

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Role echokardiografie v hodnocení funkčních a strukturálních změn myokardu

Role of echocardiography in the evaluation of functional and structural changes of
the myocardium

MUDr. Daniel Rob

Praha, 2022

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Zobrazovací metody v lékařství

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Andrea Burgetová, Ph.D., MBA

Školící pracoviště: II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Školitel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	6
3. Analýza role kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie levé komory srdeční a významných klinických událostí.....	7
4. Analýza senzitivity a specifity tkáňové dopplerovské echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby	9
5. Prospektivní analýza prevalence, charakteristiky srdečního selhání, aplikovatelnosti echokardiografických kritérií a jejich prognostického významu u Fabryho choroby.....	12
6. Diskuse	16
7. Závěry.....	19
Literatura	21
Seznam zkratek	30
Seznam publikací autora	32

Abstrakt

Echokardiografie představuje klíčovou metodu hodnocení funkčních a strukturálních změn u nemocných se srdečním onemocněním. Fabryho choroba (FCH) je geneticky podmíněné (X-vázané) lysosomální stádavé onemocnění způsobené mutacemi v genu pro enzym alfa-galaktosidázu A. Kardiovaskulární postižení je hlavní příčinou morbidity a mortality těchto pacientů. Cílem našich prací bylo upřesnit diagnostiku a rizikovou stratifikaci kardiálního postižení u FCH za použití echokardiografie.

V první retrospektivní části projektu jsme analyzovali vztah mezi hladinou kyseliny močové, vznikem a progresí hypertrofie levé komory (LK) srdeční a výskytem klinických událostí. Výsledky naší studie ukázaly silný vztah mezi hladinou kyseliny močové, vznikem a progresí hypertrofie LK srdeční, mortalitou i kardiovaskulárními událostmi. Hladinu kyseliny močové lze u FCH používat jako snadno dostupný marker kardiovaskulárního rizika.

V druhé části retrospektivního projektu jsme analyzovali schopnost identifikovat Fabry kardiomyopatii pomocí techniky tkáňové dopplerovské echokardiografie (TDI). I přes nižší rychlosti pohybu mitrálního anulu hodnocené TDI u pacientů s FCH, je překryv hodnot s obecnou populací příliš velký na to, aby umožnil spolehlivou diagnostiku FCH v klinické praxi.

V prospektivním projektu jsme studovali prevalenci, charakteristiky, prognózu a validitu současných echokardiografických kritérií pro stanovení srdečního selhání u FCH. Zjistili jsme vysoký výskyt srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí, jehož hlavním patogenetickým mechanismem je koncentrická hypertrofie LK. Echokardiografické parametry index hmotnosti LK, diastolické funkce (E/e') a globální longitudinální strain měly největší přesnost pro stanovení diagnózy srdečního selhání, silně korelovaly s hladinou natriuretických peptidů a predikovaly celkovou mortalitu i kardiovaskulární komplikace.

Abstract

Echocardiography plays a key role in the evaluation of functional and structural changes of the heart. Fabry disease (FD) is a genetic (X-linked) lysosomal storage disease caused by mutations in the gene for alpha-galactosidase A. Cardiovascular involvement is a major cause of morbidity and mortality in FD. The aim of our work was to refine the diagnosis and risk stratification of Fabry cardiac involvement using echocardiography.

In the first part of our retrospective project, we analysed the relationship between the uric acid level, development, and progression of left ventricular (LV) hypertrophy and adverse events. Our results showed a strong relationship between uric acid level and progression of LV hypertrophy, mortality, and cardiovascular events. Uric acid can be used as a marker of cardiovascular risk in FD.

In the second part of our retrospective project, we analysed the diagnostic value of tissue doppler imaging (TDI) of mitral annular velocities in Fabry cardiomyopathy. Despite the lower TDI mitral annular velocities in FD, the overlap with the general population is too large to allow reliable diagnosis of FD in routine clinical practice.

In the prospective study, we analysed the prevalence, characteristics, prognosis, and validity of the current echocardiographic criteria for heart failure (HF) in FD. The study found a high prevalence of symptomatic HF in FD. HF with preserved ejection fraction caused by LV concentric hypertrophy was the dominant phenotype. LV mass index, E/e' and global longitudinal strain yielded the highest diagnostic utility for HF diagnosis and were significantly correlated with levels of natriuretic peptides and prognosis. Echocardiographic criteria proposed by current HF guidelines apply to Fabry patients and predict cardiovascular events.

1. Úvod

Echokardiografie představuje klíčovou metodu hodnocení funkčních a strukturálních změn u nemocných se srdečním onemocněním. Stávající data a postupy používané v kvantifikaci jednotlivých srdečních struktur, tvorbě diagnostických kritérií a algoritmů vznikají většinou na základě sledování a analýzy rozsáhlých souborů nemocných v obecné populaci. Takto získaná a interpretovaná data jsou však výsledkem nutné simplifikace a často nejsou schopna reflektovat specifické charakteristiky jednotlivých subpopulací. Mezi specifické populace, kde je aplikovatelnost a reprodukovatelnost kritérií i algoritmů spleťtá, patří pacienti s kardiomyopatiemi (Elliot P.M. et al., 2014). Pro přesnou diagnostiku, rizikovou stratifikaci a s tím související správnou léčbu pacientů potřebujeme cílené studie.

Fabryho choroba (FCH) je geneticky podmíněné (X-vázané) lysosomální stárádávě onemocnění způsobené mutacemi v genu pro alfa-galaktosidásu A (GLA). Mutace v genu GLA vedou ke snížení či úplné absenci enzymatické aktivity alfa-galaktosidásy A (AGAL-A). Výsledkem je akumulace glykosfingolipidů v tkáních a orgánech, které vede k jejich poškození a klinické manifestaci onemocnění (Germain D.P., 2010; Linhart A. et al., 2020). Jedním z hlavních a prognosticky nejvýznamnějších projevů tohoto multiorgánového onemocnění je postižení kardiovaskulárního systému s rozvojem kardiomyopatie (Linhart A. et al., 2020). Echokardiografie hraje zásadní roli v diagnostice, sledování i rozhodování o léčbě těchto pacientů (Linhart A. et al., 2020).

Cílem předkládané disertační práce je shrnout poznatky z výzkumu zaměřeného na hodnocení funkčních a strukturálních změn myokardu pomocí echokardiografie u pacientů s Fabryho chorobou.

2. Hypotézy a cíle práce

V rámci první studie jsme provedli obsáhlou retrospektivní analýzu souboru pacientů sledovaných v Centru pro Fabryho chorobu při II. interní klinice 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. V první části této retrospektivní analýzy jsme se zaměřili na prognostickou hodnotu běžně stanovovaného laboratorního parametru kyseliny močové a jeho vztahu k rozvoji a progresi hypertrofie LK srdeční stanovenou pomocí echokardiografie i ke vzniku významných klinických událostí (úmrtí, kardiovaskulární příhody, progresse renální insuficience). Naší základní hypotézou bylo, že kyselina močová, která představuje marker metabolického rizika, zánětu a endoteliální dysfunkce (Feig D.I. et al., 2008), bude korelovat s rozvojem a progresí hypertrofie LK srdeční i výskytem klinických příhod u FCH a může tak sloužit jako dostupný rutinně

používaný marker pro identifikaci pacientů v riziku rozvoje a progresu kardiomyopatie i klinických příhod.

Ve druhé části naší retrospektivní studie jsme si dali za cíl stanovit diagnostickou přesnost vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu hodnocených technikou pulzně dopplerovské tkáňové echokardiografie (PW-TDI) u FCH, jelikož některé předchozí práce udávaly velmi vysokou senzitivitu a specificitu PW-TDI v diagnóze i detekci časného postižení Fabry kardiomyopatie (Pieron M. et al., 2004; Toro R. et al., 2009; Zamorano J.L. et al., 2011). Naší hypotézou bylo, že alterace TDI bude u pacientů s FCH častější než v obecné populaci, ale senzitivita ani specificita tohoto vyšetření neumožní spolehlivou diagnostiku FCH v klinické praxi.

Dalším a hlavním cílem byl prospektivní projekt, který jsme zahájili v roce 2016. Součástí této práce jsou pak výsledky klidové echokardiografické analýzy, ve které jsme chtěli ověřit aplikovatelnost echokardiografických kritérií pro diagnostiku syndromu srdečního selhání u FCH (Ponikowski P. et al., 2016; McDonagh T.A. et al., 2021), upřesnit podíl systolické a diastolické dysfunkce na rozvoji srdečního selhání za použití pokročilých echokardiografických metod (TDI, GLS), zjistit prevalenci srdečního selhání u Fabry populace, a určit vliv diagnózy srdečního selhání na prognózu pacientů s FCH v průběhu longitudinálního sledování. Naší hypotézou bylo, že současná echokardiografická kritéria pro srdeční selhání budou mít vyšší senzitivitu a nízkou specificitu v porovnání s obecnou populací, na kterou jsou validována a cílena, a pokročilé metody echokardiografického zobrazení budou hrát důležitou roli v diagnostice i stratifikaci rizika pacientů s FCH.

3. Analýza role kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie levé komory srdeční a významných klinických událostí

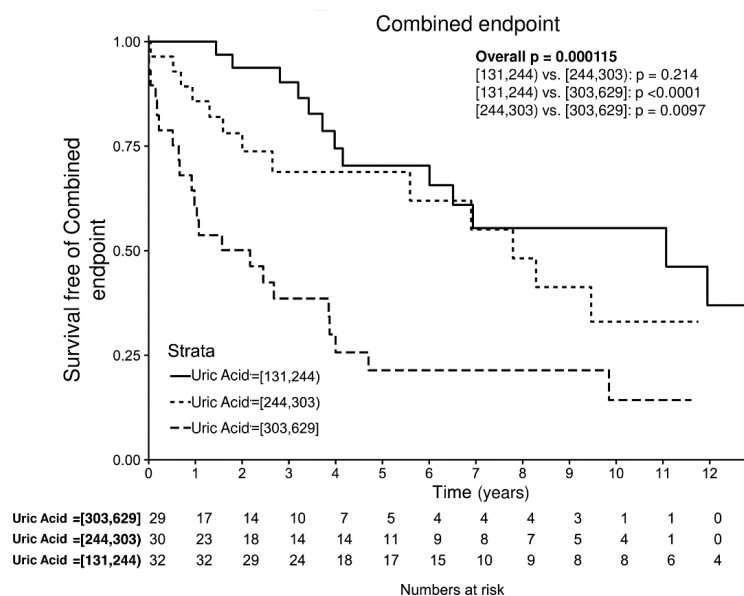
Cíle a metody. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnotit potenciální roli kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie LK srdeční, rizika úmrtí, kardiovaskulárních událostí a zhoršení renální insuficience v kohortě Fabry pacientů.

V rámci retrospektivní analýzy systematicky sledovaného souboru Fabry pacientů jsme analyzovali data 119 dospělých (≥ 18 let) pacientů, kteří byli sledováni v Centru pro Fabryho chorobu II. interní kliniky mezi roky 2000 až 2015. Echokardiografická vyšetření probíhala na přístrojích GE Vivid 7 a Vivid 9 a všechna měření byla prováděna za pomoci softwaru Echopac Workstation. Hodnocení funkce a morfologie LK bylo provedeno v souladu s mezinárodními doporučeními (Lang R. et al., 2015). Mezi sledované události v této studii byly zařazeny 1) progresu hypertrofie LK definovaná jako vzestup LVMi o 30 g/m^2 , 2) úmrtí

ze všech příčin, 3) kardiální komplikace zahrnující vznik anginy pectoris, akutní infarkt myokardu, rozvoj srdečního selhání, synkopa, arytmie, implantace kardiostimulátoru anebo defibrilátoru, 4) progresse renální insuficience definovaná jako pokles eGFR o více než 10 ml/min/1.73 m² anebo nutnost dialýzy, 5) transitorní ischemická ataka anebo cévní mozková příhoda. Primární ukazatel této studie byl kompozitní, definován jako výskyt alespoň jedné z výše uvedených sledovaných klinických událostí.

Hlavní výsledky. Během sledování jsme u celkem 64 ze 119 pacientů zaznamenali výskyt alespoň jedné ze sledovaných klinických událostí (primární kompozitní ukazatel studie). Pacienti s nejvyšší hladinou kyseliny močové měli statisticky signifikantně vyšší výskyt klinických událostí v porovnání s pacienty v prvním a druhém tercilu, **Graf 3.1**.

Graf 3.1. Kaplanova-Meierova analýza kombinovaného primární ukazatele dle tercilů kyseliny močové. Pacienti s nejvyšší hladinou měli signifikantně vyšší výskyt klinických událostí.



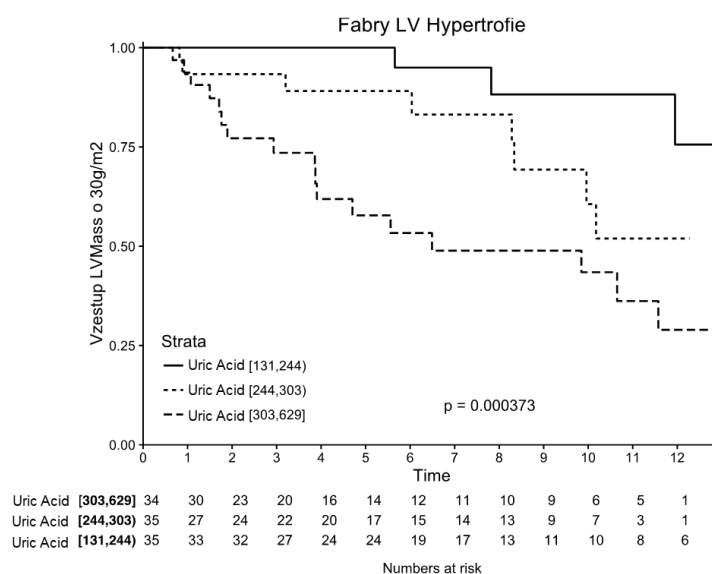
Hladina kyseliny močové dokonce zůstala jako nezávislý prediktor klinických událostí i v multivariačním modelu po adjustaci na věk, pohlaví a renální funkce (hazard ratio [HR] pro 20 μmol/l zvýšení 1,09; 95% konfidenční interval 1,00–1,19, p = 0,04, **Tabulka 3.3**).

Tabulka 3.3. Multivariační model pro primární kompozitní ukazatel.

Charakteristika	HR (95% CI)	Hodnota P
Kyselina močová (vzestup o 20 umol/l)	1,09 (1,00–1,19)	0,040
eGRF (pokles o 10 ml/min/1,72 m ²)	0,92 (0,78–1,08)	0,311
Věk (vzestup o 10 let)	1,21 (0,92–1,60)	0,171
Ženské pohlaví	0,44 (0,22–0,86)	0,017

Hladina kyseliny močové velmi dobře predikovala rozvoj a progresi hypertrofie LK srdeční ($p < 0,001$, **Graf 3.2**). Pacienti v nejvyšším tercilu hladiny kyseliny močové měli značně zvýšené riziko rozvoje a progresu hypertrofie LK proti pacientům v prvním tercilu (HR 8,01, 95% CI 2,35–27,7, $p < 0,001$).

Graf 3.2. Kaplanova-Meierova analýza výskytu hypertrofie LK hodnocené parametrem LVMi dle tercilů hladiny kyseliny močové. Pacienti s vyšší hladinou kyseliny močové měli signifikantně častější progresi hypertrofie LK.



4. Analýza senzitivity a specificity tkáňové dopplerovské echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby

Cíle a metody. Cílem druhé části naší retrospektivní studie bylo ověřit diagnostickou přesnost a použitelnost hodnot vrcholových rychlostí mitrálního anulu hodnocených technikou PW-TDI v časně identifikaci a diferenciální diagnostice Fabry kardiomyopatie.

V této části retrospektivního projektu jsme analyzovali data 124 Fabry pacientů, kteří byli pravidelně sledováni mezi roky 2000 až 2015 a podstoupili celkem 526 echokardiografických vyšetření s PW-TDI analýzou. Jako kontrolní skupina pro účely této studie byla vybrána neselektovaná populace 1785 pacientů, kteří podstoupili echokardiografické vyšetření v rámci epidemiologické studie POST-MONICA (Marek J. et al., 2019).

Pohyb mitrálního anulu byl hodnocen technikou PW-TDI s umístěním vzorkovacího objemu na úrovni septa a laterální části mitrálního anulu z apikální čtyřdutinové projekce se získáním hodnot maximální systolické (s'), časně diastolické (e') a pozdně diastolické rychlosti (a'). Pro účely této studie byly vrcholové rychlosti pohybu mitrálního anulu TDI vyjádřeny

v násobcích standardních deviací (Z-skóre) od očekávaných hodnot v obecné populaci pro daný věk a pohlaví. Hodnoty pro obecnou populaci byly vypočteny z neselektovaného vzorku pacientů epidemiologické studie POST-MONICA (Marek J. et al., 2019).

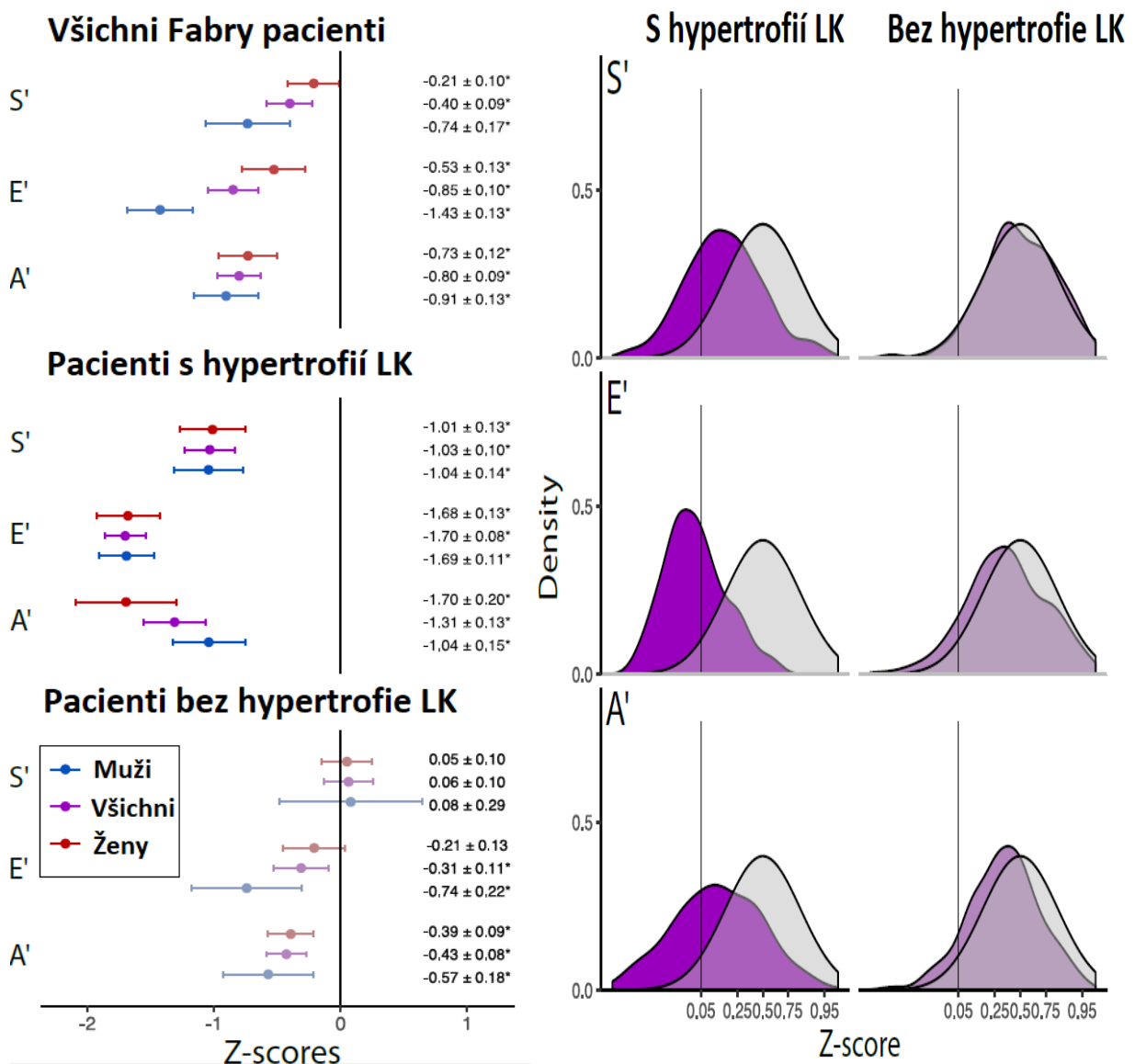
Hlavní výsledky. Průměrné rychlosti naměřených vrcholových parametrů TDI byly signifikantně nižší u Fabry populace v porovnání s neselektovanou populací ze studie POST-MONICA a to jak v celé populaci Fabry pacientů (Z-skóre – 0,40 ± 0,09, - 0,85 ± 0,10, - 0,80 ± 0,09 pro vlnu s', e', a', p < 0,05 pro všechny parametry), tak pro pacienty s hypertrofií LK (Z-skóre: -1,03 ± 0,1, - 1,7 ± 0,08, - 1,31 ± 0,13 pro vlnu s', e', a', p < 0,05 pro všechny parametry). U Fabry pacientů bez hypertrofie LK byl signifikantní rozdíl proti obecné populaci jen pro e' u mužské populace a vlnu a' u obou pohlaví, **Graf 4.1**. Přes rozdílnou rychlost TDI však existuje výrazný překryv hodnot mezi Fabry a neselektovanou populací, tento překryv je zobrazen na **Grafu 4.2**. Nejmenší překryv mezi Fabry a obecnou populací, a tedy potenciálně nejlepší diskriminační schopnosti má vlna e' (**Graf 4.2**). Na předdefinovaném 90% konfidenčním intervalu normální populace však činí sensitivita detekce FCH pro celý soubor 45 %. Vyšší senzitivity je dosahováno u pacientů s hypertrofií LK (77 % u žen a 66 % u mužů), naopak u pacientů bez hypertrofie je senzitivita velice nízká (19 % u mužů a 18 % u žen). Rozdělení senzitivity a specifity na základě přítomnosti hypertrofie LK, léčby enzymatickou terapií (ERT) a dle pohlaví je v **Tabulce 4.3**.

Tabulka 4.3. ROC analýza senzitivity a specifity vrcholové rychlosti vlny e' dle přítomnosti hypertrofie LK, pohlaví a léčby ERT.

Přítomnost hypertrofie LK	Pohlaví	Léčba ERT	Počet echo vyšetření	ROC area	Senzitivita na 90% intervalu	Specifita na 90% intervalu
S hypertrofií	Muži	Ne	39	0,86	0,56	0,60
		Ano	103	0,89	0,70	0,61
	Ženy	Ne	45	0,89	0,60	0,68
		Ano	46	0,95	0,91	0,91
Bez hypertrofie	Muži	Ne	31	0,51	0,06	0,13
		Ano	47	0,71	0,30	0,40
	Ženy	Ne	188	0,57	0,16	0,11
		Ano	27	0,73	0,37	0,17

Graf 4.1 (vlevo). Průměrné rychlosti naměřených vrcholových rychlostí vlny s', e', a' pro všechny Fabry pacienty (nahore), Fabry pacienty s hypertrofií LK (uprostřed) a Fabry pacienty bez hypertrofie LK (dole). Hodnoty jsou reportovány jako Z-skóre, tedy počet standardních odchylek, o něž je hodnota konkrétního pozorování vyšší či nižší než hodnota z obecné populace.

Graf 4.2 (vpravo). Distribuce hodnot průměrných rychlostí vlny s', e', a' pro pacienty s Fabryho chorobou (fialová) v porovnání s obecnou populací (šedá). Vlevo hodnoty pro pacienty s hypertrofií LK a vpravo hodnoty pacientů bez hypertrofie LK. Na grafu je patrný překryv hodnot obecné populace a pacientů s FCH.



5. Prospektivní analýza prevalence, charakteristiky srdečního selhání, aplikovatelnosti echokardiografických kritérií a jejich prognostického významu u Fabryho choroby

Cíle a metody. Cílem této analýzy bylo definovat prevalenci a charakteristiku srdečního selhání, analyzovat aplikovatelnost současných echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání a zjistit prognostický význam klíčových echokardiografických kritérií v průběhu longitudinálního sledování u pacientů s FCH.

Studovaný soubor byl získán z prospektivního projektu, ve kterém vyšetřujeme všechny dospělé pacienty od 18 let výše s geneticky verifikovanou FCH, kteří jsou sledováni v Centru pro Fabryho chorobu a souhlasili s diagnostickou hospitalizací mezi roky 2017–2020. Z celkového počtu 160 pacientů sledovaných v Centru pro Fabryho chorobu v tomto období podstoupilo vyšetřovací program 126 pacientů.

Hodnocení funkce a morfologie LK bylo provedeno v souladu s mezinárodními doporučeními (Lang R.M. et al., 2015). Echokardiografická kritéria pro stratifikaci a diagnostiku srdečního selhání byla použita v souladu s doporučenými postupy Evropské kardiologické společnosti a zahrnovala jak morfologická, tak funkční kritéria (McDonagh T.A. et al., 2021).

V první řadě jsme testovali diagnostickou přesnost (sensitivitu a specifitu) těchto klíčových kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u pacientů s FCH. Další fází byla korelační analýza mezi klíčovými echokardiografickými parametry a hodnotou natriuretických peptidů. Poslední částí této studie byla analýza prognostické hodnoty výše uvedených echokardiografických parametrů, natriuretických peptidů a diagnózy srdečního selhání v průběhu longitudinálního sledování pacientů s FCH.

Hlavní výsledky. Do finální analýzy bylo zařazeno celkem 116 Fabry pacientů. U 47 vyšetřovaných pacientů (41 %) byl diagnostikován výskyt symptomatického srdečního selhání. Nejčastější strukturální patologie LK u pacientů se srdečním selháním byla koncentrická hypertrofie LK (66 %), menšina pacientů měla koncentrickou remodelaci (11 %) a excentrickou hypertrofii (9 %). I ve skupině se srdečním selháním byli pacienti s normální hmotností a velikostí levé komory (15 %). Zároveň 16 % pacientů s koncentrickou hypertrofií nemělo projevy srdečního selhání. Pacienti se srdečním selháním se lišili ve všech klíčových echokardiografických parametrech s výjimkou ejekční frakce LK, která je považována za zlatý standard hodnocení systolické funkce levé komory srdeční (Lang R. et al., 2015). Téměř všichni sledovaní měli zachovalou systolickou funkci LK, pouze tři pacienti měli mírně sníženou funkci LK a jediný pacient měl významnou systolickou dysfunkci. I přes jednoznačně dominující fenotyp zachovalé ejekční frakce měli pacienti se srdečním selháním signifikantně nižší hodnoty GLS v porovnání s pacienty bez srdečního selhání, a tedy zjevně alterovanou longitudinální systolickou funkci LK.

Diastolická dysfunkce LK byla přítomna u všech pacientů se syndromem srdečního selhání s výjimkou jediného. Ve většině případů (66 %) se však jednalo pouze o lehkou diastolickou dysfunkci, pouze u tří pacientů z celého souboru byla identifikována nejtěžší porucha diastolické funkce charakteru restriktivního plnění.

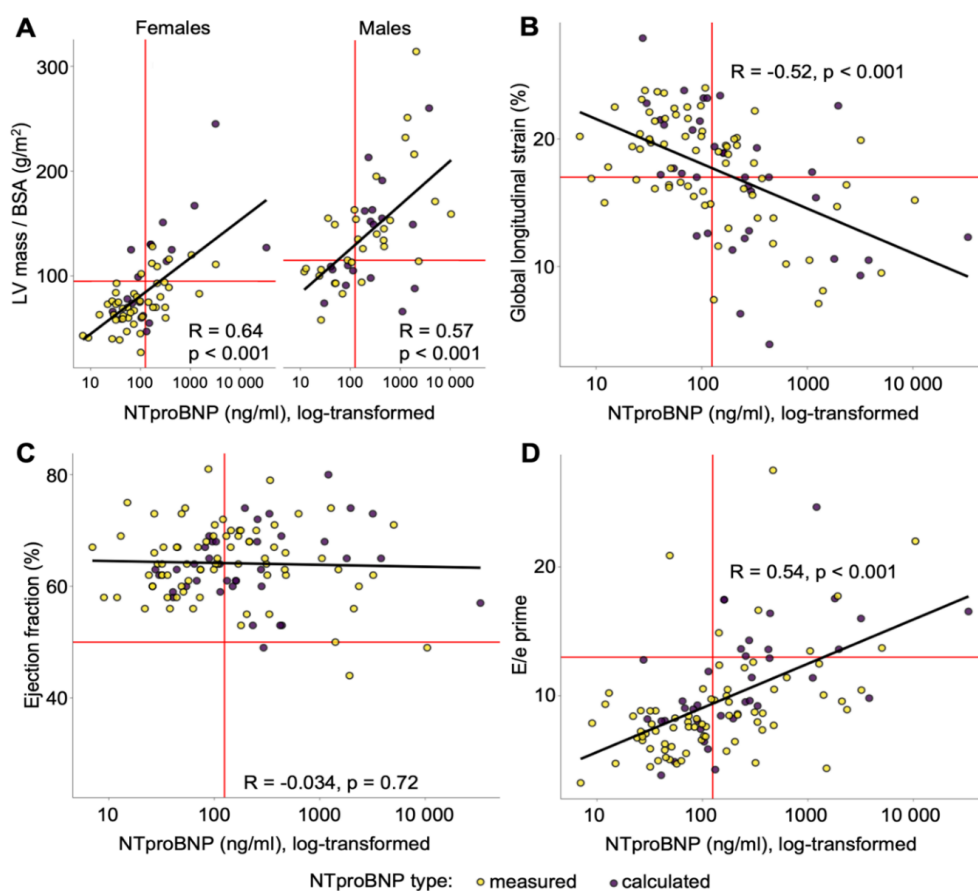
Analýza diagnostické přesnosti současně doporučených kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u naší kohorty Fabry pacientů je shrnuta v **Tabulce 5.4**. Největší přesnost pro diagnózu srdečního selhání měla abnormální hodnota LVMi, jež má dobrou senzitivitu 71 % a vysokou specifitu 83 %. Vysokou diagnostickou přesnost mělo i kritérium $E/e' > 9$ se solidní senzitivitou 76 % i specifitou 78 %. Tyto dva klíčové parametry byly v přesnosti následovány $GLS < 16\%$, který měl vysokou specifitu 88 %, ale již nižší senzitivitu 54 %. Horší diagnostickou přesnost u kohorty Fabry pacientů měla maximální rychlost gradientu na trikuspidální chlopni a odhad systolického tlaku v plicnici, které se echokardiograficky podařilo analyzovat jen u menší části populace a jejich senzitivita byla nízká (20 %).

Tabulka 5.4. Diagnostická přesnost současných kritérií pro diagnózu srdečního selhání (ESC HF guidelines 2021) u FCH.

Kritérium	Accuracy	Senzitivita	Specifita	PPH	NPH	n
LVMi ≥ 115 g/m² muž, ≥ 95 g/m² žena	0,78	0,71	0,83	0,71	0,83	111
$E/e' > 9$	0,77	0,76	0,78	0,68	0,84	111
GLS $< 16\%$	0,76	0,54	0,88	0,71	0,77	103
RWT $> 0,42$	0,74	0,79	0,71	0,62	0,84	111
LAVi > 34 ml/m²	0,68	0,59	0,74	0,57	0,75	110
TR $> 2,8$ m/s	0,68	0,20	1,0	1,0	0,66	63
PASP > 35 mmHg	0,63	0,20	0,97	0,83	0,61	57

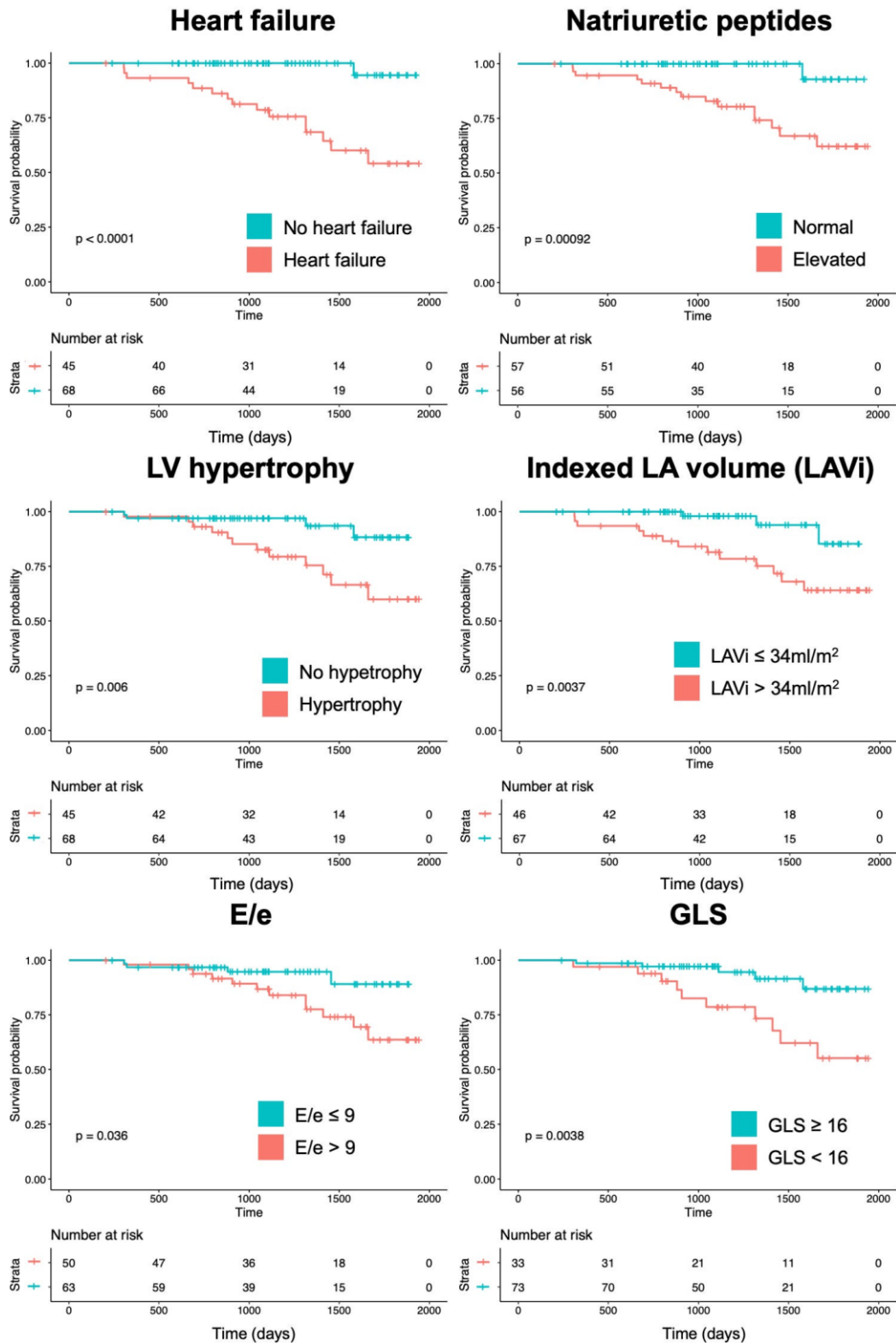
Analýza korelace mezi hodnotou natriuretických peptidů a hlavními echokardiografickými parametry, které jsou používány v klinické praxi, je zobrazena na **Grafu 5.2 A-D**. Nejsilnější korelace byla nalezena mezi NT-proBNP a hodnotou LVMi (**Graf 5.2 A**). Vysoká míra korelace byla i mezi natriuretickými peptidy a GLS (**Graf 5.2 B**). EF LK nejevila žádnou korelaci s hodnotou NTproBNP u pacientů s FCH (**Graf 5.2 C**). Signifikantní korelace s větší mírou variace byla nalezena i pro parametr E/e' (**Graf 5.2 D**).

Graf 5.2 A-D. Korelační analýza mezi hlavními echokardiografickými parametry a hodnotou natriuretických peptidů.



Celkem 113 ze 116 pacientů bylo dále pravidelně sledováno na naší klinice s průměrnou délkou sledování 1208 ± 444 dní. Pacienti s diagnózou srdečního selhání měli signifikantně vyšší výskyt celkové mortality a dekompenzace srdečního selhání (**Graf 5.3**, $p < 0,001$). Prognostická hodnota byla zaznamenána pro elevaci natriuretických peptidů, přítomnost hypertrofie levé komory, $LAV_i > 34 \text{ ml/m}^2$, $E/e' > 9$, a $GLS < 16 \%$ (**Graf 5.3**).

Graf 5.3. Kaplanova-Meierova analýza výskytu primárního ukazatele (úmrtí a akutní dekompenzace srdečního selhání) pro diagnózu srdečního selhání, elevaci natriuretických peptidů, abnormální hodnoty LVMi, LAVi, E/e' a GLS < 16 %.



6. Diskuse

Analýza role kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie levé komory srdeční a významných klinických událostí. V první retrospektivní studii jsme se zabývali vztahem mezi hladinou kyseliny močové, rozvojem a progresí hypertrofie LK srdeční a vznikem významných klinických událostí. Hlavním výsledkem této studie je, že kyselina močová je velmi dobrý prediktor rizika rozvoje a progresu hypertrofie LK srdeční, i prognostickým ukazatelem úmrtí ze všech příčin, kardiovaskulárních příhod a progresu renální insuficience v průběhu sledování pacientů s FCH (Rob D. et al., 2016). Multivariační analýza v naší studii navíc ukázala, že hladina kyseliny močové zůstává signifikantním prediktorem rozvoje těchto klíčových událostí i po adjustaci na věk, pohlaví a renální funkce. Hypertrofie LK srdeční patří mezi nejdůležitější známky progresu onemocnění, úzce souvisí se symptomy pacientů a je jedním z hlavních důvodů zahájení enzymatické substituční léčby (Linhart A. et al., 2007; Linhart A. et al., 2020). Kyselina močová, která je běžně stanovovaným, dostupným markerem tak může být používána společně s dalšími parametry k rizikové stratifikaci Fabry pacientů v klinické praxi. Výsledek naší práce je dále podpořen předchozími studiemi, které ukazují, že kombinace hladiny kyseliny močové a hypertrofie LK představuje silný a nezávislý prediktor rozvoje kardiovaskulárních událostí i u jiných skupin pacientů (Iwashima Y. et al., 2006).

Analýza senzitivity a specificity tkáňové dopplerovské echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby. Ve druhé retrospektivní práci jsme se dívali na schopnost PW-TDI identifikovat pacienty s FCH v neselektované populaci. Hlavním výsledkem naší analýzy je, že průměrné vrcholové rychlosti pohybu mitrálního anulu měřené technikou PW-TDI byly nižší pro celou skupinu i pro předdefinované podskupiny pacientů s FCH v porovnání s hodnotami v obecné populaci, ale existuje výrazný překryv hodnot mezi Fabry pacienty a neselektovanou populací (Marek J. et al., 2016). Některé předchozí studie u FCH naznačovaly, že analýza PW-TDI vrcholových rychlostí mitrálního anulu umožňuje s vysokou senzitivitou a specificitou identifikovat pacienty s Fabry kardiomyopatií, a to i u pacientů bez známek hypertrofie LK srdeční (Pieroni M. et al., 2004; Toro R. et al., 2009; Zamorano J.L. et al., 2011). V porovnání s těmito studiemi naše studie ukazuje výrazně nižší schopnost PW-TDI identifikovat pacienty s Fabry kardiomyopatií, (Marek J. et al., 2016). Rozdílnost našich výsledků v porovnání s předchozími studiemi má několik důvodů. Klíčovým faktorem je velikost studované kohorty a výběr kontrolní skupiny. Naše studie je dosud zdaleka největší do počtu analyzovaných pacientů ve Fabry i kontrolní skupině. Jako kontrolní skupinu jsme zvolili neselektovanou populaci z epidemiologické studie, která se řídila definovanými kritérii

s cílem identifikovat reprezentativní vzorek obecné populace (Marek J. et al., 2019). Další důležitou odlišností je, že v předchozích studiích byly použity pouze absolutní vrcholové rychlosti naměřených hodnot TDI, a to bez ohledu na charakteristiku pacientů. Použití Z-skóre v naší studii představuje přesnější přístup k porovnání skutečné senzitivity a specifity PW-TDI k detekci FCH v obecné populaci. Celkově lze tedy shrnout, že metodologický přístup zvolený v naší studii se více blíže klinické realitě a odpovídá na otázku, zda jsou naměřené hodnoty vrcholových rychlostí mitrálního anulu metodou PW-TDI schopné diagnostikovat FCH v klinické praxi (Marek J. et al., 2016).

Prospektivní analýza prevalence, charakteristiky srdečního selhání, aplikovatelnosti echokardiografických kritérií a jejich prognostického významu u Fabryho choroby.

Prvním důležitým výsledkem prospektivní analýzy je vysoký (41 %) výskyt symptomatického srdečního selhání u pacientů s FCH, a to i přes moderní léčbu pacientů dle současných doporučení zahrnující enzymatickou substituční terapii (Rob D. et al., 2022). Pokročilá forma kardiomyopatie s rozvojem symptomatického srdečního selhání byla častější u mužů, přesto významnou část pacientů (38 %) se srdečním selháním, tvořily ženy. Tento výsledek tak jasně ukazuje, že i přes dědičnost FCH vázanou na chromosom X, dochází u části ženské populace k rozvoji těžkého kardiálního postižení.

Vlastní echokardiografická analýza má několik důležitých výsledků. Prvním z nich je potvrzení nálezů předchozích studií (Linhart A. et al. 2000; Linhart A. et al. 2007), že dominující příčinou rozvoje symptomatického postižení je progresivní koncentrická hypertrofie LK. Zvýšení indexu hmotnosti levé komory bylo nejčastější patologií ve skupině pacientů se srdečním selháním. Přesto 15 % pacientů ve skupině se srdečním selháním mělo normální hmotnost i velikost LK, z čehož vyplývá, že v patogenezi srdečního selhání se u FCH uplatňují i další mechanismy. Dalším zjištěním je, že 16 % pacientů ve skupině bez srdečního selhání mělo koncentrickou hypertrofii LK, tedy přítomnost pokročilých strukturálních změn u FCH nutně neznamená rozvoj srdečního selhání. Komorbidity tak zřejmě hrají významnou roli ve vzniku a progresi srdečního selhání u FCH, podobně jako tomu je u obecné populace (McDonagh T.A. et al., 2021). Echokardiografická analýza dále potvrdila, že naprostá většina pacientů s FCH má srdeční selhání se zachovalou EF LK. Naše práce tedy ukazuje, že ejekční frakce LK není vhodným parametrem určení systolické funkce a nekoreluje se symptomy a závažností srdečního selhání u pacientů s FCH. Hlavním důvodem je, že díky koncentrické hypertrofii zůstává u většiny pacientů, včetně těch významně symptomatických, maskován rozvoj longitudinální systolické dysfunkce LK. Longitudinální dysfunkci lze analyzovat pomocí metody GLS (Lang R. et al., 2015) a právě

abnormální hodnoty GLS byly v naší studii výrazně častější v populaci pacientů se srdečním selháním, navíc hodnoty GLS měly velmi dobrou korelaci s hodnotou natriuretických peptidů i velmi dobře predikovaly prognózu pacientů. Tyto výsledky tak podtrhují aditivní a klinicky důležitou roli pravidelného stanovení hodnoty GLS u pacientů s FCH. Z hodnocení diastolické funkce myokardu v naší studii je zřejmé, že převažujícím nálezem u většiny pacientů je pouze lehká diastolická dysfunkce charakteru poruchy relaxace, a to jak ve skupině bez, tak se syndromem srdečního selhání. Tento výsledek tak podporuje nálezy předchozích studií, že těžká diastolická dysfunkce není pro FCH na rozdíl od některých jiných forem kardiomyopatií (amyloidová kardiomyopatie) typická (Marek J. et al., 2019).

Další částí naší práce byla analýza aplikovatelnosti současných echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u pacientů s Fabryho chorobou, jelikož současná kritéria jsou postaveny na studiích obecné populace, ve které jsou příčiny i charakteristika syndromu srdečního selhání zásadně odlišné (McDonagh T.A. et al., 2021). Naše práce ukázala velmi dobrou senzitivitu i specifitu současně doporučovaných kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u pacientů s FCH (McDonagh T.A. et al., 2021). Největší diagnostické přesnosti dosahovala abnormální hodnota LVMi.

Dále jsme se v prospektivní studii zabývali korelací mezi hlavními echokardiografickými parametry EFLK, LVMi, GLS, E/e' a hladinou natriuretických peptidů. Jak se dalo předpokládat, vzhledem k zachovalé EF LK u většiny Fabry pacientů, nebyla pozorována žádná korelace mezi EF a natriuretickými peptidy. Naopak jsme zjistili velmi úzkou korelaci mezi hodnotou natriuretických peptidů a parametry LVMi, GLS a E/e' . Naše výsledky tak potvrzují nálezy předchozích studií (Coats C.J. et al., 2013; Torralba-Cabeza M.A. et al., 2011), že hodnoty natriuretických peptidů jsou přesným markerem tíže kardiálního postižení a diastolické dysfunkce u pacientů s FCH. Výsledky naší i předchozích prací také ukazují, že pravidelná monitorace natriuretických peptidů je v praxi velmi cenná a může pomoci v klinickém rozhodování o indikaci a eskalaci specifické i nespecifické léčby pacientů s FCH.

Poslední částí této prospektivní studie byla analýza dat z longitudinálního sledování, kde jsme se zaměřili na prognostickou informaci echokardiografických parametrů, natriuretických peptidů a vlastní diagnózy srdečního selhání. Analýza klinických událostí ve vztahu k hlavním echokardiografickým parametrům potvrdila, že pacienti s patologickou hodnotou těchto parametrů mají výrazně zvýšené riziko mortality, dekompenzace srdečního selhání v porovnání s pacienty, kteří mají normální hodnoty těchto parametrů. Tato analýza dokládá prognostickou hodnotu hlavních echokardiografických parametrů pro diagnózu srdečního selhání u FCH. Výsledky analýzy také ukázaly značné riziko mortality a dekompenzace srdečního selhání i velmi vysoké riziko hospitalizace z kardiálních příčin u Fabry pacientů

splňující kritéria srdečního selhání, což podtrhuje důležitost stanovení diagnózy srdečního selhání, které významně ovlivňuje kvalitu i prognózu života pacientů s FCH.

7. Závěry

V první části retrospektivní studie jsme se zaměřili na vztah mezi hladinou kyseliny močové, progresí hypertrofie LK srdeční hodnocenou pomocí TTE a rizikem úmrtí i kardiovaskulárních událostí. Výsledky této práce ukázaly silný vztah mezi hladinou kyseliny močové a hypertrofií LK srdeční a významnými klinickými událostmi včetně celkové mortality (Rob D. et al., 2016). Hladinu kyseliny močové lze použít u pacientů s FCH jako dostupný marker kardiovaskulárního a metabolického rizika, který velmi dobře koreluje s rozvojem a progresí hypertrofie LK srdeční a závažnými klinickými událostmi včetně rizika úmrtí. Naše výsledky tak mohou přispět ke zpřesnění rizikové stratifikace pacientů v klinické praxi. Studie také otevírá hypotézu, zda hyperurikémie může hrát kauzální roli v progresi kardiovaskulárního postižení.

V druhé části naší retrospektivní studie jsme se zabývali diagnostickou přesností analýzy vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu hodnocenou technikou PW-TDI u FCH. Přes signifikantně nižší hodnoty rychlostí pohybu mitrálního anulu u pacientů s Fabryho chorobou v porovnání s neselektovanou populací, je překryv hodnot příliš velký na to, aby umožnil spolehlivou diagnostiku FCH. Diskriminační schopnost je obzvláště nízká u pacientů bez hypertrofie LK, avšak ani u pacientů s hypertrofií LK není diskriminační schopnost této metody dostačující (Marek J. et al., 2016). Echokardiografické hodnocení technikou PW-TDI rychlostí pohybu mitrálního anulu je důležitou součástí hodnocení funkce myokardu, ale pouze jedním z mnoha parametrů, které nám pomáhají v diagnostice a rizikové stratifikaci Fabry kardiomyopatie. Nadále je tedy pro diagnostiku, stratifikaci rizika i rozhodnutí o zahájení specifické léčby pacientů s FCH nutný komplexní přístup, který zahrnuje zhodnocení výsledků zobrazovacích a laboratorních metod v kontextu klinické situace a symptomů pacienta.

Největší a klíčovou část této práce pak tvoří prospektivní projekt, ve kterém jsme detailně vyšetřili kohortu pacientů sledovaných v Centru pro Fabryho chorobu. V první části jsme analyzovali prevalenci a charakteristiky klinického syndromu srdečního selhání u FCH. Naše práce zjistila vysoký výskyt syndromu srdečního selhání jak u hemizygotních mužů, tak heterozygotních žen s FCH (Rob D. et al., 2022). Echokardiografická analýza pak potvrdila, že dominujícím patogenetickým mechanismem rozvoje srdečního selhání je koncentrická hypertrofie LK a většina pacientů má pouze lehkou poruchu diastolické funkce. Studie dále

potvrdila význam stanovení GLS, který na rozdíl od parametru EF LK dokáže detekovat rozvoj systolické dysfunkce u FCH. V další části této práce jsme se zaměřili na aplikovatelnost současně doporučovaných echokardiografických kritérií pro diagnózu srdečního selhání u Fabry populace. Naše práce ukázala, že abnormální hodnoty LVMi, E/e' a GLS měli nejvyšší diagnostickou přesnost a úzce korelují s hladinou natriuretických peptidů. V poslední části této studie jsme se zaměřili na prognostickou hodnotu výše zmíněných echokardiografických parametrů, elevace natriuretických peptidů i stanovení diagnózy srdečního selhání v průběhu longitudinálního sledování pacientů. Naše data ukázala, že abnormální hodnoty LVMi, E/e', GLS, natriuretických peptidů i stanovení diagnózy srdečního selhání velmi přesně predikují mortalitu, dekompenzaci srdečního selhání i kardiovaskulární hospitalizace pacientů s FCH. Závěrem lze shrnout, že syndrom srdečního selhání je u pacientů s FCH častý, doporučená echokardiografická kritéria pro jeho diagnózu jsou u FCH dobře aplikovatelná, abnormální hodnoty echokardiografických parametrů velmi dobře korelují s tíží srdečního selhání, a především dobře predikují riziko úmrtí a hospitalizací Fabry pacientů. Naše studie tak podtrhuje nejen důležitost pečlivé echokardiografické analýzy a pravidelného sledování včetně použití moderních echokardiografických metod, ale také nutnost dalšího výzkumu především v oblasti prevence a léčby srdečního selhání, které představuje nejvýznamnější příčinu morbidit a mortality pacientů s FCH.

Literatura

- Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermat* 1898;10: 113.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;146(2):77-86.
- Barbey, F., Qanadli, S. D., Juli, C., Brakch, N., Palaček, T., Rizzo, E., ... & Linhart, A. (2010). Aortic remodelling in Fabry disease. *European heart journal*, 31(3), 347-353.
- Barbey, F., Brakch, N., Linhart, A., Jeanrenaud, X., Palecek, T., Bultas, J., ... & Hayoz, D. (2006). Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatrica*, 95, 63-68
- Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2015;3:21-27.
- Beck M. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2006;95:43-46.
- Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG, et al. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822: 226–32. pmid:22085605
- Brady, R. O., Gal, A. E., Bradley, R. M., Martensson, E., Warshaw, A. L., & Laster, L. (1967). Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 276(21), 1163-1167.
- Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, et al. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998;98: 1457-1459.
- Calcagnino, M., O'Mahony, C., Coats, C., Cardona, M., Garcia, A., Janagarajan, K., ... & Elliott, P. M. (2011). Exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with Anderson-Fabry disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(1), 88-89.
- Cífková, R., Bruthans, J., Wohlfahrt, P., Krajčoviechová, A., Šulc, P., Jozífová, M., ... & Lánská, V. (2020). 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. *PloS one*, 15(5), e0232845.
- Coats CJ, Parisi V, Ramos M, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):111-117
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26: 269–75. pmid:18192841
- Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:614-622

- Deva, D. P., Hanneman, K., Li, Q., Ng, M. Y., Wasim, S., Morel, C., ... & Crean, A. M. (2016). Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18(1), 1-10.
- Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., & Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*, 57(6), 450-458.
- Dobrovolny, R., Dvorakova, L., Ledvinova, J., Magage, S., Bultas, J., Lubanda, J. C., ... & Hrebicek, M. (2005). Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *Journal of molecular medicine*, 83(8), 647-654.
- Doheny, D., Srinivasan, R., Pagant, S., Chen, B., Yasuda, M., & Desnick, R. J. (2018). Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *Journal of medical genetics*, 55(4), 261-268.
- Elleder, M., Bradova, V., Smid, F., Buděšínský, M., Harzer, K., Kustermann-Kuhn, B., ... & Dorazilova, V. (1990). Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Archiv A*, 417(5), 449-455.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014, 14; 35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173338.
- Fabry J. Beitrag zur kenntnis de purpura hemmorhagica nodularis. *Arch Dermatol Syph* 1898;43: 187.
- Feig, D. I., Kang, D. H., & Johnson, R. J. (2008). Uric acid and cardiovascular risk. *New England journal of medicine*, 359(17), 1811-1821.
- Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;131(1-2): 219-228.
- Germain, D. P. (2010). Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 5(1), 1-49.
- Germain, D. P., Nicholls, K., Giugliani, R., Bichet, D. G., Hughes, D. A., Barisoni, L. M., ... & Viereck, C. (2019). Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genetics in Medicine*, 21(9), 1987-1997.
- Germain, D. P., Hughes, D. A., Nicholls, K., Bichet, D. G., Giugliani, R., Wilcox, W. R., ... & Schiffmann, R. (2016). Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *New England journal of medicine*, 375(6), 545-555
- Graziani, F., Lillo, R., Panaioli, E., Pieroni, M., Camporeale, A., Verrecchia, E., ... & Crea, F. (2020). Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson–Fabry disease. *ESC heart failure*, 7(4), 1605-1614.

- Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100: 1085–92. pmid:24790069
- 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.
- Hoffmann, B., De Lorenzo, A. G., Mehta, A., Beck, M., Widmer, U., & Ricci, R. (2005). Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *Journal of medical genetics*, 42(3), 247-252.
- Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A., Keshav, S., & Fabry Outcome Survey European Investigators. (2007). Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5(12), 1447-1453.
- Hopkin, R. J., Bissler, J., Banikazemi, M., Clarke, L., Eng, C. M., Germain, D. P., ... & Wilcox, W. R. (2008). Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatric research*, 64(5), 550-555.
- Hughes, D. A., Nicholls, K., Shankar, S. P., Sunder-Plassmann, G., Koeller, D., Nedd, K., ... & Feldt-Rasmussen, U. (2017). Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of medical genetics*, 54(4), 288-296.
- Iwashima, Y., Horio, T., Kamide, K., Rakugi, H., Ogihara, T., & Kawano, Y. (2006). Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, 47(2), 195-202.
- Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, et al. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019;280:184-189.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67: 1739–42. pmid:15840020
- Kovarnik, T., Mintz, G. S., Karetova, D., Horak, J., Bultas, J., Skulec, R., ... & Linhart, A. (2008). Intravascular ultrasound assessment of coronary artery involvement in Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*, 31(6), 753-760.
- Kozor, R., Callaghan, F., Tchan, M., Hamilton-Craig, C., Figtree, G. A., & Grieve, S. M. (2015). A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventricular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1), 1-7.
- Kounas, S., Demetrescu, C., Pantazis, A. A., Keren, A., Lee, P. J., Hughes, D., ... & Elliott, P. M. (2008). The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(21), 2058-2061.

- Krämer, J., Niemann, M., Störk, S., Frantz, S., Beer, M., Ertl, G., ... & Weidemann, F. (2014). Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *The American journal of cardiology*, 114(6), 895-900.
- Lacina, L., Kodet, O., & Štork, J. (2017). Angiokeratom a stavy doprovázené jeho mnohočetným výskytem. *Dermatologie pro praxi*, 11(3), 110-114.
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271.
- Lenders, M., & Brand, E. (2021). Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs*, 81(6), 635-645.
- Lenders, M., Stypmann, J., Duning, T., Schmitz, B., Brand, S. M., & Brand, E. (2016). Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(1), 256-264.
- Lin, H. Y., Chong, K. W., Hsu, J. H., Yu, H. C., Shih, C. C., Huang, C. H., ... & Niu, D. M. (2009). High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2(5), 450-456.
- Linhart, A., Paleček, T., Bultas, J., Ferguson, J. J., Hrudová, J., Karetová, D., ... & Aschermann, M. (2000). New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *American heart journal*, 139(6), 1101-1108.
- Linhart, A., Kampmann, C., Zamorano, J. L., Sunder-Plassmann, G., Beck, M., Mehta, A., & Elliott, P. M. (2007). Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *European heart journal*, 28(10), 1228-1235.
- Linhart, A., & Elliott, P. M. (2007). The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*, 93(4), 528-535.
- Linhart, A., Germain, D. P., Olivetto, I., Akhtar, M. M., Anastasakis, A., Hughes, D., ... & Elliott, P. (2020). An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *European journal of heart failure*, 22(7), 1076-1096.
- Linthorst, G. E., Vedder, A. C., Aerts, J. M., & Hollak, C. E. (2005). Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clinica Chimica Acta*, 353(1-2), 201-203.
- Liu, D., Oder, D., Salinger, T., Hu, K., Müntze, J., Weidemann, F., ... & Nordbeck, P. (2018). Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease. *Open Heart*, 5(2), e000803.
- Lu, D. Y., Huang, W. M., Wang, W. T., Hung, S. C., Sung, S. H., Chen, C. H., ... & Yu, W. C. (2022). Reduced global longitudinal strain as a marker for early detection of Fabry cardiomyopathy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 23(4), 487-495.

- Lukas, J., Scalia, S., Eichler, S., Pockrandt, A. M., Dehn, N., Cozma, C., ... & Rolfs, A. (2016). Functional and clinical consequences of novel α -galactosidase A mutations in Fabry disease. *Human mutation*, 37(1), 43-51.
- Magage, S., Linhart, A., Bultas, J., Vojacek, J., Mates, M., Palecek, T., ... & Desnick, R. J. (2005). Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography: A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, 22(4), 333-339.
- Marek J., Rob D., Golán L. et al., Tkáčová dopplerovská echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby. Abstrakt XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti. 2016.
- Marek, J., Palecek, T., Magne, J., Lavergne, D., Boulogne, C., Fadel, B. M., ... & Mohty, D. (2018). Comparison of echocardiographic parameters in Fabry cardiomyopathy and light-chain cardiac amyloidosis. *Echocardiography*, 35(11), 1755-1763.
- Marek, J., Lubanda, J. C., Cifkova, R., Kuchynka, P., Golan, L., Nemcek, E., & Linhart, A. (2019). Normative reference ranges for echocardiographic chamber dimensions in a healthy Central European population: results from the Czech post-MONICA survey. *Cardiovascular ultrasound*, 17(1), 1-10.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumach, A., Böhm, M., ... & Kathrine Skibellund, A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726.
- Moore DF, Ye F, Brennan M-L, Gupta S, Barshop BA, Steiner RD, et al. Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20: 674–83. pmid:15390234
- Mundigler, G., Gaggl, M., Heinze, G., Graf, S., Zehetgruber, M., Lajic, N., ... & Sunder-Plassmann, G. (2011). The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *European Journal of Echocardiography*, 12(10), 744-749.
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... & Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 17(12), 1321-1360.
- Nakao, S., Kodama, C., Takenaka, T., Tanaka, A., Yasumoto, Y., Yoshida, A., ... & Desnick, R. J. (2003). Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney international*, 64(3), 801-807.
- Noman A, Ang DSC, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375: 2161–7. pmid:20542554

- Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Luscher TF, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011;97:485–490.
- Nordin, S., Kozor, R., Bulluck, H., Castelletti, S., Rosmini, S., Abdel-Gadir, A., ... & Moon, J. C. (2016). Cardiac Fabry disease with late gadolinium enhancement is a chronic inflammatory cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(15), 1707-1708.
- Nowak, A., Mechtler, T., Kasper, D. C., & Desnick, R. J. (2017). Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism*, 121(4), 320-324.
- O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace* 2011;13:1781–1788.
- Orteu, C. H., Jansen, T., Lidove, O., Jaussaud, R., Hughes, D. A., Pintos-Morell, G., ... & FOS investigators. (2007). Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *British Journal of Dermatology*, 157(2), 331-337.
- Palecek, T., Dostalova, G., Kuchynka, P., Karetova, D., Bultas, J., Elleder, M., & Linhart, A. (2008). Right ventricular involvement in Fabry disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21(11), 1265-1268.
- Palecek, T., Honzikova, J., Poupetova, H., Vlaskova, H., Kuchynka, P., Golan, L., ... & Linhart, A. (2014). Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *Journal of inherited metabolic disease*, 37(3), 455-460.
- Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-1099.
- Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson–Fabry Disease. *Heart*. 2015;101(12):961-966.
- Perry, R., Shah, R., Saiedi, M., Patil, S., Ganesan, A., Linhart, A., & Selvanayagam, J. B. (2019). The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(7 Part 1), 1230-1242.
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107:1978-1984
- Pieroni, M., Chimenti, C., De Cobelli, F., Morgante, E., Del Maschio, A., Gaudio, C., ... & Frustaci, A. (2006). Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), 1663-1671.
- Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-3317.

- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Van Der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 74(10), 1037-1147.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP: The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999, 105: 151-156.
- Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. *Int Urol Nephrol.* 2011;43: 441–9. pmid:21547469
- Rob, D., Karetova, D., Golan, L., Rucka, D., & Linhart, A. (2016). Complex vascular involvement in Fabry disease: an unusual case of combined critical lower limb ischemia and deep vein thrombosis. *Int J Cardiovasc Res*, 5(02), 2.
- Rob, D., Marek, J., Dostálová, G., Golán, L., & Linhart, A. (2016). Uric acid as a marker of mortality and morbidity in Fabry disease. *PLoS One*, 11(11), e0166290.
- Rob D, Marek J, Dostalova G, Linhart A. Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations. *ESC Heart Fail.* 2022 Aug 29. doi: 10.1002/ehf2.14091. Epub ahead of print. PMID: 36036737.
- Řeboun, M., Sikora, J., Magner, M., Wiederlechnerová, H., Černá, A., Poupětová, H., ... & Dvořáková, L. (2022). Pitfalls of X-chromosome inactivation testing in females with Fabry disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*.
- Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121: e71–8. pmid:23235493
- Shanks, M., Thompson, R. B., Paterson, I. D., Putko, B., Khan, A., Chan, A., ... & Oudit, G. Y. (2013). Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(12), 1407-1414.
- Schiffmann, R., Warnock, D. G., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G. E., Packman, S., ... & Desnick, R. J. (2009). Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(7), 2102-2111.
- Sims, K., Politei, J., Banikazemi, M., & Lee, P. (2009). Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*, 40(3), 788-794.
- Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M., Tükel, T., Thiagarajan, G., Sakuraba, H., ... & Desnick, R. J. (2006). High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *The American Journal of Human Genetics*, 79(1), 31-40.
- Stenson, P. D., Mort, M., Ball, E. V., Evans, K., Hayden, M., Heywood, S., ... & Cooper, D. N. (2017). The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited

mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Human genetics*, 136(6), 665-677.

Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008;125: 232–9. pmid:18237790

Thanassoulis G. Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170: 1358. pmid:20696962

Torrallba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, et al. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3):301-307.

Toro R, Perez-Isla L, Doxastaquis G, Barba MA, Gallego AR, Pintos G, et al. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009;132:38-44

Van der Veen, S. J., Körver, S., Hirsch, A., Hollak, C. E., Wijburg, F. A., Brands, M. M., ... & Langeveld, M. (2022). Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression. *Molecular Genetics and Metabolism*, 135(2), 163-169.

Vedder, A. C., Strijland, A., Weerman, M. V. B., Florquin, S., Aerts, J. M. F. G., & Hollak, C. E. M. (2006). Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 29(1), 106-111.

Weidemann, F., Breunig, F., Beer, M., Sandstede, J., Turschner, O., Voelker, W., ... & Strotmann, J. M. (2003). Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*, 108(11), 1299-1301.

Weidemann, F., Breunig, F., Beer, M., Sandstede, J., Störk, S., Voelker, W., ... & Strotmann, J. M. (2005). The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *European heart journal*, 26(12), 1221-1227.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524-529

Weidemann, F, Niemann M, Störk S, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013;274(4):331-341.

Weidemann, F., Sanchez-Niño, M. D., Politei, J., Oliveira, J. P., Wanner, C., Warnock, D. G., & Ortiz, A. (2013). Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet journal of rare diseases*, 8(1), 1-12.

Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J., Ortiz, A., Banikazemi, M., Feldt-Rasmussen, U., ... & Germain, D. P. (2008). Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism*, 93(2), 112-128.

- Yeung, D. F., Sirrs, S., Tsang, M. Y., Gin, K., Luong, C., Jue, J., ... & Tsang, T. S. (2018). Echocardiographic assessment of patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 31(6), 639-649.
- Young, E., Mills, K., Morris, P., Vellodi, A., Lee, P., Waldek, S., & Winchester, B. (2005). Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?. *Acta paediatrica*, 94, 51-54.
- Zamorano J, Serra V, Perez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:671-677
- Zemánek, D., Marek, J., Dostálová, G., Magage, S., Roblová, L., Kovárník, T., & Linhart, A. (2021). Usefulness of Alcohol Septal Ablation in the Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Fabry Disease Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 150, 110-113.
- Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231: 61–8. pmid:24125412

Seznam zkratk

2D = dvojrozměrný

3D = trojrozměrný

A = rychlost pozdně diastolické síňové vlny transmitrálního průtoku (atrial filling)

ACE = angiotenzin konvertující enzym (angiotensin converting enzyme)

ACEi = angiotenzin konvertující enzym inhibitor

Adur = trvání pozdně diastolické síňové vlny transmitrálního průtoku

AGAL-A = alfa-galaktosidáza A

ASE = Americká společnost pro echokardiografii

BMI = body mass index

BNP = natriuretický peptid B (brain natriuretic peptide)

CHOPN = chronická obstrukční bronchopulmonální choroba

CRP = c - reactive protein

CW = kontinuální Dopplerovská echokardiografie

DT = decelerační čas

E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku (early filling)

EACVI = Evropská společnost pro kardiovaskulární zobrazovací metody

EDD = konečný enddiastolický rozměr LK

EF = ejekční frakce

eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate)

EKG = elektrokardiografie

ERT = enzymatická substituční terapie (enzyme replacement therapy)

ESC = Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology)

FCH = Fabryho choroba

GLA = Gen pro alfa-galaktosidázu A

GLS = globální longitudinální strain

Gb3 = globotriaosylceramid

HR = hazard ratio

HFA-PEFF = heart failure association pre-test assessment, echocardiography & natriuretic peptide, functional testing, final etiology

HF = heart failure

IVSd = tloušťka mezikomorového septa v diastole

LAVi = indexovaný objem levé síně (left atrial volume index)
LGE = pozdní syčení gadoliniem (late gadolinium enhancement)
LK = levá komora
LVOTO = obstrukce výtokového traktu levé komory (left ventricular outflow tract obstruction)
LVMi = index hmotnosti LK (left ventricular mass index)
Lyso-Gb3 = globotriaosylsphingosin
MAPSE = systolické exkurze mitrálního anulu (mitral annular plane systolic excursion)
MR = Magnetická rezonance
MSSI = Mainz Severity Scoring Index
NYHA = New York Heart Association
PASP = pulmonary systolic artery pressure
PW-TDI = pulzní dopplerovská tkáňová echokardiografie
PW = pulzní dopplerovský způsob (pulse wave)
RWT = relativní tloušťka stěn (relative wall thickness)
SD = standardní odchylka
TDI = tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue doppler imaging)
TR = rychlost trysky trikuspidální regurgitace (tricuspid regurgitation velocity)
TTE = transtorakální echokardiografie
ZSd = tloušťka zadní stěny v diastole

Seznam publikací autora:

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Rob, D., Marek, J., Dostálová, G., Goláň, L., Linhart, A. (2016). Uric acid as a marker of mortality and morbidity in Fabry disease. PLoS One, 11(11), e0166290. IF 2016: 2.806.

Rob, D., Marek J., Dostalova G., Linhart A. (2022). Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations. ESC Heart Fail. 2022 Aug 29. doi: 10.1002/ehf2.14091. Epub ahead of print. PMID: 36036737. IF 2021: 3.612.

b) bez IF

Marek J., Rob D., Goláň L., Dostálová G., Cífková R., Linhart, A. Tkáňová dopplerovská echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby. XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti. 2016. Brno. Abstrakt.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

Rob, D., Kuchynka, P., Palecek, T., Cerny, V., Masek, M., Vitkova, I., ... & Linhart, A. (2016). A rare case of regressively changed lipomatous hypertrophy of the interatrial septum presenting with anemia and recurrent fever. Cardiovascular Pathology, 25(2), 161-164. IF 2016: 2.359.

Rob, D., Karetova, D., Golan, L., Rucka, D., & Linhart, A. (2016). Complex vascular involvement in Fabry disease: an unusual case of combined critical lower limb ischemia and deep vein thrombosis. Int J Cardiovasc Res, 5(02), 2. IF 2016: 0.68.

Rob, D., Špunda, R., Lindner, J., et al. (2017). A rationale for early extracorporeal membrane oxygenation in patients with postinfarction ventricular septal rupture complicated by cardiogenic shock. European journal of heart failure, 19, 97-103. IF 2017: 10.683.

Rob, D., Smalcova, J., Kovarnik, T., et al. (2021). Immediate Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest. Circulation, 144 (Suppl_2), A11324-A11324. Abstract. IF 2021: 39.918.

Rob, D., & Belohlávek, J. (2021). The mechanical support of cardiogenic shock. Current Opinion in Critical Care, 27(4), 440-446. IF 2021: 3.359.

Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., et al. (2022). Effect of intra-arrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and immediate invasive assessment and treatment on functional neurologic outcome in refractory out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA, 327(8), 737-747. IF 2021: 157.335.

Rob, D., Kavalkova, P., Smalcova, J., Kral, A., Kovarnik, T., Zemanek, D., ... & Belohlavek, J. (2022). Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in cardiac arrest patients without return of spontaneous circulation. Resuscitation, 175, 133-141. IF 2021: 6.251

Rob, D., & Bělohlávek, J. (2022). Mechanical circulatory support in cardiogenic shock and post-myocardial infarction mechanical complications. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 19(2), 130. IF 2021: 3.189.

Rob, D., Kavalkova, P., Smalцова, J., Franek, O., Smid, O., Komarek, A., ... & Belohlavek, J. (2022). Gender differences and survival after out of hospital cardiac arrest. *The American Journal of Emergency Medicine*, 55, 27-31. IF 2021: 4.093.

b) bez IF

Linhart, A., & Rob, D. (2015). Význam kyseliny močové a terapie alopurinolem v ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění. *Vnitřní Lekarství*, 61(5), 421-430.

Rob, D., Ručka, D., Chochola, M., Karetová, D., Hrubý, J., Kusová, E., & Lubanda, J. C. (2016). Vzácný případ mobilního aterosklerotického plátu ve femorální tepně s vysokým embolizačním potenciálem. *Vnitřní Lekarství*, 62(1), 52-56.

Rob, D. a kol. (2018). Komplikace akutních koronárních syndromů. In Tábořský, M., Kautzner, J., Linhart, A., & kol. *Kardiologie*, Praha: Mladá fronta. 9788020449009

Rob, D. (2021). Vyšetřování a monitorace v intenzivní medicíně. In Linhart, A. a kol. *Vyšetřovací postupy u kardiovaskulárních onemocnění*, Maxdorf Jesenius, 2021, ISBN: 978-80-7345-640-5.

Rob, D., & Bělohlávek, J. (2022). Ecmo for myocardial infarction with cardiogenic shock. In , M. O. Maybauer (ed.), *Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Interdisciplinary Problem-Based Learning Approach*. Oxford University Press.