



**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

**Autoreferát dizertační práce**

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

**Tomáš Paleček**

**Praha 2008**

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie Věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

Školící pracoviště: II. interní klinika- klinika kardiologie a angiologie

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Autor: MUDr. Tomáš Paleček

Školitel: Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne:

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy v Praze

## Obsah

<b>Souhrn</b> .....	2
<b>Summary</b> .....	3
<b>1 Úvod</b> .....	4
<b>2 Cíle a hypotézy</b> .....	5
<b>3 Metodika</b> .....	6
3.1 Soubor nemocných.....	6
3.2 Hodnocení struktury a funkce levé komory, chlopenního aparátu.....	6
3.2.1 Echokardiografické hodnocení struktury a funkce levé komory.....	6
3.2.2 Echokardiografické hodnocení chlopenního aparátu levé komory.....	6
3.3 Nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce levé komory.....	7
3.3.1 Tkáňová dopplerovská echokardiografie.....	7
3.3.2 Barevné mapování vtoku levé komory.....	7
3.4. Hodnocení postižení karotického řečiště.....	8
3.4.1 Ultrasonografické hodnocení přítomnosti plátů karotického řečiště.....	8
3.4.2 Měření tloušťky komplexu intima-media karotické tepny.....	8
3.5 Vztah mezi hypertrofií levé komory a tloušťkou komplexu intima-media karotické tepny.....	8
3.5.1 <i>In vitro</i> studie proliferační plazmatické aktivity.....	8
3.6 Hodnocení struktury a funkce pravé komory.....	9
3.7. Statistická analýza.....	9
<b>4 Výsledky</b> .....	10
4.1. Struktura a funkce levé komory.....	10
4.2. Změny chlopenního aparátu levé komory.....	12
4.3. Nové echokardiografické metody hodnocení diastolické funkce levé komory.....	12
4.4. Postižení karotického řečiště.....	14
4.5. Vztah mezi hypertrofií levé komory a tloušťkou komplexu intima-media karotické tepny.....	14
4.5.1 <i>In vitro</i> studie proliferační plazmatické aktivity.....	16
4.6. Struktura a funkce pravé komory.....	17
<b>5 Diskuze</b> .....	19
<b>6 Závěry</b> .....	22
<b>7 Literatura</b> .....	23
<b>8 Seznam zkratk</b> .....	26
<b>9 Seznam publikací autora</b> .....	27

## Souhrn

Fabryho choroba je na X chromozóm vázaná porucha metabolizmu glykosfingolipidů, jejíž podstatou je porucha aktivity lyzozomálního enzymu  $\alpha$ -galaktozidázy A vedoucí k progresivní intracelulární akumulaci neutrálních glykosfingolipidů, především globotriaosylceramidu. Kromě řady extrakardiálních manifestací je pro Fabryho chorobu typické i postižení kardiovaskulárního systému. Jeho primárním podkladem je ukládání patologického substrátu v kardiomyocytech, buňkách převodního systému, chlopenních fibroblastech a endoteliálních a svalových buňkách vaskulatury. Charakteristickým kardiovaskulárním projevem Fabryho choroby je vývoj srdeční i cévní hypertrofie.

Cílem našich prací bylo pomocí ultrasonografických vyšetření, která představují základní neinvazivní zobrazovací metodu v kardiologii, podrobně popsat změny kardiovaskulárního systému u nemocných s Fabryho chorobou. Zaměřili jsme se na strukturální a funkční změny srdečních komor a chlopenního aparátu a jejich vztah k postižení vaskulárnímu, reprezentovanému nálezy na společných karotických tepnách. Dále jsme srovnali diagnostickou přesnost dvou nových ultrasonografických metod hodnocení diastolické funkce levé komory. V *in vitro* studii byla zkoumána možnost přítomnosti cirkulujícího proliferativního faktoru, který by souvisel s rozvojem kardiální a vaskulární hypertrofie.

Prokázali jsme, že hypertrofie obou srdečních komor je u nemocných s Fabryho chorobou častá a souvisí s věkem postižených jedinců. Koncentrický typ geometrie je dominantní morfológickou změnou levé komory. Strukturální změny srdečních komor však nejsou doprovázeny zjevnou poruchou jejich celkové systolické funkce. Diastolická dysfunkce mírného až středního stupně je však u nemocných s Fabryho chorobou častým nálezem a souvisí s progresí hmotnosti komorového myokardu. Těžké, restriktivní postižení diastolické funkce je zcela raritní. Tkáňová dopplerovská echokardiografie se jeví být přesnější metodou k odlišení normální a abnormální diastolické funkce levé komory než barevné mapování vtoku levé komory jednorozměrným způsobem vzhledem k určité závislosti parametrů měřených druhou metodou na systolické funkci a geometrických změnách komory a výši předtížení.

Zjistili jsme vysokou prevalenci morfológických abnormalit aortální a mitrální chlopně, které však nevedou k hemodynamicky významným vadám.

Difúzní zbytnění stěn karotických tepen vykazuje u jedinců s Fabryho chorobou asociaci s věkem a mírou hypertrofie levé komory. Jedná se s vysokou pravděpodobností o projev základního onemocnění, neboť zjevné aterosklerotické postižení jsme u nemocných s Fabryho chorobou nezjistili. Korelace mezi tíží zesílení stěny karotických tepen a hmotností levé komory svědčí pro jejich společnou patogenezi.

V experimentální práci jsme prokázali proliferativní efekt plazmy nemocných s Fabryho chorobou na zvířecí kardiomyocyty a svalové buňky cévní stěny. Přítomnost specifických, růst stimulujících faktorů v cirkulaci jedinců s Fabryho chorobou by mohla vysvětlit patogenezi myokardiální a vaskulární hypertrofie, ve které intracelulární depozice glykosfingolipidů hraje minoritní úlohu

## Summary

Fabry disease is an X-linked glycosphingolipid storage disorder caused by deficient activity of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. This leads to progressive intracellular accumulation of neutral glycosphingolipids, mainly globotriaosylceramide. Besides various extracardiac disease-related abnormalities, cardiovascular involvement represents a typical manifestation of Fabry disease. The primary underlying mechanism relies on pathological substrate accumulation in cardiomyocytes, conduction system cells, valvular fibroblasts, endothelial cells and vascular smooth muscle cells. The development of cardiac and vascular hypertrophy represents a characteristic cardiovascular feature of Fabry disease.

The aim of our studies was to describe in detail cardiovascular abnormalities in patients with Fabry disease using ultrasonography, which currently represents basic noninvasive imaging modality in cardiology. We focused on structural and functional abnormalities of ventricles, valvular apparatus and their relationship to vascular involvement expressed on common carotid arteries. We also compared the diagnostic accuracy of the two novel echocardiographic methods used for the left ventricular diastolic function assessment. The possible existence of circulating proliferative factor, which might be associated with the progression of cardiac and vascular hypertrophy, was studied in *in vitro* study.

We showed that the hypertrophy of both ventricles is frequent in patients with Fabry disease and is associated with age of affected subjects. Concentric geometry represents a dominant morphological left ventricular abnormality. Structural changes of both ventricles do not lead any apparent global systolic dysfunction. However, mild to moderate diastolic dysfunction associated with the severity of myocardial hypertrophy is frequently present. Nevertheless, severe restrictive impairment of ventricular filling is a rare finding. In comparison with color M-mode mapping of left ventricular inflow, tissue Doppler echocardiography seems to be more accurate in differentiation of normal and abnormal left ventricular diastolic function in Fabry disease. This is due to the dependence of color M-mode parameters on systolic function and geometrical alterations of left ventricle together with preload conditions.

We found a high prevalence of aortic and mitral valve abnormalities in subjects with Fabry disease. Nevertheless, they do not lead to hemodynamically significant lesions.

Diffuse carotid wall hypertrophy in Fabry patients is associated with age and severity of left ventricular hypertrophy. This vascular hypertrophy is probably reflecting a specific disease-related manifestation as we did not find apparent atherosclerotic lesions in affected subjects. The correlation between carotid wall and left ventricular hypertrophy suggests their common pathogenesis. This hypothesis was confirmed in experimental settings. We demonstrated a proliferative effect of plasma of Fabry patients on animal cardiomyocytes and vascular smooth muscle cells. The presence of specific, growth-stimulating factors in the circulation might explain pathogenesis of myocardial and vascular hypertrophy, in which intracellular glycosphingolipid deposition plays a minor role.

## 1. Úvod

Fabryho choroba (FCH) patří do skupiny vrozených stádavých 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). Jedná se o onemocnění panetnické, s odhadovanou incidencí 1:40 000 až 1:60 000 narozených mužů (3). Dosud bylo popsáno více než 300 mutací genu  $\alpha$ -galaktozidázy A. Každá mutace je prakticky specifická (privátní) pro jednu, maximálně několik málo postižených rodin (4,5). U hemizygotních mužů 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, tzv. lyonizace (6). I ženy tak mohou vykazovat četné manifestace choroby, pouze jejich výskyt je ve srovnání s muži méně intenzivní a zpravidla je asi o 10 let opožděn (7,8). Fabryho choroba je onemocněním progresivním a multiorgánovým. První klinické manifestace se obvykle objevují již v dětství a v dospívání. Nejčastěji se jedná o akroparestézie. Posléze dochází k výsevu angiokeratomů, které jsou charakteristickým kožním projevem FCH (2). Postižen bývá i zrak a sluch nemocných, časté jsou nespecifické gastrointestinální obtíže. 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 (9).

Podkladem kardiiovaskulárního postižení u FCH je depozice Gb<sub>3</sub> v kardiomyocytech, buňkách převodního systému, chlopenních fibroblastech a endoteliálních a svalových buňkách vaskulatury (10). Akumulace substrátu v převodním systému vede v časných stádiích k urychlení převodu ze síní na komory a typickému zkrácení PR intervalu na povrchovém EKG (11). S postupujícím hromaděním Gb<sub>3</sub> však postupně dochází k poruše tvorby a šíření elektrického impulsu a v pokročilých stádiích FCH se lze setkat s dysfunkcí sinusového uzlu a různými formami síňkomorových blokad, vyžadujícími trvalou kardiostimulaci (12). Námahová i klidová angina pectoris patří mezi časté obtíže nemocných s FCH (7,13). Při absenci stenotického postižení koronárních tepen, které nepatří do klasického obrazu FCH, je myokardiální ischemie důsledkem několika mechanismů: zvýšených nároků zbytnělého myokardu na dodávku kyslíku, elevace diastolických plicích tlaků levé komory (LK), snížené koronární rezervy a endoteliální dysfunkce (14).

O strukturálním a funkčním postižení myokardu a chlopenního aparátu u FCH byly před rokem 2000, v době počátku našich prací, publikovány pouze 2 větší studie a několik kazuistických sdělení. Bylo známo, že ztluštění stěn LK představuje základní morfológickou abnormalitu, která se zhoršuje se zvyšujícím se věkem nemocných a pravděpodobně odpovídá tíži onemocnění (15). Hypertrofie LK se u FCH, na rozdíl např. od amyloidózy, manifestuje na povrchovém EKG klasickými voltážovými kritérii. Nejednotné byly názory na funkční dopad zbytnění stěn LK. Některými autory uváděná systolická dysfunkce LK nebyla v jiných pracích potvrzena (16). V kazuistických sděleních popsaná restriktivní diastolická dysfunkce LK vedla k častému řazení kardiomyopatie vzniklé na podkladě FCH mezi skupinu kardiomyopatií restriktivních (17). Postižení pravé komory (PK) nebylo v literatuře popisováno vůbec. Za dominující valvulární patologii byl považován prolaps mitrální chlopně (18). Nezodpovězenou otázkou byl i samotný vznik hypertrofie LK. Autoptické studie totiž ukázaly, že intracelulární depozita Gb<sub>3</sub> představují jen přibližně 1-2% celkové masy myokardu LK (19,20). Bylo tedy možné předpokládat, že za zbytněním stěn komory v podobě vlastní hypertrofie myocytů stojí i jiné příčiny než prostá akumulace substrátu.

Akumulace Gb<sub>3</sub> je zvláště vyjádřena v buňkách vaskulárních endotelií prakticky všech orgánových systémů těla (21). Cerebrovaskulární příhody představují jednu z hlavních příčin mortality nemocných s FCH (22). Transitorní ischemické ataky a dokončené cévní mozkové příhody, typicky postihující vertebrobasilární povodí, jsou časté a mohou se vyskytnout již v mladém věku a to i u heterozygotních žen (23). Pomocí ultrazvukového vyšetření byla u hemizygotních mužů popsána zvýšená tloušťka komplexu intima-media radiální artérie, muskulární tepny středně velkého kalibru, doprovázená hyperdistenzibilitou cévní stěny, a také zesílení stěny společné karotické tepny, artérie elastického typu (24).

## 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. 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 levé komory by měl jevit progresi s věkem a v důsledku multiorgánového 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 plnicích podmínkách LK. Tkáňová dopplerovská echokardiografie a barevné mapování transmitrálního průtoku 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 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 strádavého onemocnění.

## 3 Metodika

### 3.1 Soubor nemocných

Populaci nemocných v jednotlivých studiích tvoří kohorta pacientů, sledovaných na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy od poloviny 90tých let 20.století. V současnosti čítá 102 jedinců. Ve studiích zabývajících morfologickým postižením karotického řečiště a jeho vztahem k postižení myokardiálnímu byli 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 podána vždy v metodice věnované příslušné studii.

Diagnóza FCH byla stanovena na základě hodnocení aktivity  $\alpha$ -galaktozidázy A v leukocytech periferní krve (u mužů extrémně nízká až nulová), detekce zvýšených hladin Gb<sub>3</sub> v moči a 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. 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 angiokeratomat, proteinurie > 300mg/24 hod, renální selhání (hladina kreatininu > 200  $\mu$ mol/l).

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

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) (25). Hmotnost LK byla spočtena pomocí modifikované rovnice krychle (26) a indexována výškou<sup>2,7</sup> (LKMI) (27):

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

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 (28). Relativní tloušťka stěny LK (RTS) byla kalkulována jako (IVS+zsLK)/LKd. Koncentrická remodelace nebo hypertrofie LK byly přítomny, pokud RTS  $\geq$  0,45 (29). 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  $\geq$  15mm a poměrem IVS k zsLK > 1,5. Dilatace LK byla přítomna, pokud LKd vztažený na povrch těla > 30mm/m<sup>2</sup> (30).

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 (30,31):

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

Měření vrcholových rychlostí vln časného (E) a pozdního (A) transmitálního průtoku, poměru E/A a deceleračního času vlny E (DT-E) pulzním dopplerovským způsobem byla základem k hodnocení diastolické funkce LK. Těžká diastolická dysfunkce byla definována jako restriktivní typ plnění LK: E/A > 2 společně s DT-E < 150ms (32).

#### 3.2.2 Echokardiografické hodnocení chlopenního aparátu levé komory

Pomocí dvourozměrné echokardiografie byly hodnoceny strukturální změny cípů aortální a mitrální chlopně. Přítomnost prolapsu mitrální chlopně byla definována jako prolapování cípů a/nebo bodu koaptace pod úroveň mitrálního anulu v dvourozměrném obraze získaném v parasternální projekci na dlouhou osu a apikální 2-dutinové projekci (33). Rozměr



kořene aorty byl měřen pomocí jednorozměrného způsobu v parasternální projekci na dlouhou osu na úrovni cípů aortální chlopně (25). Semikvantitativní hodnocení závažnosti regurgitačních vad aortální i mitrální chlopně bylo prováděno podle 4-stupňové klasifikace založené na barevném dopplerovském mapování (34,35).

### **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) (36). Hodnoty indexu hmotnosti LK  $> 125 \text{ g/m}^2$  u mužů a  $> 111 \text{ g/m}^2$  u žen indikovaly přítomnost hypertrofie LK (37). RTS byla stanovena jako  $(2x \text{ zSLK})/LKd$ . Asymetrická septální hypertrofie byla přítomna, pokud  $IVS > 12 \text{ mm}$  a poměr  $IVS/zSLK \geq 1,5$ . Systolická funkce LK byla hodnocena podle EF 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 konsenzem dvou vyšetřujících na základě publikovaných a široce akceptovaných doporučení Canadian Consensus on Diastolic Dysfunction (38). 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) (39). 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) (39). Studijní populaci pak bylo možno na základě standardního hodnocení diastolické funkce LK 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 (40). Hodnocenou veličinou v PW-TDE laterálního mitrálního anulu byla časně diastolická rychlost mitrálního anulu ( $E_m$ ).

#### **3.3.2 Barevné mapování vtoku LK**

Barevné mapování transmitrálního průtoku 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. Středem tohoto proudění byl proložen kurzor jednorozměrného způsobu a v tomto módu získán barevný dopplerovský profil vtoku LK (41). Hodnocenou veličinou byla rychlost propagace proudění ( $V_p$ ), která byla měřena jako sklon první linie nejednoznačnosti barevného jednorozměrného záznamu v průběhu časné fáze diastoly (42).

### **3.4 Hodnocení postižení karotického řečiště**

Studijní skupinu tvořilo 53 dospělých jedinců s FCH starších 30ti let věku, z toho 29 žen, 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**

Vyšetřována byla obě karotická povodí postupným zobrazováním stěn společné karotické tepny (ACC), jejího bulbu a proximálních segmentů vnitřní a zevní karotické tepny. Přítomnost plátu byla definována jako lokalizované zesílení stěny tepny v porovnání s přilehlým segmentem, prominující do lumina minimálně na výšku 1,2 mm (43).

#### **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 (44). 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.

### **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 kreatinu. Pro účely stanovení normální progresse 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 (25).

#### **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 nebyli léčeni substituční enzymatickou 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.

Krysí buňky hladké svaloviny ze stěny aorty byly izolovány kolagenózou 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 medium199, doplněném o 10% koňské sérum a 5% FBS. Po 24 hodinové inkubaci byly obě skupiny buněk promyty třikrát fyziologickým roztokem obohaceným fosfátem a inkubovány po dobu 16 až 18 hodin s 100 ul DMEM obsahujícím 12,5% plazmu od nemocných s FCH, hypertenzních žen nebo od kontrolních jedinců. Buněčná proliferace byla kvantifikována dvěma různými metodami.

### 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 a její diastolické funkce LK bylo prováděno podle stejné metodiky jako v kapitolách 3.2.1, 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 (25). Dilatace PK byla definována jako  $PKd > 31$  mm. Systolická funkce PK byla hodnocena měřením amplitudy systolického pohybu trikuspidálního anulu (TAPSE, z angl. tricuspid annular plane systolic excursion) (45). Hodnoty TAPSE  $< 19$  mm byly považovány za systolickou dysfunkci PK. Tloušťka stěny PK (PKT) byla posuzována jednorozměrným způsobem získaným ze subkostální projekce na dlouhou osu (46). Hypertrofie PK byla přítomna, pokud  $PKT > 5$  mm (47). Velikost pravé síně byla měřena transversálně ve střední části diastoly v apikální 4-dutinové projekci. Dilatace pravé síně byla definována jako rozměr síně  $> 37$  mm (48). Pulzně dopplerovský záznam vrcholových rychlostí časného (Et) a pozdního (At) transtrikuspidálního proudění, provedený v apikální 4-dutinové projekci v období klidného konce expira, byl základem pro posouzení diastolické funkce PK (39,49).

Vrcholový gradient trysky trikuspidální regurgitace byl měřen pomocí kontinuálně dopplerovského způsobu. Systolický tlak v plicnici byl následně spočten jako součet vrcholového gradientu trysky trikuspidální regurgitace a odhadované hodnoty tlaku v pravé síni (50). Odhad tlaku v pravé síni byl prováděn na základě hodnocení rozměru respirační variability dolní duté žíly (51). Plicní hypertenze byla definována jako systolický tlak v plicnici  $\geq 40$  mmHg (52).

### 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. 1.

**Tab. 1 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 *
Systolický tlak krve (mmHg)	122 ± 16	133 ± 16
Diastolický tlak krve (mmHg)	79 ± 6	85 ± 9 *
Arteriální hypertenze (%)	3 (18%)	5 (38%)

\* p < 0,05, ‡ p < 0,001.

Celkové skóre tíže onemocnění činilo u žen 1,3 ± 1,8 a u mužů 3,6 ± 1,2 (p < 0,001). Hladiny  $\alpha$ -galaktozidázy A byly u mužů (2,0 ± 0,8 nmol/mg/hod, rozmezí 0,7-3,6 nmol/mg/hod) daleko nižší než u žen (31,4 ± 3,2 nmol/mg/hod; rozmezí 7,9-72,0 nmol/mg/hod, p < 0,001). Rozmezí normálních hodnot enzymatické aktivity v naší laboratoři činí 30 až 77 nmol/mg/hod. Pouze 4 ženy vykazovaly aktivitu  $\alpha$ -galaktozidázy A v rozmezí normy. U těchto žen však byly přítomny klinické známky FCH a významně zvýšeno množství Gb<sub>3</sub> v moči.

Výsledky echokardiografických měření jsou shrnuty v Tab. 2. Hypertrofie LK, zahrnující i asymetrickou septální hypertrofii, byla zjištěna u 11 jedinců (37%), z toho 8 mužů. 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.

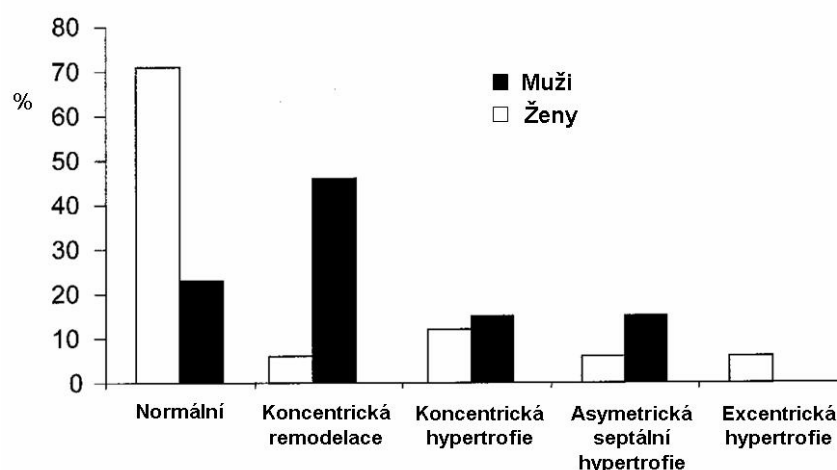
**Tab. 2 Výsledky echokardiografických měření studie zaměřené na strukturu a funkci LK**

	<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 †
FZ LK	0,44 ± 0,10	0,41 ± 0,06
EF LK (%)	65 ± 10	66 ± 8
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 1. Koncentrická hypertrofie LK byla přítomna u 7 pacientů a koncentrická remodelace u 4 jedinců. Celkově tedy koncentrická geometrie LK byla 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. Excentrická hypertrofie LK byla přítomna pouze u jedné ženy, bez dilatace LK.

**Graf 1** Prevalence jednotlivých 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 ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ).

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. 3, nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách EF LK u jedinců s a bez hypertrofie LK, významný rozdíl byl zaznamenán u hodnot FZ LK.

**Tab. 3** Hodnoty parametrů systolické a diastolické funkce LK dle přítomnosti či absence hypertrofie LK

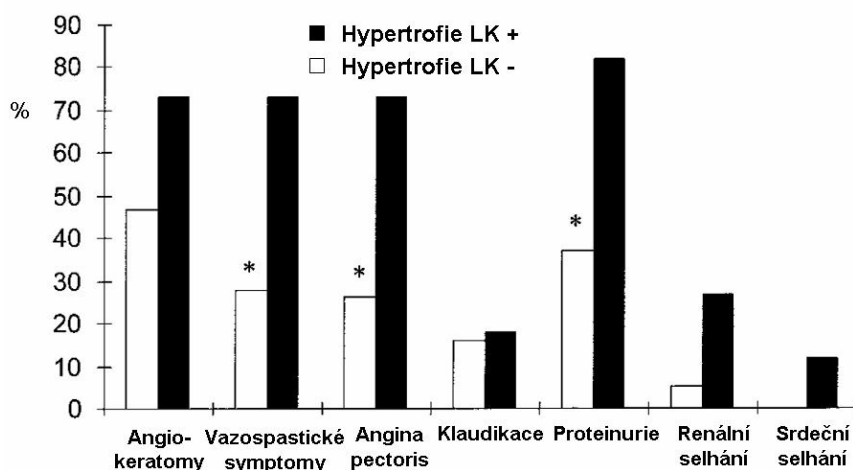
	Hypertrofie LK + (n=19)	Hypertrofie LK - (n=11)
FZ LK	0,45 ± 0,06	0,39 ± 0,10 *
EF LK (%)	67 ± 9	62 ± 9
E (m/s)	0,84 ± 0,15	0,69 ± 0,12
A (m/s)	0,57 ± 0,11	0,61 ± 0,11
E/A	1,53 ± 0,39	1,14 ± 0,30 *
E/A korigovaný věkem	1,40 ± 0,42	1,35 ± 0,58
DT-E (ms)	155 ± 30	214 ± 62 †
DT-E korigovaný věkem (ms)	161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

\*  $p < 0,05$ , †  $p < 0,01$ .

Tabulka 3 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 2. 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 2** Vztah mezi hypertrofií LK a přítomností klinických symptomů a známek onemocnění



#### 4.2 Změny chlopně aparátu levé komory

Strukturální změny mitrální chlopně, charakterizované především mírným zesílením cípů a jejich redundancí, byly popsány u 17 jedinců (57%), všichni byli starší 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.

Mírné strukturální změny aortální chlopně byly popsány u 14 jedinců. Tito nemocní byli významně starší ( $> 41$  let) v porovnání s jedinci vykazujícími normální morfologii chlopně ( $50 \pm 8$  vs.  $25 \pm 11$  let,  $p < 0,001$ ). U 5 nemocných byly strukturální změny chlopně doprovázeny mírnou až středně významnou regurgitační vadou (17%). 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.  $1,1 \pm 1,4$ ,  $p < 0,001$ ). Muži 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. 4.

**Tab. 4** Klinické charakteristiky populace studie

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

$\ddagger p < 0,001$ .

Parametry LK a levé síně získané a odvozené z měření pomocí jednorozměrné a dvourozměrné echokardiografie ukazují Tab.5

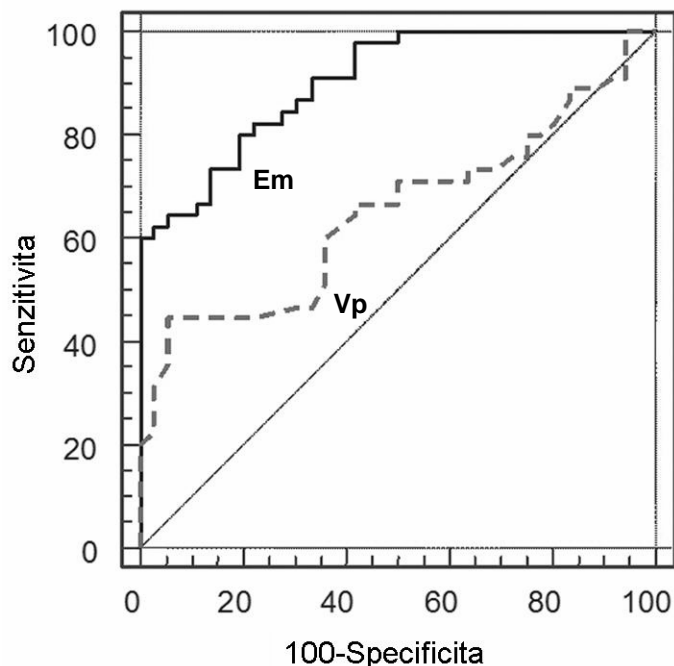
**Tab. 5 Základní parametry levé síně a LK obou studijních skupin**

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

\* p < 0,05, † p < 0,01, ‡ p < 0,001.

Průměrné hodnoty Em činily 0,16 ± 0,04 m/s ve skupině N a 0,10 ± 0,03 m/s ve skupině A (p < 0,001). Průměrné hodnoty Vp byly 0,70 ± 0,15 m/s ve skupině N a 0,60 ± 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 3. 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 3 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 ± 59 g/m<sup>2</sup> vs. 101 ±

25 g/m<sup>2</sup>), vyšší RTS (0,54 ± 0,12 vs. 0,40 ± 0,06), větším rozměrem levé síně (45 ± 5 mm vs. 35 ± 5 mm) a vyšším věkem (43 ± 8 let vs. 34 ± 11 let) (vše p < 0,001).

#### 4.4 Postižení karotického řečiště

Demografické a klinické charakteristiky studijní a kontrolní skupiny jsou uvedeny v Tab.6. 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. 6 Demografické a klinické charakteristiky studijní a kontrolní skupiny**

	Nemocní s Fabryho chorobou (n=53)	Kontrolní jedinci (n=120)
Věk (roky)	50,0 ± 1,6	52,0 ± 1,5
Systolický tlak krve (mmHg)	127 ± 2,5	124,0 ± 2,4
Diastolický tlak krve (mmHg)	77,0 ± 1,6	78,0 ± 1,5
Arteriální hypertenze (%)	16 (30,2)	12 (10) *
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,52 ± 0,15	5,4 ± 0,2
Triglyceridy (mmol/l)	1,37 ± 0,07	0,9 ± 0,2 *
Diabetes mellitus (%)	2 (3,7)	0
Kreatinin (μmol/l)	103,6 ± 8,1	96,2 ± 2,1
Kouření (%)		
Dříve	9,4	15,0
Nyní	9,4	12,5
Karotické pláty (%)	0	34,2

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

U mužů i žen s FCH bylo zjištěno podobné zesílení IMT ACC (706 ± 211 μm [rozsah 401-1200 μm] pro muže; 749 ± 395 μm [rozsah 424-2100 μm] pro ženy) v porovnání kontrolní skupinou (614 ± 113 μm [rozsah 514-1560 μm]) (p < 0,01).

U nemocných s FCH byla zjištěna významná korelace IMT s věkem (r<sup>2</sup> = 0,066, p = 0,04). Hodnoty systolického krevního tlaku (r<sup>2</sup> = 0,002, p = 0,67) a kreatininu (r<sup>2</sup> = 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<sup>2</sup> = 0,008, p = 0,001). V této skupině, která vykazovala normální renální funkce, nebyla zjištěna korelace mezi IMT ACC a hodnotami kreatininu (r<sup>2</sup> = 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 ztlustění, 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. 7. 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.

**Tab. 7 Demografické a klinické charakteristiky studijní a kontrolní skupiny**

	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	< 0,01	102,4 ± 9,0 **	84,9 ± 7,9	< 0,05
Diabetes mellitus (n)	0	2		0	0	
Kouření (%)	20	8		21	19	

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

Tab. 8 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 ± 34,2 μm [rozsah 401-1200 μm]) i žen (661 ± 33,1 μm [rozsah 424-1260 μm]) s FCH bylo sonograficky zjištěno významné zesílení IMT ACC, korigované na věk a přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů, v porovnání s kontrolní skupinou (609 ± 104 μm, p < 0,001). Odhadovaný roční nárůst IMT ACC byl u nemocných s FCH (10,1 μm/rok) třikrát vyšší než nárůst IMT ACC u kontrolních jedinců (3,0 μm/rok).

**Tab. 8 Výsledky echokardiografických měření LK a hodnocení IMT ACC u jedinců s FCH**

	Muži s FCH (n=30)	Ženy s FCH (n=38)	p
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

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. 9.

**Tab. 9 Proliferační indexy a metabolické aktivity krysích buněk hladké svaloviny stěny aorty a neonatálních myších kardiomyocytů u jednotlivých studijních populací**

Buňky hladkého svalstva stěny aorty		
Populace	Metoda 1	Metoda 2
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
Kardiomyocyty		
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.

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 neonatálních 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]).

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

#### 4.6 Struktura a funkce pravé komory

Základní charakteristiky studijní populace jsou uvedeny v Tab. 10.

**Tab. 10 Základní charakteristiky studijní populace práce zabývající se strukturou a funkcí PK**

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

\* p ≤ 0.05.

Měřené echokardiografické parametry jsou shrnuty v Tab. 11. 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. 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 popsána u 10 nemocných (17%). U žádného jedince byl zaznamenán restriktivní typ plnění LK.

**Tab. 11 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, <sup>†</sup> p < 0,01, <sup>‡</sup> 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). 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 ( $p < 0,01$ ).

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 ( $r=0,70$ ,  $p < 0,0001$ ). Všechny uvedené korelace zůstaly významnými i po korekci na věk nemocných.

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 plicního 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 hmotnosti LK u FCH (53). 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 tíží onemocnění byla signifikantní i po korekci na věk a není tedy pravděpodobně podmíněna stárnutím nemocných.

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, např. Kampmannem se spol. (54).

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 kontraktilní 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 nálezný 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. Detailněji se systolické funkci LK u FCH věnovali Weidemann se spol., kteří ke studiu regionální myokardiální funkce použili tzv. strain rate analýzu, echokardiografickou metodu hodnotící lokální deformaci myokardu ve smyslu procentuálním (tzv. strain) i rychlostním (tzv. strain rate) (55). Tito autoři demonstrovali v soulase s našimi závěry, že globální systolická funkce LK vyjádřená klasickým parametrem EF je u nemocných s FCH zachována. Regionální systolickou dysfunkci, postihující nejprve longitudinální kontrakci LK, však byli schopni detekovat již u jedinců bez vyjádřené hypertrofie LK a s postupujícím postižením myokardu se manifestovala i dysfunkce radiální (56).

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 naší první práci byla možnost analyzovat pouze data získaná z transmitrálního průtoku, jejichž výpovědní hodnota je omezena mnoha faktory, především výraznou závislostí na plnicích podmínkách komory. Ve studii vycházející z rozšířeného souboru nemocných s FCH, ve které byla diastolická funkce podrobněji 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 plnicích tlaků LK při zhoršené poddajnosti myokardu (39). 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. K podobným výsledkům dospěli i Kampmann se spol., kteří navíc prokázali spojitost parametrů transmitrálního průtoku s progresí hmotnosti LK (54). I v jejich práci byla přítomnost diastolické dysfunkce LK asociována s hypertrofií LK a častějším výskytem námahové dušnosti. Diastolické srdeční selhání, které bývá také nazýváno

srdeční selhání s normální ejekční frakcí, je tak velmi pravděpodobně příčinou námahové dušnosti postižených jedinců s FCH, nikoliv však jedinou, jak ukazuje jiná práce z našeho pracoviště zabývající se bronchopulmonální manifestací FCH (57). V naší práci jsme prokázali, že strukturální abnormality aortální a mitrální chlopně jsou u nemocných s FCH velmi časté. 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. Nepotvrdili jsme častý výskyt prolapsu mitrální chlopně (15,18,58). V soulase s předchozími studii jsme našli častý výskyt dilatace kořene aorty u jedinců s pokročilým kardiálním postižením (15,16).

Jak bylo již uvedeno, je diastolická dysfunkce LK velmi častou u nemocných s FCH a je zodpovědná za symptomy srdečního selhávání (14). Klasické echokardiografické parametry získané analýzou transmitrálního průtoku jsou však kromě diastolických vlastností samotného myokardu (relaxace a poddajnost) ovlivněny řadou dalších faktorů a to především předtížením, resp. tlakem v levé síni (59). Přesnější analýza diastolické funkce LK proto vyžaduje komplexnější dopplerovské vyšetření zahrnující i zhodnocení parametrů toku v plicní žíle (60). Nevýhodou je ovšem skutečnost, že hodnotitelný záznam toku v plicní žíle je obecně získatelný asi jen u 80% jedinců (61,62). Výzkum echokardiografického hodnocení diastolické funkce LK se proto v posledních 15 letech zaměřil na hledání nových přístupů, které by poskytovaly parametry, jež by byly méně závislé na plicních podmínkách komory a zároveň jednoduše technicky získatelné. V řadě prací bylo shodně demonstrováno, že časné diastolická rychlost mitrálního anulu Em získaná pomocí pulzní tkáňové dopplerovské echokardiografie koreluje dobře s invazivně stanovenými ukazateli relaxace LK a její hodnoty nejsou výrazně ovlivněny změnami předtížení u jedinců se srdečním onemocněním (63,64). Rychlost propagace Vp 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 (42,65).

V naší další práci jsme se zaměřili na srovnání diagnostické přesnosti Em a Vp 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 (66). 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 plicním tlakem (67). Významnost zařazení pulzní tkáňové dopplerovské echokardiografie do souboru standardních měření podtrhují i výsledky práce Pieroniho a spol., zaměřené na detekci subklinického postižení myokardu u FCH (68). 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. (24). 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.

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 strádání nemetabolizovaného substrátu Gb<sub>3</sub> v řadě buněk včetně kardiomyocytů. Jak však prokázaly autoptické studie, množství Gb<sub>3</sub> představuje přibližně pouze 1-2% celkové masy srdečního svalu (19,20). Další komponentou podílející se na struktuře hypertrofických stěn srdce je fibróza, jak ukázaly práce vycházející z magnetické rezonance (69). Většinu zbytnělé masy LK ovšem představuje hypertrofie vlastních myokardiálních vláken. I v této 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 jevila signifikantní asociaci pouze s věkem nemocných a obdobně jako v naší předchozí práci bylo ztluštění stěny ACC stejné u mužů i žen s FCH. V soulase s těmito zjištěními byla nalezena i pozitivní korelace mezi hmotností LK a IMT ACC. Kardiální a vaskulární hypertrofie se tedy u nemocných s FCH vyskytovala nezávisle na hodnotách krevního tlaku a její tíži nebylo možné vysvětlit přítomností strádaného Gb<sub>3</sub>, v případě levé komory i ložisky fibrózy. Úzká korelace mezi IMT ACC a indexem hmotnosti LK ukazovala na možnost společného patogenetického mechanismu jejich vývoje.

V *in vitro* substudii bylo demonstrováno, že 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 niž 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. Tento náleze opět potvrzuje, že krevní tlak, který je významným rizikovým faktorem vývoje srdeční a cévní hypertrofie u nemocných s arteriální hypertenzí (53), není zřetelně zodpovědným za progresi myocytárního zbytnění u FCH. Výsledky tedy podpořily hypotézu existence možného cirkulujícího, růst stimulujícího faktoru, který by podporoval progresi kardiální a vaskulární hypertrofie.

V poslední práci 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. 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. 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 (54,70) Recentní studie využívající hodnotící deformaci myokardu však prokázaly, že kontraktilní funkce LK je určitým způsobem snižena (56) 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, především vykazujících hypertrofii PK. Restriktivní typ plnění PK 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. (49). 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 společných karotických tepen 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 buňky hladkých svalů cévní stěny, naznačující přítomnost faktorů stimulujících buněčný růst v cirkulaci jedinců s FCH. Následná práce jiných autorů ukázala, že tuto růst myocytů stimulující aktivitu vykazuje metabolit Gb<sub>3</sub>, globotriaosylsflingosin. 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. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281: 249-254.
4. 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.
5. Blaydon D, Hill J, Winchester B. Fabry disease: twenty novel GLA mutations in 35 families. *Hum Mutat* 2001;18: 459.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Roudebush CP, Foerster JM, Bing OH. The abbreviated PR interval of Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973;289: 357-358.
12. 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.
13. 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.
14. Linhart A, Lubanda JC, Paleček T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(suppl 2): 75-83.
15. 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.
16. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, et al. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J* 1980;100: 807-812.
17. Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1984.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Hughes DA, Mehta AB. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Pædiatr Suppl* 2005;447: 15-20.
22. Mitsias P, Levine SROV. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996;40: 8-17.
23. Rolf's A, Böttcher T, Zschesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366: 1794-1796.
24. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Penttinen M, et al. Structural and functional changes in peripheral vasculature of Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 2006;29: 660-666.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Weyman AE, Doty WD. Left ventricle. In: Weyman AE, editor. *Cross Sectional Echocardiography*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1982. p. 267.

32. 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.
33. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57: 1124-1129.
34. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75: 175-183.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Polak JF. Carotid ultrasound. *Radiol Clin North Am* 2001;39:569-589.
44. 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.
45. Hammarstrom E, Wrane B, Pinto FJ, et al. Tricuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4: 131-139.
46. 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.
47. Baker BJ, Scovil JA, Kane JJ, et al. Echocardiographic detection of right ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1983;105: 611-614.
48. 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.
49. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatrica* 2005;94(Suppl 447): 15-18.
50. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70: 657-662.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30: 790-799.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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 comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788-1794.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-1984.
69. 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.
70. 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.

## 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  
BSA- tělesný povrch  
DT-E – decelerační čas rychlosti časně diastolického transmitrálního 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 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 Inher 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, Sutura 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, Bělohávek 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, Kunštýř J, Mayer E, Bláha J, **Paleček T**, Aschermann M, Grus T, Ambrož D, Tošovský J, Vitková 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. Dambrauskaitė V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, **Paleček T**, D'hooge J, Bijnens 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

#### 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 trepostinil infusion treatment in patients with pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic. *Vnitř Lék* 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. *Vnitř Lék* 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, Dambrauskaitė V. Echokardiografie a plicní vaskulární hypertenze. *Kardioforum* 2005;3: 11-19.
15. Jansa P, Lindner J, **Paleček T**, Škvařilová M, Horák J, Bečvář R, Tegzová D, Heller S, Kovářik A, Ambrož D, Kunštýř 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, Slaviček 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, Kunštýř 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. Goláň 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, Goláň 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 indikací. Cor et Vasa 1999;41: 327-331.