol. (49). Hypertrofie cévní stěny periferního řečiště se tedy jeví být další charakteristickou kardiovaskulární manifestací FCH.

Zajímavým pozorováním je skutečnost, že u žádného jedince s FCH nebyla zjištěna přítomnost aterosklerotických plátů v oblasti karotické bifurkace, zatímco u kontrolních jedinců s menším počtem kardiovaskulárních rizikových faktorů se pláty karotických tepen vyskytovaly u 34% z nich. Lze spekulovat, že karotické a pravděpodobně i jiné tepny elastického typu mohou být u FCH relativně „chráněny“ před aterosklerotickým postižením. Potvrzení a vysvětlení této hypotézy však vyžaduje provedení dalších studií.

V řadě prací bylo ukázáno, že s narůstajícím počtem tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů dochází k progresi IMT ACC (115,116,117). Bylo také demonstrováno, že v obecné populaci je nárůst IMT ACC spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod a to i po korekci na přítomnost jiných rizikových faktorů (75,118,119). U většiny ze studovaných nemocných s FCH byl přítomen minimálně jeden kardiovaskulární rizikový faktor, který by mohl být dán do souvislosti se zbytněním stěny ACC. V kontrolní skupině byl však rizikový profil výrazně nižší a přesto incidence aterosklerotických plátů vyšší. Prevalence cerebrovaskulárních příhod je u nemocných s FCH vysoká a z valné většiny je jejich etiologie ischemická (46). Výsledky naší studie naznačují, že podkladem těchto příhod jsou s vysokou pravděpodobností jiné mechanismy než kardioembolizace z nestabilních plátů karotického řečiště. Zda-li i u jedinců s FCH jeví zesílení IMT ACC spojitost s výskytem kardiovaskulárních příhod musí prokázat dlouhodobé prospektivní sledování velké kohorty postižených nemocných.

V navazující studii jsme se zaměřili na vztah mezi hypertrofií LK a stěny ACC a zkoumání možnosti jejich společné patogeneze. Deficientní aktivita  $\alpha$ -galaktozidázy A vede u jedinců s FCH ke stádání nemetabolizovaného substrátu Gb<sub>3</sub> v řadě buněk včetně kardiomyocytů. Jak však prokázaly autoptické studie Elledera a von Scheidta, množství Gb<sub>3</sub> představuje přibližně pouze 1-2% celkové hmotnosti srdečního svalu (32,33). Další komponentou podílející se na struktuře hypertrofických stěn srdce je fibróza. Moon a spol. (120) vyšetřili 26 nemocných s FCH pomocí magnetické rezonance s podáním chelátu gadolinia, který difunduje pouze do intersticiálních prostor. Při expanzi extracelulárního prostoru v důsledku fibrózy či edému dochází ke zpomalení distribuční kinetiky gadolinia v porovnání s normálním myokardem a jeho nahromadění v intersticiu, které se při zobrazení magnetickou rezonancí projevuje jako tzv. late enhancement (121). Jak prokázali stejní autoři, průkaz late enhancement při vyšetření myokardu nemocných s FCH magnetickou rezonancí je korelátem přítomnosti fibrózy (122). Přítomnost fibrózy tak byla v práci Moona a spol. prokázána u 50% mužů i žen, její množství činilo průměrně 6,7% celkové hmotnosti myokardu (při rozmezí 1,2 až 20,6%) a významně korelovalo s LKMI. Fibróza se dominantně vyskytovala v bazální oblasti inferolaterálně, a to intramurálně, nikoli subendokardiálně, jak je typické pro ischemické poškození (121). Podobné procentuální zastoupení fibrózy v celkové hmotnosti LK a její typická bazální inferolaterální lokalizace u FCH byla následně potvrzena i v práci Weidemanna a spol. (93). Hlavní komponentou tvořící naprostou většinu zbytnělé hmotnosti LK je ovšem hypertrofie vlastních myokardiálních vláken. I v nynější studii jsme v multivariační analýze potvrdili již dříve známou skutečnost, že pouze věk jeví významný vliv na hmotnost LK u nemocných s FCH obojího pohlaví. Také IMT ACC jeví signifikantní asociaci pouze s věkem nemocných a obdobně jako v naší předchozí práci bylo ztlustění stěny ACC stejné u mužů i žen s FCH. V souhlase s těmito zjištěními byla nalezena i pozitivní korelace mezi hmotnostmi

LK a IMT ACC. Kardiální a vaskulární hypertrofie se tedy u nemocných s FCH vyskytovaly nezávisle na hodnotách krevního tlaku a jejich tíži nebylo možné vysvětlit přítomností strádaného Gb<sub>3</sub>, v případě LK i ložisky fibrózy, které dohromady představují průměrně desetinu, maximálně pětinu celkové hmotnosti myokardu. Úzká korelace mezi IMT ACC a indexem hmotnosti LK ukazovala na možnost společného patogenetického mechanismu jejich vývoje.

V *in vitro* substudii byla proto ověřována hypotéza přítomnosti dosud neznámých proliferativních faktorů v plazmě jedinců s FCH, které by mohly souviset s rozvojem srdeční a cévní hypertrofie. Jak plazma mužských hemizygotů, tak i žen heterozygotek indukovala proliferaci primárních kultur myších buněk hladké svaloviny stěny aorty i neonatálních krysích kardiomyocytů. Proliferační efekt byl více vyjádřen u mužské plazmy, pro níž je charakteristická absence významné reziduální enzymatické aktivity. Proliferační aktivita plazmy mužů i žen s FCH byla také vyšší ve srovnání s plazmou obou kontrolních skupin, tj. hypertenzních žen i zdravých jedinců. Tento nálezný opět potvrzuje, že krevní tlak, který je významným rizikovým faktorem vývoje srdeční a cévní hypertrofie u nemocných s arteriální hypertenzí (85), není zřetelně zodpovědným za progresi myocytárního zbytnění u FCH. Výsledky naší práce tedy podpořily hypotézu existence možného cirkulujícího, růst stimujícího faktoru, který by podporoval progresi kardiální a vaskulární hypertrofie.

Aerts se spol. vznesli hypotézu, zda-li deacylovaný metabolit Gb<sub>3</sub>, globotriaosylsfiningosin, jehož koncentrace jsou v plazmě nemocných s FCH výrazně zvýšené, by nemohl být oním faktorem zodpovědným za vývoj myocytární hypertrofie, jak bylo naznačeno v naší studii. V své práci Aerts se spol. prokázali, že globotriaosylsfiningosin je účinným inhibitorem aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A. Expozice hladkých svalových buněk cévní stěny, ale nikoli fibroblastů, globotriaosylsfiningosinu vedla k jejich proliferaci *in vitro*. Je tedy pravděpodobné, že globotriaosylsfiningosin představuje jeden z možných cirkulujících faktorů, které stimulují



vývoj srdeční a cévní hypertrofie. Prokázání dalších takovýchto růst podporujících působků je předmětem zkoumání specializovaných center.

V poslední práci, zaměřené na analýzu strukturálních a funkčních změn PK, jsme prokázali, že postižení PK je u nemocných s FCH obvyklým nálezem a jeho charakter odpovídá již dříve známým, typickým morfologickým i funkčním abnormalitám LK. Hypertrofie PK byla detekována u více než jedné třetiny jedinců a její výskyt byla asociován s přítomností hypertrofie LK. Na rozdíl od hypertrofie LK, která se častěji vyskytuje u mužů, byla prevalence hypertrofie PK srovnatelná u obou pohlaví. Stupeň hypertrofie PK, stejně jako LKMI, vykazoval významnou pozitivní korelaci s věkem nemocných a odráží tak progresivní charakter onemocnění. Tíže hypertrofie PK a LKMI nicméně významně korelovaly i po korekci na věk, což ukazuje na společný patogenetický mechanismus vedoucí ke zbytnění stěn obou srdečních komor. Korelace mezi PKT a systolickým tlakem v plicnici sice naznačuje možnost vlivu tlakových poměrů v plicnici na zbytnění PK, jedná se však o asociaci mírnou a je tedy vysoce pravděpodobné, že hlavní úlohu při vývoji hypertrofie PK hrají nehemodynamické faktory, obdobně jako je tomu u hypertrofie LK (123).

Hypertrofie PK nebyla u nemocných s FCH doprovázena dilatací PK či snížením její systolické funkce. V mnoha pracích včetně našich bylo ukázáno, že i globální systolická funkce LK hodnocená EF je u FCH zachována (86,91). Recentní studie využívající modernějších echokardiografických metod pro hodnocení systolické deformace myokardu však prokázaly, že kontraktilní funkce LK je u nemocných s FCH v porovnání s normálními jedinci určitým způsobem snižena (93). Výzkum kontraktilní funkce PK pomocí sofistikovaných zobrazovacích metod je proto jedním z výzkumných cílů naší pracovní skupiny.

Diastolická dysfunkce PK byla přítomna u téměř poloviny vyšetřených jedinců a ve valné většině se vyskytovala u nemocných s hypertrofií PK. Restriktivní typ plnění PK indikující přítomnost těžké diastolické dysfunkce komory nebyl zaznamenán ani u jednoho nemocného. Tyto nálezy ukazují, že i změny diastolické funkce PK odpovídají již dříve známým abnormalitám plnění LK.

Komplexním hodnocením změn PK u FCH se dosud zabýval jen Kampmann a spol. (78). Na souboru 129 jedinců prokázal přítomnost hypertrofie PK u 36%, jejíž prevalence narůstala s věkem nemocných. Prakticky všichni jedinci s hypertrofií PK (94%) vykazovali i změny geometrie LK. Tyto nálezy jsou zcela v souladu s výsledky naší studie. Systolická dysfunkce PK však byla v práci Kampmanna a spol. detekována u 13 nemocných. Možným vysvětlením této diskrepance je rozdílnost samotné metodiky hodnocení systolické funkce PK. Diastolická dysfunkce byla v této studii popsána u téměř 70% nemocných s hypertrofií PK, přičemž u 13 z nich se jednalo o tzv. pseudonormalizaci plnění či restriktivní typ diastolické dysfunkce. Vysoká prevalence poruchy plnění PK odpovídá i výsledkům naší práce.

## 6 Závěry

Prokázali jsme, že strukturální změny LK jsou u nemocných s FCH časté a projevují se především vývojem hypertrofie LK. Potvrdili jsme hypotézu, že koncentrická hypertrofie a remodelace jsou dominantními geometrickými typy změn morfologie LK. Také byla potvrzena hypotéza, že postižení LK jeví souvislost s věkem nemocných a odpovídá celkové tíži onemocnění. Prevalence a tíže hypertrofie LK byla sice vyšší u mužů, postižení žen však bylo časté a ukázalo tak na skutečnost, že ženy nejsou jen pouhými přenašečkami onemocnění. Dále jsme prokázali, že strukturální změny LK nejsou doprovázeny zhoršením celkové systolické funkce LK hodnocené klasickými echokardiografickými parametry. Diastolická dysfunkce LK je však u nemocných s FCH velmi častým nálezem a souvisí s progresí hmotnosti LK. Těžké, restriktivní postižení diastolické funkce LK, dříve často uváděné jako typické pro FCH, je ovšem zcela raritní.

Demonstrovali jsme také vysokou prevalenci morfologických abnormalit aortální a mitrální chlopně, které však nevedou k hemodynamicky významným vadám. Nepotvrdili jsme častý výskyt prolapsu mitrální chlopně, uváděný v dřívějších pracích.

Při porovnání diagnostické přesnosti tkáňové dopplerovské echokardiografie a barevného mapování vtoku LK v hodnocení změn diastolické funkce LK jsme nepotvrdili předpoklad srovnatelné výpovědní hodnoty obou metod. Časně diastolická rychlost mitrálního anulu hodnocená tkáňovou dopplerovskou echokardiografií se ukázala být lepším parametrem pro odlišení normální a abnormální diastolické funkce LK než rychlost propagace proudění vtoku LK. Limitací užití rychlosti propagace proudění jakožto indexu plnění LK u jedinců s FCH je její závislost na systolické funkci a geometrických změnách LK a výši předtížení. Tkáňová

dopplerovská echokardiografie představuje slibnou metodu nejen pro hodnocení diastolické funkce LK, ale také pro možnost identifikace subklinického myokardiálního postižení.

Ve spolupráci s kolegy z Lausanne jsme prokázali difúzní zesílení stěn ACC u mužů i žen s FCH, vykazující asociaci s věkem nemocných. Tato hypertrofie stěn karotického řečiště se jeví být projevem základního onemocnění, neboť zjevné aterosklerotické postižení jsme u nemocných s FCH nezjistili. Asociace mezi tíží zesílení stěny karotických tepen a hmotností LK pak ukazuje na oprávněnost hypotézy jejich společné patogeneze.

V experimentální studii byl také potvrzen proliferativní efekt plazmy nemocných s FCH na zvířecí kardiomyocyty a hladkosvalové buňky cévní stěny, naznačující přítomnost růst stimulujících faktorů v cirkulaci jedinců s FCH. Následná práce jiných autorů ukázala, že tuto růst stimulující aktivitu vykazuje metabolit Gb<sub>3</sub>, globotriaosylsfiningosin. Proliferační vliv metabolitů Gb<sub>3</sub> na kardiomyocyty i buňky hladké svaloviny stěny cév by mohl vysvětlovat patogenezi kardiální i vaskulární hypertrofie, v níž vlastní intracelulární depozice Gb<sub>3</sub> hraje minoritní úlohu.

V poslední studii jsme potvrdili hypotézu, že strukturální a funkční změny PK mají obdobný charakter a odpovídají stupni postižení LK. Hypertrofie PK se vyskytuje téměř výhradně u jedinců s již vyjádřenou hypertrofií LK, a její tíže souvisí s věkem nemocných. Zbytnění stěny PK není doprovázeno systolickou dysfunkcí, častá je ovšem přítomnost mírné až středně těžké poruchy diastolické funkce.

## 7 Literatura

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexoside deficiency. *N Engl J Med* 1967;276: 1163-1967.
2. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM:  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease, 3733-3774. In: Scriver, C.R., Beauder, A.L., Sly, W.S., eds. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
3. Fabry J. Beitrag zur kenntnis de purpura hemmorhagica nodularis. *Arch Dermatol Syph* 1898;43: 187.
4. Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermat* 1898;10: 113.
5. Mach L. Biosynthesis of lysosomal proteinases in health and disease. *Biol Chem* 2002;383: 751-756.
6. Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Manose-6-phosphate receptors: new twists in the tale. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4: 202-212..
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281: 249-254.
8. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79: 31-40.
9. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Invest Med* 2000;48: 227-235.
10. Blaydon D, Hill J, Winchester B. Fabry disease: twenty novel GLA mutations in 35 families. *Hum Mutat* 2001;18: 459.
11. Schäffer E, Baron K, Widmer U, et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 2005;25: 412

12. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med* 2005;83:647-654.
13. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38: 769-775.
14. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001;24: 715-724.
15. Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007;146: 425-433.
16. Vedder AC, Strijland A, Bergh Weerman MA, et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue.
17. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34: 236-242.
18. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract* 2006;60: 1053-1059.
19. Sodi A, Ioannis AL, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91: 210-214.
20. Hegeman S, Hajioff D, Conti G, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006;36: 654-662.
21. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 790-799.
22. Cybulla M, Schaefer E, Senft S, et al. Chronic renal failure and proteinuria in adulthood: Fabry disease predominantly affecting the kidneys. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 82-89.

23. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of  $\alpha$ -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002;81: 122-138.
24. Giacomini PS, Shannon PT, Clarke JT, et al. Fabry's disease presenting as stroke in a young female. *Can J Neurol Sci* 2004;31: 112-114.
25. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969;24: 95-110.
26. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, et al. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J* 1980;100: 807-812.
27. Goldman ME, Cantor R, Schwarz MF, et al. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7: 1157-1161.
28. Hillsley RE, Hernandez E, Steenbergen C, et al. Inherited restrictive cardiomyopathy in a 74-year old woman. A case of Fabry's disease. *Am Heart J* 1995;129: 199-202.
29. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, et al. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998;98: 1457-1459.
30. Desnick RJ, Bleiden LC, Sharp HL, et al. Cardiac valvular abnormalities in Fabry's disease: clinical morphologic and biochemical studies. *Circulation* 1976;54: 818-824.
31. Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1984.
32. Elleder M, Bradová V, Šmíd F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417: 449-455.
33. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324: 395-399.

34. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete AV block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992;68: 323-325.
35. Roudebush CP, Foerster JM, Bing OH. The abbreviated PR interval of Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973;289: 357-358.
36. Pochis WT, Litzow JT, Kong BG et al. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with short PR interval. *Am J Cardiol* 1994;74: 203-204.
37. Suzuki M, Goto T, Kato R, et al. Combined atrioventricular block and sinus node dysfunction in Fabry's disease. *Am Heart J* 1990;120:438-440.
38. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96:842-846.
39. Linhart A, Magage S, Paleček T, et al.: Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;439: 15-20.
40. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH, et al.: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38: 750-760.
41. Linhart A, Lubanda JC, Paleček T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(suppl 2): 75-83.
42. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28: 563-573.
43. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006;92:357-360.



44. Becker AE, Schoorl R, Balk AG, et al. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975;36: 829-835.
45. Hughes DA, Mehta AB. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Pædiatr Suppl* 2005;447: 15-20.
46. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996;40: 8-17.
47. Mehta A, Ginsberg G. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Pædiatr Suppl* 2005;447: 24-27.
48. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366: 1794-1796.
49. Kallikokoski RJ, Kallikokoski KK, Penttinen M, et al. Structural and functional changes in peripheral vasculature of Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 2006;29: 660-666.
50. Stemper B, Hilz MJ. Postischemic cutaneous hyperperfusion in the presence of forearm hypoperfusion suggests sympathetic vasomotor dysfunction in Fabry disease. *J Neurol* 2003;250: 970-976.
51. Altarescu G, Moore DF, Pursley R, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke*. 2001;32: 1559-1562.
52. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation* 2001;104: 1506-1512.
53. Moore DF, Herscovitch P, Schiffmann R. Selective arterial distribution of cerebral hyperperfusion in Fabry disease. *J Neuroimaging*. 2001;11: 303-307.
54. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000;47: 229-233.

55. Sokolow M, Lyon T. Ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;37: 161-186.
56. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58: 1072-83.
57. 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.
58. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 1251-1260.
59. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 1056-1062.
60. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric pattern in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 879-884.
61. Devereux RB, Liebson PR, Horan MU. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987;9(suppl II): II-97-II-104.
62. Weyman AE, Doty WD. Left ventricle. In: Weyman AE, editor. *Cross Sectional Echocardiography*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1982. p. 267.
63. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1753-1760.
64. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57: 1124-1129.

65. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75: 175-183.
66. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, et al. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9: 952-959.
67. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59: 956-960.
68. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114: 345-352.
69. Rakowski H, Appleton CP, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement of and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9: 736-760.
70. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, et al. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10: 271-292.
71. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 618-628.
72. Brun P, Tribouilly C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 420-432.
73. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 201-228.

74. Polak JF. Carotid ultrasound. *Radiol Clin North Am* 2001;39:569-589.
75. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340: 14-22.
76. Hammarstrom E, Wrane B, Pinto FJ, et al. Tricuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4: 131-139.
77. Bommer W, Weinert L, Neumann A, et al. Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60: 91-100.
78. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatrica* 2005;94(Suppl 447): 15-18.
79. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al. Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 99-108.
80. Matsukubo H, Matsuura T, Endo N, et al. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. A new application of subxiphoid echocardiography. *Circulation* 1977;56: 278-284.
81. Baker BJ, Scovil JA, Kane JJ, et al. Echocardiographic detection of right ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1983;105: 611-614.
82. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70: 657-662.
83. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66: 493-496.
84. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104: 2797-2802.

85. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, et al. Left ventricular hypertrophy as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 1992;5: 175S-181S.
86. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1668-1674.
87. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28: 1228-1235.
88. Hoigné P, Attenhofer Jost CH, Duru F, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2006;111: 413-422.
89. Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP. Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis: a function of ultrastructural analogy. *J Clin Ultrasound* 1983;11: 437-441.
90. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, et al. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998;14: 81-84.
91. Shah JS, Lee P, Hughes D, et al. The natural history of left ventricular systolic function in Anderson-Fabry disease. *Heart* 2005;91: 533-534.
92. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108: 1299-1301.
93. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26: 1221-1227.
94. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-1984.

95. Rajiv C, Vinereanu D, Fraser AG. Tissue Doppler imaging for the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2004;19: 430-436.
96. Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. A high incidence of mitral valve prolapse in hemizygotes and heterozygotes. *Clin Genet* 1986;29: 276-283.
97. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998;157: 534-538.
98. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;74: 187-196.
99. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 1017-26.
100. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21: 1687-1696.
101. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, et al. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1819-1826.
102. Kim YJ, Sohn DW. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13: 980-985.
103. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a komparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788-1794.
104. Gorcsan J. Tissue Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2000;15: 323-329.

105. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 474-480.
106. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 278-285.
107. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1 527-1533.
108. Garcia MJ, Palac RT, Malenka DJ, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a relatively preload-independent index of left ventricular filling. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 129-137.
109. Paleček T, Linhart A, Bultas J, et al. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2004;5: 196-204.
110. Ohte N, Narita H, Akita S, et al. Striking effect of left ventricular systolic performance on propagation velocity of left ventricular early diastolic filling flow. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14: 1070-1074.
111. Barbier P, Grimaldi A, Alimento M, et al. Echocardiographic determinants of mitral early flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2002;90: 613-619.
112. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19: 872-879.
113. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91: 780-784.

114. Mizuno H, Ohte N, Wakami K, et al. Peak mitral annular velocity during early diastole and propagation velocity of early diastolic filling flow are not interchangeable as the parameters of left ventricular early diastolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:1467-1471.
115. Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR, et al. Cardiovascular risk factors for early carotid atherosclerosis in the general population: the Edinburgh Artery Study. *J Cardiovasc Risk* 1997;4: 357-362.
116. Mannami T, Baba S, Ogata J. Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of Japanese city: the Suita Study. *Arch Intern Med* 2000;160: 2297-2303.
117. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998;16: 949-961.
118. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Carotid intima-media wall thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96: 1432-1437.
119. Chambless LE, Weiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1997;146: 483-494.
120. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24: 2151-2155.
121. Sechtem U, Mahrholdt H, Vogelsberg H. Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. *Heart* 2007;93: 1520-1527.
122. Moon JC, Sheppard M, Reed E, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8: 479-482.



123. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007;93: 528-535.

## 8 Seznam zkratek

A - vrcholová rychlost pozdně diastolického transmitrálního toku

ACC – společná karotická tepna

Adur – doba trvání pozdně diastolického transmitrálního toku

Ardur - doba trvání pozdně diastolického toku v plicní žíle

At - vrcholová rychlost pozdně diastolického transtrikuspidálního toku

DT-E – decelerační čas rychlosti časně diastolického transmitrálního toku

DT-Et - decelerační čas rychlosti časně diastolického transtrikuspidálního toku

E – vrcholová rychlost časně diastolického transmitrálního toku

EF – ejekční frakce

Em - vrcholová rychlost mitrálního anulu v časně diastole

Et – vrcholová rychlost časně diastolického transtrikuspidálního toku

EDV – konečný diastolický objem

ESV – konečný systolický objem

FCH – Fabryho choroba

FZ – frakční zkrácení

IMT – komplex intima-media

IVS – interventrikulární septum

LK – levá komora

LKd – konečný diastolický rozměr levé komory

LKMI – index hmotnosti levé komory

LKs – konečný systolický rozměr levé komory

PK – pravá komora

PKd – konečný diastolický rozměr pravé komory

PKT – tloušťka stěny pravé komory

TAPSE – amplituda systolického pohybu trikuspidálního anulu

Vp – rychlost propagace časného transmitrálního průtoku

zsLK – zadní stěna levé komory

## 9 Seznam tabulek

Tab. 1	Schéma klasifikace diastolické funkce LK podle Canadian Consensus on Diastolic Dysfunction.....	24
Tab. 2	Klinické charakteristiky populace studie zaměřené na strukturu a funkci LK.....	36
Tab. 3	Výsledky echokardiografických měření studie zaměřené na strukturu a funkci LK.....	38
Tab. 4	Hodnoty parametrů systolické a diastolické funkce LK dle přítomnosti či absence hypertrofie LK.....	41
Tab. 5	Klinické charakteristiky studijních skupin z práce zaměřené na srovnání diagnostické nových echokardiografických metod hodnocení diastolické funkce LK.....	44
Tab. 6	Základní parametry levé síně a LK obou studijních skupin.....	45
Tab. 7	Parametry transmitrálního průtoku a toku v plicní žíle obou studijních skupin dle subtypu diastolické funkce.....	46
Tab. 8	Demografické a klinické charakteristiky studijní a kontrolní skupiny práce zabývající se postižením karotického řečiště.....	50
Tab. 9	Demografické a klinické charakteristiky jedinců ze studie zabývající se vztahem mezi hypertrofií LK a IMT ACC.....	56
Tab. 10	Výsledky echokardiografických měření LK a hodnocení IMT ACC u jedinců s FCH.....	57
Tab. 11	Klinické charakteristiky neléčených žen s nově zjištěnou arteriální hypertenzí.....	58
Tab. 12	Proliferační indexy a metabolické aktivity krysích buněk hladké svaloviny stěny aorty a neonatálních myších kardiomyocytů u jednotlivých studijních populací.....	59

Tab. 13	Základní charakteristiky studijní populace práce zabývající se strukturou a funkcí	
PK.....		62
Tab. 14	Výsledky echokardiografických měření studie zabývající se strukturou a funkcí	
PK.....		63

## 10 Seznam grafů

Graf 1	Prevalence klinických známek a symptomů podle pohlaví vyšetřených jedinců.....	37
Graf 2	Prevalence geometrických typů LK a jejich frekvence podle pohlaví.....	39
Graf 3	Korelace LKMI s věkem a aktivitou $\alpha$ -galaktozidázy A.....	40
Graf 4	Vztah mezi hypertrofií LK a přítomností klinických symptomů a známek onemocnění.....	42
Graf 5	ROC analýza relativní přesnosti Em a Vp v odlišení normální a abnormální diastolické funkce LK.....	47
Graf 6	Srovnání IMT ACC jedinců s FCH a kontrolních jedinců.....	53
Graf 7	Korelace mezi IMT ACC a proliferačním indexem buněk hladké svaloviny aorty u jednotlivých studijních skupin.....	60
Graf 8	Korelace mezi IMT ACC a proliferačním indexem kardiomyocytů u jednotlivých studijních skupin.....	61
Graf 9	Vztah mezi přítomností hypertrofie PK a LK.....	64
Graf 10	Korelace mezi LKMI a PKT.....	65

## 11 Seznam obrázků

Obr. 1	12ti svodový EKG záznam jedince s FCH demonstrující krátký PQ interval, voltážová kritéria hypertrofie LK a změny úseku ST a vln T.....	12
Obr. 2	Ukázka jednorozměrného záznamu struktur LK získaného v parasternální projekci na dlouhou osu.....	19
Obr. 3	Pulzně dopplerovský záznam transmitrálního průtoku získaný z apikální 4-dutinové projekce.....	21
Obr. 4	Pulzně dopplerovský záznam toku v pravé horní plicní žíle získaný z apikální 4-dutinové projekce.....	25
Obr. 5	Ukázka pulzní tkáňové dopplerovské echokardiografie laterálního mitrálního anulu.....	26
Obr. 6	Ukázka barevného mapování vtoku LK jednorozměrným způsobem.....	27
Obr. 7	Ukázka aterosklerotického plátu lokalizovaného v bifurkaci ACC.....	28
Obr. 8	Ukázka hodnocení IMT ACC.....	29
Obr. 9	Jednorozměrný záznam pohybu trikuspidálního anulu získaný z apikální 4-dutinové projekce.....	33
Obr. 10	Jednorozměrný záznam stěny PK získaný v subkostální projekci.....	34

## 12 Seznam publikací autora

### A) Publikace s IF *in extenso*, které jsou ve vztahu k tématu dizertační práce

1. **Paleček T**, Linhart A, Lubanda JC, Magage S, Karetová D, Bultas J, Aschermann M. Early diastolic mitral annular velocity and color M-mode flow propagation velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with Fabry disease. *Heart Vessels* 2006;21: 13-19. IF =1,346
2. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadi S, Steinmann B, Burnier M, **Paleček T**, Bultas J, Hayoz D. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry Disease. Evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 839-844. IF=7,053
3. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Jeanrenaud X, **Paleček T**, Bultas J, Burnier M, Hayoz D. Increased carotid intima - media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatrica* 2006;(Suppl.451): 63-68. IF=1,277
4. Magage S, Linhart A, Bultas J, Vojáček J, Mates M, **Paleček T**, Popelová J, Tintera J, Aschermann M, Goldman ME, Desnick RJ. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography* 2005;22: 333-339. IF=0,877
5. Linhart A, Magage S, **Paleček T**, Bultas J. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr* 2002;91(Suppl 439): 15-20. IF=1,582
6. Linhart A, Lubanda JC, **Paleček T**, Bultas J, Karetová D, Ledvinová J, Elleder M, Aschermann M. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(Suppl 2): 75-83. IF=1,577



7. Linhart A, **Paleček T**, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupětová H, Elleder M, Aschermann M. New insight in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J 2000;139: 1101-1110. IF= 2,021

**B) Publikace bez IF *in extenso*, které jsou ve vztahu k tématu dizertační práce**

1. **Paleček T**, Linhart A, Magage S, Lubanda JC, Karetová D, Bultas J, Aschermann M. Multicentrický screening Fabryho choroby u jedinců s nevysvětlitelnou hypertrofií levé komory. FACSS-desing studie. Cor et Vasa 2005;47: 242-245.

2. **Paleček T**, Lubanda JC, Magage S, Karetová D, Bultas J, Linhart A. Kardiální manifestace Fabryho choroby: současné znalosti. Vnitřní lékařství 2004;50: 846-851.

**C) Publikace s IF *in extenso*, bez vztahu k tématu dizertační práce**

1. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, Sutera L, Egle I, Giovanna E, Azzarelli S, **Paleček T**, Di Gesaro G, Cascio C, Novo G, Akashi Y, Novo S. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;127: 121-123. IF=2,234

3. Lubanda JC, **Paleček T- korespondující autor**, Trckova R, Wilson JM, Linhart A. Preload dependence of the time interval between onsets of mitral inflow and early diastolic mitral annular velocity: a study in healthy subjects. Echocardiography 2008;25: 249-255. IF=1,05

4. **Paleček T**, Skalická L, Lachmanová J, Tesař V, Linhart A. Effect of preload reduction by hemodialysis on conventional and novel echocardiographic parameters of left ventricular structure and function. Echocardiography 2008;25: 162-168. IF =1,05

5. **Paleček T**, Lindner J, Vitkova I, Linhart A. Papillary fibroelastoma arising from the left ventricular apex associated with nonspecific systemic symptoms. Echocardiography 2008;25: 526-528. IF=1,05

6. **Paleček T**, Jansa P, Ambrož D, Hlubocká Z, Horák J, Škvařilová M, Aschermann M, Linhart A. Pulmonary artery pulsatility indexes in differentiating chronic pulmonary thromboembolism from pulmonary arterial hypertension. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23(suppl.2): S35-S41. IF=3,062
7. Pěnička M, Horák J, Kobylka P, Pytlík R, Kozák T, Bělohlávek O, Lang O, Skalická H, Šimek S, **Paleček T**, Linhart A, Aschermann M, Widimský P. Intracoronary injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with large anterior acute myocardial infarction: a prematurely terminated randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 2373-2374. IF= 9,701
8. **Paleček T**, Linhart A. Comparison of early diastolic annular velocities measured at various sites of mitral annulus in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Heart Vessels*. 2007;22: 67-72. IF=1,056
9. Lindner J, Jansa P, Kunstýř J, Mayer E, Bláha J, **Paleček T**, Aschermann M, Grus T, Ambrož D, Tošovský J, Vítková I. Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic—Pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54: 528-531. IF=0,935
10. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, **Paleček T**, D'hooge J, Bijnsens B, Rademakers F, Sutherland GR. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1113-1120. IF=1,513
11. Magage S, Linhart A, Bultas J, Vojáček J, Mates M, **Paleček T**, Popelová J, Tintera J, Aschermann M, Goldman ME, Desnick RJ. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography* 2005;22: 333-339. IF=0,877

#### **D) Publikace bez IF *in extenso*, bez vztahu k tématu dizertační práce**

1. Fazio G, Barbaro G, Sutera L, Guttilla D, Pizzuto C, Azzarelli S, **Paleček T**, Di Gesaro G, Lombardi R, Akashi Y, Novo S. Clinical finding of Takotsubo cardiomyopathy: results from a multicenter international study. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2008;9: 239-244.
2. Tegzová D, Ambrož D, Jansa P, **Paleček T**, Dušek L. Možnosti časně detekce závažných kardiovaskulárních projevů SLE. *Česká revmatologie* 2007;15: 131-141.
3. **Paleček T**, Linhart A. Vyšetřovací metody - selhání pravého srdce. *Postgraduální medicína* 2007;(Mimořádná příloha): 21-26.
4. **Paleček T**, Jansa P, Linhart A. Echokardiografie - základní neinvazivní metoda v diagnostice plicní hypertenze. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2007;4: 20-23.
5. Marešová J, Jansa P, Bečvář R, **Paleček T**, Ambrož D, Poláček P, Linhart A. Plicní arteriální hypertenze u systémové sklerodermie. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2007;4: 30-32.
6. Kuchynka P, **Paleček T-korespondující autor**, Šimek S, Hulínská D, Magage S, Dostálová G, Havránek Š, Linhart A. Zánětlivá kardiomyopatie na podkladě borreliové infekce, bez systémové sérologické odezvy. *Cor et Vasa* 2007;49: 426-430.
7. Jansa P, Lindner J, Mayer E, **Paleček T**, Heller S, Křivánek J, Ambrož D, Aschermann M, Tošovský J, Linhart A. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. *Intervenční a akutní kardiologie* 2007;6(suppl.B): B34-B38.
8. Jansa P, Ambrož D, **Paleček T**, Poláček P, Marešová J, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A. Plicní arteriální hypertenze. *Kardiologická revue* 2007;9: 145-153.
9. Jansa P, Ambrož D, Marešová J, Jelínková L, Poláček P, **Paleček T**, Aschermann M, Linhart A. Long-term experience with treprostinil infusion treatment in patients with pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic. *Vnitr Lek* 2007;53: 333-337.

10. Ambrož D, Jansa P, Pretl M, **Paleček T**, Aschermann M, Linhart A. Těžká prekapilární plicní hypertenze u syndromu obstrukční spánkové apnoe. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2007;4: 33-36.
11. Škvarilová M, Lindner J, Hanzová B, Dusková J, Jansa P, **Paleček T**, Aschermann M. Pulmonary hypertension in Takayasu arteritis. Vnitr Lek 2007;53: 71-77.
12. Jansa P, Aschermann M, Lindner J, **Paleček T**, Ambrož D, Linhart A. Současné možnosti diagnostiky a léčby chronické plicní hypertenze. Časopis lékařů českých 2006;145: 264-268.
13. **Paleček T**, Linhart A, Jansa P, Lubanda JC, Bělohávek J, Humhal J, Susa Z, Aschermann M. Takotsubo kardiomyopatie: popis případu a přehled literatury. Časopis lékařů českých 2005;144: 405-408.
14. **Paleček T**, Linhart A, Dambrauskaite V. Echokardiografie a plicní vaskulární hypertenze. Kardioforum 2005;3: 11-19.
15. Jansa P, Lindner J, **Paleček T**, Škvarilová M, Horák J, Bečvář R, Tegzová D, Heller S, Kovářik A, Ambrož D, Kunstýř J, Linhart A, Aschermann M. Léčba nemocných s plicní hypertenzí. Postgraduální medicína 2005;3: 59-65.
16. Trefný M, **Paleček T**, Susa Z, Linhart A, Slavíček J, Trefný Z. Echokardiografické nálezy u syndromu spánkové apnoe. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2004;67: 260-264.
17. **Paleček T**, Linhart A, Horák J, Goláň L, Dobiáš M, Vaněk I, Aschermann M. Raritní kombinace těsné stenózy aortální bioprotézy s iatrogeně vzniklým Gerbodeho defektem. Cor et Vasa 2004;46: 183-186.
18. **Paleček T**, Linhart A, Bultas J, Aschermann M. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. Eur J Echocardiogr 2004;5: 196-204.

19. Linhart A, **Paleček T**, Vilikus Z, Aschermann M. Sportovní srdce z pohledu kardiologa. Kapitoly z kardiologie 2004;6: 88-95.
20. Lindner J, Jansa P, Kunstýř J, Mayer E, Grus T, Heller S, **Paleček T**, Linhart A, Aschermann M, Tošovský J. Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi. Cor et Vasa 2004;46: 552-555.
21. Holm F, **Paleček T**, Linhart A, Řezníček V, Aschermann M. Idiopatické aneuryzma arterie pulmonalis. Vnitřní lékařství 2003;49: 244-247.
22. Golán L, Šimek S, Linhart A, Cahlík T, **Paleček T**, Lubanda JC, Kořínek J, Beran S, Aschermann M. Srovnání cenové efektivity léčby akutního infarktu myokardu primární angioplastikou a trombolýzou. Vnitřní lékařství 2003;49: 97-102.
23. **Paleček T**, Linhart A, Kejřová E, Dobiáš M, Vaněk I, Aschermann M. Pseudoaneuryzma kompozitního aortálního štěpu s odtržením kmene levé koronární tepny. Postgraduální medicína 2002;4: 394-396.
24. **Paleček T**, Linhart A, Aschermann M. Jednorozměrné barevné mapování transmitrálního průtoku (color M-mode) užitečná metoda pro hodnocení diastolické funkce levé komory. Cor et Vasa 2002;44: 192-196.
25. **Paleček T**, Linhart A, Lubanda JC, Nedbal P, Humhal J, Aschermann M. Infekční endokarditida trikuspidální chlopně způsobená Streptococcus agalactiae, imitující tumor pravé síně. Cor et Vasa 2001;43: 145-148.
26. **Paleček T**, Kautzner J, Linhart A, Pšenička M, Aschermann M. Arytmogenní dysplazie pravé komory. Cor et Vasa 2001;43: 294-299.
27. Linhart A, **Paleček T**, Aschermann M. Koronární postižení při diabetu - prevence a léčba. Kapitoly z kardiologie 2001;3: 20-26.
28. Linhart A, **Paleček T**. Hypertenze a hypertrofie levé komory srdeční. Postgraduální medicína 2001;3: 309-315.

29. Linhart A, Golář L, **Paleček T**, Aschermann M. Význam detekce preklinické aterosklerózy. Lékařské listy 2001;50: 26-30.
30. Danzig V, Linhart A, Krška Z, **Paleček T**, Bani Hani A. Tolerance laparoskopických chirurgických výkonů u kardiaků. Kardiologická revue 2001;1: 160-162.
31. Staněk F, Jiráť S, **Paleček T**, Linhart A. Angioplastika periferních tepen - může duplexní ultrasonografie nahradit angiografickou kontrolu výkonu? Cor et Vasa 2000;42: 450-454.
32. Staněk F, Linhart A, **Paleček T**. Carotid artery atherosclerosis: is there any difference between subjects with symptomatic peripheral arterial disease and coronary artery disease? Cor et Vasa 2000;42: 384-388.
33. Linhart A, **Paleček T**, Lubanda JC, Aschermann M. Nové postupy v echokardiografii. Forum medicinae 2000: 10-16..
34. Linhart A, **Paleček T**, Zemánek D, Beran S, Sedláček K, Aschermann M. Ultrasonografie karotických tepen u nemocných před kardiochirurgickými výkony a v ostatních klinických indikacích. Cor et Vasa 1999;41: 327-331.

## 13 Přílohy

### **Klíčové práce publikované *in extenso*, tvořící podklad dizertační práce:**

1. Linhart A, **Paleček T**, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupětová H, Elleder M, Aschermann M. New insight in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139: 1101-1110. IF= 2,021
2. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadi S, Steinmann B, Burnier M, **Paleček T**, Bultas J, Hayoz D. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry Disease. Evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 839-844. IF=7,053
3. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Jeanrenaud X, **Paleček T**, Bultas J, Burnier M, Hayoz D. Increased carotid intima - media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatrica* 2006;(Suppl.451): 63-68. IF=1,277
4. **Paleček T**, Linhart A, Lubanda JC, Magage S, Karetová D, Bultas J, Aschermann M. Early diastolic mitral annular velocity and color M-mode flow propagation velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with Fabry disease. *Heart Vessels* 2006;21: 13-19. IF =1,346