

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Jan Kvasnička

Analýza echokardiografických nálezů u nemocných s primární a sekundární
hypertenzí pomocí nových sofistikovaných modalit

Analysis of echocardiographic findings in patients with primary and secondary
hypertension using new sophisticated modalities

Praha, 2023

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

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Školící pracoviště: III. Interní klinika VFN a 1. LFUK Praha

Školitel: doc. MUDr. Robert Holaj, MBA, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Ján Rosa, Ph.D.

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

Obsah:

Abstrakt	4
Abstract	5
1. Úvod	7
1.1. Feochromocytom a funkční paragangliom.....	8
1.2. Echokardiografické vyšetření srdce.....	8
1.3. Speckle tracking echokardiografie.....	8
2. Hypotézy a cíle práce	9
3. Materiál a metodika	10
3.1. Měření krevního tlaku.....	10
3.2. Laboratorní analýza.....	10
3.3. Echokardiografické vyšetření.....	11
3.4. Statistické zpracování.....	11
4. Výsledky	12
4.1. Výsledky první fáze práce.....	12
4.1.1 Charakteristika souboru.....	12
4.1.2. Echokardiografické parametry.....	12
4.2. Výsledky druhé fáze práce.....	13
4.2.1. Charakteristika souboru.....	13
4.2.2. Echokardiografické parametry.....	14
5. Diskuse	16
6. Závěry	21
7. Použitá literatura	22

8. Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání.....26

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

b) bez IF

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

b) bez IF

Abstrakt

Úvod: Postižení srdce při esenciální hypertenzi (EH) je jedním z nejzávažnějších důsledků působení vysokého krevního tlaku. V případě sekundární hypertenze se však může uplatňovat více patofyziologických efektů. Například feochromocytomy (FEO), což jsou nádory vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin, mají schopnost produkovat, metabolizovat a vylučovat katecholaminy. Nadprodukce katecholaminů vede mnoha mechanismy k srdečnímu i jinému postižení. Cílem naší práce bylo tuto skutečnost ověřit a zároveň vyzkoumat, zda globální longitudinální strain (GLS), měřený pomocí speckle tracking echokardiografie dokáže toto poškození detekovat časněji a stejně tak zjistit i úpravu funkce po adrenalektomii.

Metody: Analyzovali jsme 17 nemocných s FEO a 18 nemocných s EH se stejnými hemodynamickými parametry. Následně se nám počet nemocných s FEO podařilo rozšířit na 24 a byli vyšetřeni i 1 rok po adrenalektomii.

Výsledky: Nemocní s FEO se nelišili v echokardiografických parametrech včetně ejekční frakce levé komory ve srovnání s EH ($0,69 \pm 0,04$ vs. $0,71 \pm 0,05$; NS), nicméně měli významně nižší hodnotu GLS ($-14,8 \pm 1,5$ vs. $-17,8 \pm 1,7$; $p < 0,001$). Rok po adrenalektomii se parametr GLS zlepšil ($-14,3 \pm 1,8$ vs. $-17,7 \pm 1,6$ %; $p < 0,001$). Nejvýraznější rozdíl ve zlepšení byl patrný v apikálních segmentech levé komory ve srovnání se středními a bazálními ($-5,4 \pm 5,0$ vs $-1,9 \pm 2,7$ vs $-1,6 \pm 3,8$; $p < 0,01$).

Závěry: Nemocní s FEO mají nižší hodnotu GLS než nemocní s EH, což naznačuje, že katecholaminy indukují časný subklinický pokles systolické funkce LK. Adrenalektomie vede ke zlepšení tohoto subklinického poškození. Tento efekt je nejvíce patrný v apikálních segmentech levé komory.

Klíčová slova: feochromocytom, katecholaminy, globální longitudinální strain, speckle-tracking echokardiografie, subklinická systolická dysfunkce, adrenalektomie,

Abstract

Introduction: Heart damage in essential hypertension (EH) is one of the most serious consequences of high blood pressure. However, in the case of secondary hypertension, multiple pathophysiological effects may apply. For example, pheochromocytomas (PHEOs), which are tumors arising from the chromaffin cells of the adrenal medulla, have the ability to produce, metabolize, and secrete catecholamines. Overproduction of catecholamines leads to cardiac and other impairments by many mechanisms. The aim of our work was to verify this fact and at the same time to investigate whether global longitudinal strain (GLS), measured using speckle tracking echocardiography, can detect this damage earlier and also determine the adjustment of function after adrenalectomy.

Methods: We analyzed 17 patients with PHEO and 18 patients with EH with the same hemodynamic parameters. Subsequently, we managed to increase the number of patients with PHEO to 24, and they were also examined 1 year after adrenalectomy.

Results: Patients with PHEO did not differ in echocardiographic parameters including left ventricular ejection fraction compared to EH (0.69 ± 0.04 vs. 0.71 ± 0.05 ; NS), however, they had significantly lower GLS (-14.8 ± 1.5 vs. -17.8 ± 1.7 ; $p < 0.001$). One year after adrenalectomy, the GLS parameter improved (-14.3 ± 1.8 vs. $-17.7 \pm 1.6\%$; $p < 0.001$). The most significant difference in improvement was present in the apical segments of the left ventricle compared to the middle and basal segments (-5.4 ± 5.0 vs -1.9 ± 2.7 vs -1.6 ± 3.8 ; $p < 0.01$).

Conclusions: Patients with PHEO have lower GLS than patients with EH, suggesting that catecholamines induce an early subclinical decline in LV systolic function. Adrenalectomy results in improvement of this subclinical damage. This effect is most evident in the apical segments of the left ventricle.

Key words: pheochromocytoma, catecholamine, global longitudinal strain; speckle-tracking echocardiography, subclinical systolic dysfunction, adrenalectomy

1. Úvod

Arteriální hypertenze je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění s celosvětově neustále narůstající prevalencí, která se pohybuje okolo 31% (Mills et al., 2016). V České republice se v dospělé populaci ve věku 25-64 let pohybuje prevalence dokonce okolo 40% (se zřetelnějším nárůstem ve vyšších věkových skupinách v uvedeném rozmezí) a z toho pouze 31% nemocných dosahuje léčbou cílových hodnot krevního tlaku (TK) pod 140/90 mmHg (Cifková et al., 2011). Arteriální hypertenze je právě definována jako zvýšení TK měřeného v ordinaci nad 140/90 mmHg při minimálně dvou návštěvách a za dodržení vhodných podmínek k měření TK (Widimský J. et al., 2018). Arteriální hypertenzi rozdělujeme na základě etiopatogeneze na arteriální hypertenzi esenciální neboli primární (EH) a arteriální hypertenzi sekundární. EH rozumíme takovou, u které není zjistitelná jen jedna její vyvolávající příčina. Je to arteriální hypertenze postihující drtivou většinu (85-95%) všech nemocných s arteriální hypertenzí. Její patogeneze je velmi komplexní. Sekundární arteriální hypertenze naopak postihuje jen 5-15% (Rimoldi et al., 2014) všech nemocných. Zvýšení TK je totiž v případě sekundární hypertenze důsledkem jiného konkrétního onemocnění jako je například onemocnění ledvin, endokrinologické onemocnění (primární hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, feochromocytom), obstrukční spánková apnoe a další. Jedním z nejzávažnějších důsledků působení vysokého TK je hypertenzní poškození srdce. To se projeví zejména jeho morfologickými a funkčními změnami jako jsou různé formy hypertrofie levé komory (LK) a poruchy její diastolické a systolické funkce. Mezi základní metody pro diagnostiku těchto změn patří nepochybně echokardiografie. V posledních letech se k posouzení funkce LK začíná v klinické praxi již rutinně uplatňovat deformační analýza myokardu pomocí tzv. speckle tracking echokardiografie a následném výpočtu zejména tzv. globálního longitudinálního strainu (GLS) (Kalam et al., 2014).

1.1. Feochromocytom a funkční paragangliom

Feochromocytom (FEO) a funkční paragangliom (PGL) jsou vzácné a většinou nemetastazující nádory vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin (FEO) nebo sympatických paravertebrálních ganglií hrudníku, břicha a malé pánve (PGL) (Pacak et al., 2006). Souhrnně se FEO a PGL mohou označovat zkratkou PPGL. Prevalence

PPGL v neselektované populaci nemocných s arteriální hypertenzí je mezi 0,2 až 0,6% (Ariton et al., 2000, Omura et al., 2004). Prevalence FEO je vyšší než prevalence PGL, kdy 80 až 85% chromafinních tumorů jsou FEO (Lenders et al., 2005). Tyto nádory jsou charakteristické svojí schopností produkovat, metabolizovat a vylučovat katecholaminy, které mohou za mnoho projevů a příznaků.

1.2. Echokardiografické vyšetření srdce

Echokardiografické resp. ultrasonografické vyšetření srdce, je jednou ze základních kardiologických vyšetřovacích metod s velmi širokým uplatněním. V současné době je základním parametrem užívaným k hodnocení systolické funkce LK určení její ejekční frakce (EF LK) preferovaným zobrazením 2D a to metodou sumace disků dle Simpsona ve dvou na sebe kolmých echokardiografických apikálních projekcích (Lang et al., 2015).

1.3. Speckle tracking echokardiografie

Speckle tracking echokardiografie je novější echokardiografickou metodou užívanou k provedení deformační analýzy myokardu. Obecným principem deformační analýzy je vyhodnocení pohybu určitých částí myokardu vůči sobě a to jednak určením rozsahu této vzdálenosti, tak rychlosti, kterou k této změně dochází. Vzdálenost, kterou tyto myokardiální struktury vůči sobě dosáhnou, je označována jako „strain“ (zátěž, napětí). Princip speckle tracking echokardiografie spočívá v identifikaci jednotlivých akustických bodů (tzv. speckles) ze kterých je složen echokardiografický obraz. Tímto postupem získáváme tzv. globální longitudinální strain (GLS) pro celou LK. zobrazené následně v sedmnácti segmentovém modelu LK. Výhodou GLS je, že může detekovat pokles systolické funkce LK ještě ve stádiu, kdy EF LK zůstává v normálním rozmezí (Smiseth et al., 2016). V současné době se GLS používá k hodnocení funkce LK v mnoha indikacích.

2. Cíle práce a hypotézy

Výrazný negativní efekt by mohla mít nadprodukce katecholaminů u nemocných s FEO kvůli vyšší stimulaci beta-receptorů spojených se zvýšenou srdeční frekvencí, nadměrným ionotropním efektem a tím pádem zvýšenými metabolickými nároky myokardu, které se projeví na jeho funkci.

Domníváme se, že speckle tracking echokardiografie by byla vhodnou metodou k časně detekci již subklinického poškození LK, které by se mělo u nemocných s touto formou endokrinní hypertenze objevit dříve.

První část naší práce jsme tedy zaměřili na zjištění, zda u nemocných s FEO dochází k významnějšímu a časnějšímu subklinickému poškození funkce LK detekovatelné pomocí speckle tracking echokardiografie.

- 1.** Znovu vyhodnotit strukturální změny u nemocných s FEO a EH.
- 2.** Vyhodnotit systolickou funkci LK standardní a nyní nejrozšířenější metodou pomocí hodnocení EF LK metodou biplanární sumece disků dle Simpsona.
- 3.** Použít speckle tracking echokardiografii k detekci ev. časnější a významnější subklinické dysfunkce LK u nemocných s FEO než u nemocných s EH.

V případě, že by se tyto změny potvrdily.

- 1.** Vyhodnotit efekt adrenalectomie u nemocných s FEO ve srovnání se standardní léčbou nemocných s EH na jejich strukturální a geometrické parametry LK.
- 2.** Vyhodnotit efekt adrenalectomie na změnu funkce LK u nemocných s FEO ve srovnání s nemocnými s EH opět na standardní antihypertenzní léčbě. Hodnotit jak klasickou funkci dle EF LK, tak i pomocí speckle tracking echokardiografie.
- 3.** V případě potvrzení subklinické dysfunkce LK se u nemocných s FEO pokusit o vyhodnocení i regionálních změn v jednotlivých segmentech LK.

3. Metodologie

Nemocní se rekrutovali z kohorty téměř 1400 nemocných vyšetřovaných pro rezistentní hypertenzi, paroxysmální symptomy suspektní z FEO nebo nádory nadledvin v našem Centru pro hypertenzi na 3. klinice VFN a 1. LF UK v Praze v období od listopadu 2015 do listopadu 2019. Nález FEO byl v uvedeném období potvrzen u 62 nemocných, což je asi 4% podíl v této vybrané populaci. Diagnóza FEO byla založena na zvýšení hladin plasmatického metanefrinu či normetanefrinu nad horní referenční limit a pozitivním nálezem tumoru nadledvin na počítačové tomografii (CT) nebo magnetické rezonanci (MRI) a/nebo na prokázané práci s pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) s fluorodopou/fluorodeoxyglukózou nebo 123-I-meta-jodobenzylguanidinem. Po vyšetření a stanovení diagnózy podstoupili všichni nemocní chirurgické odstranění nádoru a diagnóza tím byla potvrzena i histopatologicky. Následná kontrolní dvoudenní hospitalizace včetně echokardiografického vyšetření v druhé fázi práce byla provedena po dvanácti měsících od adrenalektomie. Kontrolní skupina nemocných s EH pro první fázi práce byla složena ze stejné prospektivní kohorty jako nemocní s FEO a byla cíleně vybrána ke shodě ve věku, pohlaví, indexu tělesné hmotnosti a hodnotám AMTK.

3.1. Měření krevního tlaku

TK v ambulanci byl měřen pomocí oscilometrického zařízení (Omron M6, Shimogyoku, Kyoto, Japonsko) po pěti minutách klidu v sedě a celkem třikrát s časovým odstupem. Výsledná hodnota systolického a diastolického TK byla vypočtena jako průměr z druhého a třetího měření. 24h AMTK bylo provedeno již během hospitalizace pomocí oscilometrického zařízení (SpaceLabs 90207, SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA) a již na medikaci neovlivňující RAAS. V rámci druhé fáze práce rok po adrenalektomii byl TK v ambulanci (ambulantní návštěva) a i AMTK prováděn stejným způsobem. Již na žádné či optimalizované antihypertenzní léčbě.

3.2. Laboratorní analýza

Plasmatické metanefriny (metanefrin a normetanefrin) byly stanoveny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií fluorometrickým detektorem (HPLC/FLD 1100S, Agilent Technologies Inc., Wilmington, DE, USA) v Laboratoři endokrinologie a metabolismu

3. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1. LF UK) (Lenders et al., 1993). Systém byl kalibrován za použití testovací soupravy ClinRep (Recipe Chemicals and Instruments GmbH, Mnichov, Německo).

Biochemické vyšetření krve včetně sodíku, draslíku, močoviny, kreatininu, celkového cholesterolu, cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL), cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteinů (HDL), triglyceridů (TAG) a hladiny glykémie v plazmě, bylo provedeno pomocí multianalyzátoru (Modular SWA, Roche Diagnostics, Basel, Švýcarsko) v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK s mezinárodní akreditací. Clearance kreatininu byla stanovena během 24h sběru moči.

3.3. Echokardiografické vyšetření

Echokardiografické vyšetření způsobem M-mode, 2D, dopplerovskou a speckle tracking echokardiografií bylo provedeno na ultrazvukovém systému GE Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Záznamy vyšetření byly analyzovány až následně „offline“ pomocí pracovní stanice EchoPAC (v. 113, Advanced Analysis Technologies; GE Healthcare). EF LK byla měřena biplanární metodou sumace disků dle Simpsona taktéž dle posledních publikovaných doporučení (Lang et al., 2015). V rámci speckle tracking echokardiografie jsme hodnotili tzv. „mid-wall“ GLS získaný deformační analýzou vnitřní části myokardu a i vrcholový „peak“ strain v jednotlivých segmentech LK. Pro usnadnění konkrétní analýzy ve stejných cirkulárních úrovních LK sjednotili na segmenty bazální, mid-ventrikulární a apikální, jelikož jsme u FEO nepředpokládali lokální poruchy kinetiky jako např. u ischemické choroby srdeční.

3.4. Statistické zpracování

V první fázi práce byla data analyzována pomocí programu Stata 13.5 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Rozdíly mezi dvěma skupinami (PHEO a EH) byly analyzovány pomocí χ^2 testu pro kategorická data a pomocí nepárového t-testu pro normální rozdělení proměnných pro dvě skupiny nemocných. V závislosti na normalitě/nenormalitě distribuci jednotlivých proměnných byly výsledky uvedeny jako střední hodnoty \pm SD nebo střední hodnoty (interkvartilní rozmezí). P-hodnoty $<0,05$ byly považovány za statisticky významné. Statistická analýza druhé fáze práce byla provedena opět programem Stata 13.5 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Parametrická data jsou uváděna jako průměr hodnot \pm směrodatná odchylka.

Neparametrická data ve formátu medián a mezikvartilové rozpětí. P-hodnoty $<0,05$ byly považovány za statisticky významné. Spojité proměnné s jasně nenormální distribucí (Shapiro–Wilks W-test) byly popsány jako mediány (interkvartilní rozmezí). Párové měření (PHEO před adrenalektomií a po adrenalektomii) bylo porovnáno pomocí t-testu pro závislé vzorky nebo dle potřeby Wilcoxonovým testem. Srovnání více skupin bylo provedeno dle ANOVA, po které následoval Scheffeho test více rozsahů. Změna od výchozích hodnot regionálního longitudinálního strainu byla hodnocena dvoucestnou ANOVA analýzou. Pearsonova korelace byla použita k posouzení vztahu mezi GLS a dalšími klinickými parametry, stejně jako vztah mezi jejich změnou a adrenalektomií. Spearmanova korelace byla použita pro nenormálně distribuované indexy.

4. Výsledky

4.1. Výsledky první fáze práce

4.1.1 Charakteristika souboru

Nemocní se významně nelišili ve věku, BMI, v udávané délce trvání arteriální hypertenze, hodnotách srdeční frekvence a TK měřených v ambulanci nebo pomocí 24h AMTK. Signifikantně vyšší podíl nemocných s EH byl léčen β -blokátory ($P < 0,01$), blokátory kalciových kanálů ($P < 0,01$) a diuretiky ($P < 0,05$). Čtyři nemocní s FEO měli diabetes mellitus (dva z nich užívali inzulin a tři perorální antidiabetika) a sedm nemocných v obou skupinách bylo léčeno pro dyslipidémii. Dle očekávání byly všechny laboratorní hodnoty související s endokrinním systémem u nemocných s FEO (hladina glykémie nalačno, plazmatické hladiny metanefrinu a normetanefrinu) vyšší než u nemocných s EH.

4.1.2. Echokardiografické parametry

Při hodnocení systolické funkce LK pomocí EF se obě dvě skupiny nelišily v hodnotě EF LK ($0,69 \pm 0,04$ ve skupině FEO vs. $0,71 \pm 0,05$ ve skupině EH, $P=0,25$), ale v rámci speckle tracking analýzy byla signifikantně nižší absolutní hodnota GLS u nemocných s FEO ve srovnání s nemocnými s EH. Nemocní s FEO vykazovali významně horší hodnoty longitudinálního strainu ve všech třech echokardiografických projekcích

užívaných k výpočtu GLS. Výsledně byl tedy u nemocných s FEO výrazně snížený i v praxi nejvíce využívaný GLS ($-14,8 \pm 1,5$ % ve skupině FEO vs. $-17,8 \pm 1,7$ % ve skupině EH, $P < 0,001$, **Tabulka 1**).

Tabulka 1: Parametry globálního a regionálních longitudinálních strainů ve zkoumaném souboru

	FEO (n=17)	EH (n=18)	P-hodnota
Globalní LS (%)	-14.8 ± 1.5	-17.8 ± 1.7	<0.001
Bazální LK RLS (%)	-14.8 ± 2.1	-17.3 ± 2.3	<0.05
Mid-ventrikulární LK RLS (%)	-15.7 ± 1.9	-18.9 ± 2.1	<0.001
Apikální LK RLS (%)	-16.1 ± 2.6	-19.9 ± 3.9	<0.05

GLS, globální longitudinální strain; LK, levá komora; RLS, regionální longitudinální strain

4.2. Výsledky druhé fáze práce

4.2.1. Charakteristika souboru

Vzhledem k tomu, že se podařilo od první části práce soubor nemocných s FEO rozšířit, konečný počet zařazených v druhé fázi byl 24 s biochemicky i histologicky potvrzenou diagnózou FEO.

Kontrolní vyšetření bylo provedeno dvanáct měsíců po adrenalectomii. Za tuto dobu po adrenalectomii přibrali nemocní na váze, a proto se jejich BMI významně zvýšilo. Šestnácti nemocným (67 %) se normalizovaly hodnoty TK a jejich antihypertenzní léčba mohla být vysazena. Celkem 8 nemocných stále vyžadovalo antihypertenzní léčbu, ale v nižších dávkách a s nižším počtem účinných látek ve srovnání s výchozím stavem. Hladina glykémie nalačno vykazala významný pokles ($p < 0,001$), ale hodnoty lipidogramu a renální funkce se nezměnily.

4.2.2. Echokardiografické parametry

Rok po adrenalektomii došlo k významným změnám v echokardiografických parametrech, které jsou uvedeny v **Tabulce 2**.

Tabulka 2: Echokardiografické parametry souboru v druhé fázi práce

	FEO před adrenalektomii (n=24)	FEO po adrenalektomii (n=24)	P- hodnota
IVS (mm)	10.3 ± 1.7	9.3 ± 1.1	<0.005
LVED (mm)	47.8 ± 5.0	48.3 ± 3.9	NS
LVES (mm)	29.7 ± 3.9	28.9 ± 4.3	NS
PWT (mm)	10.1 ± 1.5	9.2 ± 0.8	<0.05
RWT	0.43 ± 0.08	0.39 ± 0.05	<0.05
LA (mm)	37.6 ± 5.0	35.2 ± 3.9	<0.05
LVMi/BSA (g/m ²)	95.3 ± 18.7	83.6 ± 17.8	<0.05
LVMi (g/m ^{2.7})	43.2 ± 10.6	37.9 ± 9.7	<0.05
LV EF	0.66 ± 0.07	0.65 ± 0.05	NS
E/e´	9.0 ± 2.1	9.4 ± 2.7	NS

LV EF, Ejekční frakce levé komory; IVS, tloušťka mezikomorového septa; LVED, rozměr levé komory na konci diastoly; LVES, rozměr levé komory na konci systoly; PWT, tloušťka zadní stěny levé komory; RWT, relativní tloušťka stěn levé komory; LVMi/BSA, hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch; LVMi, hmotnost levé komory indexovaná na 2.7 mocninu výšky; LA, rozměr levé síně; E/e´, Pulzním Dopplerem měřená vlna E transmitrálního průtoku/tkáňovým Dopplerem měřená; FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; NS, nesignifikantní

Jak se předpokládalo, základní parametr systolické funkce EF LK zůstal i po roce nezměněn, neboť nemocní s FEO měli již před adrenalektomií normální hodnotu EF LK. Parametry pulzního a tkáňového dopplerovského vyšetření k odhadu plnicích tlaků LK, vyjádřené jako poměr E/e´ zůstaly rovněž nezměněny.

Avšak při hodnocení funkce LK pomocí speckle-tracking echokardiografie (**Tabulka 3**) jsme rok po adrenalektomii pozorovali významné zlepšení absolutních hodnot GLS z $-14,3 \pm 1,8$ na $-17,7 \pm 1,6$ ($p < 0,001$). Tento pozitivní trend byl patrný ve všech

segmentech LK (bazálních, mid-ventrikulárních i apikálních). Při podrobnější analýze zaměřené na hodnoty RLS v různých segmentech, se také ukázalo, že po adrenalectomii došlo k nejvýraznějšímu zlepšení v apikálních segmentech při srovnání s ostatními segmenty LK ($-20,7 \pm 3,2$ vs. $-17,5 \pm 2,1$; $-16,2 \pm 2,1$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Nejvíce signifikantní nárůst v rozdílech změn v RLS byl v apikálních segmentech patrný ve srovnání s bazálními segmenty LK, ale i u segmentů mid-ventrikulárních došlo k významnému zlepšení (**Tabulka 4**).

Tabulka 3: Parametry longitudinálního strainu u nemocných po adrenalectomii

	FEO před adrenalectomií (n=24)	FEO po adrenalectomií (n=24)	P-hodnota
GLS (%)	-14.3 ± 1.8	-17.7 ± 1.6	<0.001
Bazální LK RLS (%)	-14.6 ± 2.7	-16.2 ± 2.1	<0.05
Mid-ventrikulární RLS (%)	-15.6 ± 1.8	-17.5 ± 2.1	<0.005
Apikální RLS (%)	-15.3 ± 3.4	-20.7 ± 3.2	<0.001

FEO, feochromocytom; GLS, globální longitudinální strain; RLS, regionální longitudinální strain

Tabulka 4: Rozdíly v regionálním longitudinálním strainu mezi jednotlivými segmenty levé komory před a po adrenalectomii

Segment LK	Apikální RLS (%) (n=24)	Mid-ventrikulární RLS (%) (n=24)	Bazální RLS (%) (n=24)	ANOVA P-hodnota
FEO před adrenalectomií	-15.3 ± 3.4	-15.6 ± 1.8	-14.6 ± 2.7	0.600
FEO po adrenalectomií	$-20.7 \pm 3.2^{**,\#\#\#}$	-17.5 ± 2.1	-16.2 ± 2.1	<0.001
Rozdíl	$-5.4 \pm 5.0^{*,\#\#}$	-1.9 ± 2.7	-1.6 ± 3.8	<0.01

*FEO, feochromocytom; ANOVA, Analysis of variance; LK, levá komora; RLS, regionální longitudinální strain; apikální segmenty *P<0.05, **P<0.01, vs. mid-ventrikulární; ##P<0.01, ###P<0.001 vs. bazální*

5. Diskuze

Výsledky první části naší práce ukazují, že nemocní s FEO mají výraznější subklinické poškození LK hodnocené pomocí GLS než nemocní s EH, ačkoliv jejich hemodynamické parametry související s TK jsou stejné a v hodnocení funkce LK dle standardních výpočtů její EF nevykazují rozdíl. Hodnocení funkce LK dle EF je založeno na makroskopickém zobrazení pohybu endokardu bez vyhodnocení strukturálně méně nápadných změn při vlastním pohybu resp. deformaci celého myokardu (Park et al., 2010). Hodnocení funkce LK dle EF je také ovlivněno prostými geometrickými rozměry LK jako např. u nemocných s těžkou hypertrofií LK, kdy jejich EF je sice normální, ale srdeční výdej je nízký vzhledem malému objemu LK (Krziesinski et al., 2015, Mayet et al., 2002). Nicméně, i u nemocných s EH detekuje speckle-tracking echokardiografie poškození LK dříve, než dojde k poklesu EF a významnějším adaptačním změnám LK (Kouzu et al., 2011). V tomto případě se u nemocných s EH znovu negativně projevuje hypertrofie kardiomyocytů a ukládání kolagenu v extracelulární matrix, což více energeticky zatěžuje kardiomyocyty při zvýšeném TK resp. afterloadu (Ishizu et al., 2014).

Nadprodukce katecholaminů má i negativní vliv na myokardiální strukturu, jelikož stimuluje proliferační změny kardiomyocytů více, než prosté hemodynamické zatížení (Galetta et al., 2010). V našich předchozích pracích jsme u nemocných s FEO našli vyšší indexovanou hmotnost LK než u nemocných s EH. Následná adrenalectomie poté vedla ke zpětné pozitivní remodelaci LK (Majtan et al., 2017). Katecholaminy indukovaná hypertrofie kardiomyocytů, následné zvýšení hmotnosti LK a ukládání kolagenu v extracelulární matrix mohou vysvětlit pokles GLS u našich nemocných s FEO. Podobné výsledky zobrazením srdce magnetickou rezonancí prokázal Ferreira et al. (Ferreira et al., 2016). Nemocní s FEO měli rozsáhlejší myokardiální fibrózu a vyšší hmotnost LK a rozsah těchto změn se významně snížil po adrenalectomii. Důležitým faktorem je přímý toxický účinek katecholaminů na myokard. Dlouhodobě vysoké hladiny katecholaminů vedou k down-regulaci β -receptorů. To snižuje funkci svalových vláken a postupně může vést až k jejich nekróze (de Miguel et al., 2014). Dalším mechanismem, který může mít efekt na hodnoty GLS u nemocných s FEO je obecně vyšší hladina glykémie (Turnbull et al., 1980). Nemocní s diabetes mellitus 2. typu mají totiž nižší hodnoty GLS a míra jeho poklesu je spojena s horší prognózou tohoto onemocnění (Holland et al., 2015). V naší předešlé práci jsme prokázali, že nadbytek katecholaminů u FEO je také spojen

s vyšší hladinou zánětlivých parametrů, která se následně snižuje po adrenalektomii (Zelinka et al., 2007). Pokles hodnot GLS je také dobře znám u nemocných se systémovou zánětlivou odpovědí a míra poklesu GLS je opět spojena s jejich horší prognózou (Sanfilippo et al., 2018). Tento efekt systémové zánětlivé odpovědi může mít také negativní vliv na hodnoty GLS u nemocných s FEO.

Druhá fáze naší práce potvrdila předpoklad prvních výsledků, že adrenalektomie by mohla vést k pozitivním remodelačním změnám (Majtan et al., 2017) a k ústupu subklinického poškození LK, které jsme nakonec prokázali (Dobrowolski et al., 2020). Zaměřili jsme se tedy i na vyhodnocení změn RLS v různých segmentech LK po adrenalektomii. V naší práci jsme prokázali, že po adrenalektomii dochází k nejvýraznějšímu ústupu subklinické dysfunkce v apikálních segmentech LK. Regionální změny mezi segmenty LK jsou již v klinické praxi známy i u jiných onemocnění. Jako je např. HKMP, která je charakteristická snížením RLS v postižených hypertrofických segmentech a jeho snížení koreluje s jednotlivými lokálními fenotypy HKMP (Inoue et al., 2013). V případě srdeční amyloidózy je RLS snížen zejména v bazálních segmentech LK. Mid-ventrikulární a apikální segmenty LK bývají ušetřeny a tento typický obraz se tedy nazývá jako tzv. “apical sparing” (Phelan et al., 2012). Fabryho choroba zase vykazuje lokalizovanější snížení RLS dominantně v inferolaterálních a laterálních segmentech LK (Kramer et al., 2013). U nemocných s FEO nebyla zatím typická lokalizace, ve které dochází ke snížení RLS popsána.

V případě nemocných s FEO se nabízí patofyziologická podobnost s Tako-tsubo syndromem (TTS). FEO je nyní, dle nových doporučení pro diagnostiku TTS považován za jeho specifickou příčinu (Ghadri et al., 2018). Přesná patofyziologie TTS zůstává nejasná, ale jistě je významným mechanismem stimulace sympatiku způsobená často emocionálním nebo fyzickým spouštěčem. Ta vede k nadměrnému uvolnění katecholaminů kvůli neadekvátní reakci centrálního nervového systému (Finsterer and Wahbi, 2014, Templin et al., 2015) nebo ji způsobí samotné onemocnění FEO (S, 2016). Tento nadbytek katecholaminů může vést k myokardiální dysfunkci mnoha mechanismy. Prvním předpokládaným mechanismem je narušení mikrocirkulace myokardu, která je způsobena účinkem katecholaminů na α 1-receptory a následně endotelinu na jeho receptor typu A (Cohen et al., 1983). Druhým možným mechanismem vedoucím k poškození myokardu je již zmíněný přímý toxický účinek katecholaminů

na kardiomyocyty. Tato extrémní nadprodukce katecholaminů je charakterizována nekrózou filament, hyperkontrakcí sarkomer a rozvojem zánětlivého procesu, který je i histopatologicky potvrzen v endomyokardiálních biopsiích (Wittstein, 2012). Tyto histopatologické změny, které jsou spuštěny v případě FEO indukovaným TTS jsou pak totožné se změnami způsobenými „běžným“ TTS (Frustaci et al., 1991, Samuels, 2007). Při nadprodukcí katecholaminů je nadměrná reakce myokardu zprostředkována prostřednictvím β 1- a β 2-receptorů. Nejvyšší hustota β -receptorů je většinou lokalizována v apikálních segmentech LK a v ostatních segmentech je jejich zastoupení nižší. Proto nadměrná produkce katecholaminů jako u TTS častěji postihuje tuto oblast a morfologicky je popisována jako tzv. „apical ballooning“ (Mori et al., 1993, Lyon et al., 2008).

V našem souboru nemocných s FEO jsme před adrenalektomií pozorovali pokles regionálního longitudinálního strainu ve všech segmentech LK. Dvanáct nemocných mělo nejnižší hodnoty v apikálních segmentech LK a dvanáct v bazálních segmentech LK. Ani TTS však nemusí postihnout pouze apikální segmenty LK, ale může způsobit dysfunkci LK i v jiných rozsáhlých segmentech LK nebo dysfunkci zcela fokálního charakteru v levé i pravé komoře (Ghadri et al., 2018). Atypická lokalizace poruch kinetiky je u TTS vzácnější a její prevalence se pohybuje kolem 18 % (Eitel et al., 2011). Reverzní forma TTS, kdy jsou dominantně poškozeny bazální segmenty LK, je asi nejvzácnější, kolem 1-2,2 %. Výskyt mid-ventrikulárních forem TTS je častější a to kolem 14,6-17 %, (Ghadri et al., 2016, Eitel et al., 2011). Naše výsledky jsou však v souladu s prací Y-Hassana, která potvrdila častější výskyt reverzních forem TTS spouštěných PPGL a to dokonce s prevalencí až 30 % oproti výše uvedeným 2,2 % v neselektované populaci s TTS (S. 2016). Tato práce také popisuje relativně častý výskyt (okolo 20 %) tzv. globálního TTS, který je specifický pro dysfunkci myokardu právě v důsledku PPGL. Toto je také v souladu s výsledky naší práce, kde jsme zaznamenali difuznější pokles longitudinálního strainu ve všech analyzovaných segmentech.

Po adrenalektomii následně došlo u všech nemocných, kromě jednoho, ke zlepšení parametru GLS. Také se celkově zlepšily hodnoty jednotlivých RLS, přičemž tyto regionální pozitivní změny se nejvíce projevíly v apikálních segmentech LK. Nicméně v první fázi naší práce byl výraznější pokles RLS zaznamenán u třech nemocných v mid-ventrikulárních segmentech a dokonce u devíti nemocných v bazálních

segmentech LK. Nejvýraznější změny v apikálních segmentech LK by mohly souviset s uvedenou hypotézou o vyšší hustotě β -receptorů právě v těchto segmentu. Na druhou stranu zůstává u některých nemocných nejasná méně výrazná úprava nebo dokonce i snížení RLS v bazálních a mid-ventrikulárních segmentech. Vysvětlením by mohlo být rozdílné patofyziologické působení katecholaminů na jednotlivé segmenty LK. Již samotná arteriální hypertenze resp. zvýšení afterloadu vede k více difúznímu poklesu LS ve všech segmentech LK (Trivedi et al., 2019) a proto může nadprodukce katecholaminů vést k poškození myokardu i prostým hemodynamickým zatížením LK. Zpětná up-regulace β -receptorů po odstranění nadbytku katecholaminů je poměrně rychlá (Wang et al., 2005), ale změny v převážně hypertenzí poškozeném myokardu regredují pomaleji. Patologický vliv katecholaminy zvýšeného TK na hodnoty LS tedy může přetrvávat i delší dobu po adrenalectomii. Negativní efekt arteriální hypertenze způsobené FEO je patrný i na remodelaci LK podobné jako u nemocných s EH. Dalším negativně působícím faktorem může být zvýšená variabilita krevního tlaku u nemocných s FEO (Zelinka et al., 2005) včetně absence nočního poklesu TK (non-dipping) zaznamenané při AMTK nebo dokonce jeho reverzního zvýšení (reverse-dipping), což je spojeno s častějším poškozením cílových orgánů (Petrak et al., 2019).

Navzdory podobné patofyziologii FEO a TTS vedoucí k dysfunkci LK si musíme být vědomi několika rozdílů mezi těmito onemocněními. FEO se častěji projevuje jako onemocnění chronické, ale TTS je onemocněním akutního charakteru, které se v současné době řadí do akutních koronárních syndromů kategorie MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) (Agewall et al., 2017). Navíc FEO způsobuje i další již zmíněné metabolické poruchy. Již bylo zmíněno, že u nemocných s FEO dochází k poruchám metabolismu glukózy (La Batide-Alanore et al., 2003). I když se metabolismus glukózy po adrenalectomii normalizuje (Komada et al., 2017, Wiesner et al., 2003), nelze vyloučit, že subklinické poškození LK může určitou dobu přetrvávat. Podobně i vliv systémové zánětlivé odpovědi na hodnotu GLS i jednotlivých RLS může přetrvávat delší dobu.

Jsme si vědomi, že tato práce má několik limitací. Počet nemocných je relativně malý, což nám zamezilo ve vyhodnocení vztahu mezi GLS a jednotlivými fenotypy FEO. Navíc speckle tracking vyžaduje dobrou kvalitu echokardiografických záznamů, a proto museli být špatně vyšetřitelní nemocní z práce vyloučeni. Jedná se však o první práci,

kteřá prokázala subklinické poškození funkce LK u nemocných s FEO pomocí speckle tracking echokardiografie. K potvrzení souvislosti mezi GLS a zejména změnami RLS s jednotlivými fenotypy FEO jsou zapotřebí další rozsáhlejší práce. Dále nebyla antihypertenzivní terapie v obou skupinách nemocných stejná. V naší práci byli nemocní s EH léčení inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory kalciových kanálů častěji než nemocní s FEO (56 % vs. 29 % a 78 % vs. 29 %). Další limitací naší práce je neprovedená analýza 24h sběru volných močových katecholaminů, který více reprezentuje jejich celkovou nadprodukci. To nám neumožnilo korelovat tuto reprezentativnější hodnotu se všemi echokardiografickými, biochemickými a klinickými parametry. Nedostatečné je také zastoupení nemocných s noradrenergním biochemickým fenotypem, které nám neumožnilo vyhodnotit změny v RLS u jednotlivých fenotypů FEO. Změny v RLS mohou u nich být totiž způsobeny rozdílnou afinitou adrenalinu a noradrenalinu k β 1- a β 2-receptorům. Adrenalin má vyšší afinitu k β 2- a noradrenalin k β 1-receptorům. Bazální segmenty LK disponují méně β 2-receptory, ale apikální segmenty mají naopak β 2-receptorů více. Výraznější stimulace β 2-receptorů u nemocných s adrenergním fenotypem a může spustit jejich „molekulární spínač“ z G_s pozitivně inotropní dráhy na G_i negativně inotropní dráhu (Heubach et al., 2004, Paur et al., 2012). Tento mechanismus, který se často předpokládá i u TTS, totiž může ve výsledku šetřit kardiomyocyty apikálních segmentů z jejich hyperkontrakce, poškození kontraktálních filament a výsledně jejich nekrózy. Po ukončení nadprodukce katecholaminů u TTS nebo odstranění jejich nadprodukce po adrenalectomii FEO je tím rychleji obnovena jejich funkce. Na druhou stranu bazální segmenty LK mají více β 1-receptorů, které jsou citlivější k noradrenalinu. U nemocných s noradrenergním fenotypem tedy nemusí docházet k tak výrazné stimulaci β 2-receptorů, která by vedla ke zmíněné aktivaci „molekulárního spínače“ z G_s na G_i . Naopak výraznější stimulace β 1-receptorů, které nejsou tímto mechanismem chráněny, vede k nadměrné kontrakci, poškození filament jejich svalových buněk a nekróze. To by mohlo vysvětlit horší obnovu funkce bazálních segmentů u některých nemocných s FEO.

6. Závěr, zhodnocení hypotéz a cílů práce

První část naší práce ověřila již výsledky našich předešlých prací, že nemocní s FEO mají výraznější změny strukturální změny než nemocní s EH. Zásadním nálezem pak bylo, že nemocní s FEO mají nižší hodnoty GLS než nemocní s EH i když standardní hodnocení funkce LK dle EF zůstává v té době stejné. Toto byl originální výsledek naší práce, který byl následně potvrzen i dalšími následujícími pracemi jiných autorů resp. jejich následnou meta-analýzou (**Obrázek 11**) (Tadic et al., 2022). Tento nález je pravděpodobně způsoben přídatným efektem katecholaminy indukovaného poškození myokardu.

Druhá část naší práce potvrdila, že u nemocných s FEO adrenalektomií dochází po adrenalektomií k pozitivním remodelačním změnám LK, což však bylo výsledkem již našich předešlých prací. Taktéž potvrdila, že dochází k významnému zlepšení GLS, jako u práce Dobrowolski al. (Dobrowolski et al., 2020). Originálním zjištěním je, že po adrenalektomií dochází u pacientů s FEO k nejvíce pozitivním změnám v apikálních segmentech LK. Vysvětlením by mohla být vyšší koncentrace specifických β -receptorů v této oblasti LK a tím více citlivější změna v její funkci závislá na produkci jednotlivých katecholaminů.

7. Přehled použité literatury

- AGEWALL, S., BELTRAME, J. F., REYNOLDS, H. R., NIESSNER, A., ROSANO, G., CAFORIO, A. L., DE CATERINA, R., ZIMARINO, M., ROFFI, M., KJELDSSEN, K., ATAR, D., KASKI, J. C., SECHTEM, U., TORNVALL, P. & PHARMACOTHERAPY, W. G. O. C. 2017. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*, 38, 143-153.
- ARITON, M., JUAN, C. S. & AVRUSKIN, T. W. 2000. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract*, 6, 249-52.
- CÍFKOVÁ, R., BRUTHANS, J., ADÁMKOVÁ, V., JOZÍFOVÁ, M., GALOVCOVÁ, M., WOHLFAHRT, P., KRAJČOVIECHOVÁ, A., PETRŽILKOVÁ, Z., LÁNSKÁ, V., POLEDNE, R. & STÁVEK, P. 2011. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006-2009. Studie Czech post-MONICA. *Cor et vasa : časopis České kardiologické společnosti*, 53, 220-229.
- COHEN, R. A., SHEPHERD, J. T. & VANHOUTTE, P. M. 1983. Prejunctional and postjunctional actions of endogenous norepinephrine at the sympathetic neuroeffector junction in canine coronary arteries. *Circ Res*, 52, 16-25.
- DE MIGUEL, V., ARIAS, A., PAISSAN, A., DE ARENAZA, D. P., PIETRANI, M., JURADO, A., JAEN, A. & FAINSTEIN DAY, P. 2014. Catecholamine-induced myocarditis in pheochromocytoma. *Circulation*, 129, 1348-9.
- DOBROWOLSKI, P., JANUSZEWICZ, A., KLISIEWICZ, A., GOSK-PRZYBYLEK, M., PECZKOWSKA, M., KABAT, M., KWAPISZEWSKA, A., WARCHOL-CELINSKA, E., AMBROZIAK, U., DOROSZKO, A., TOUTOUNCHI, S., GALAZKA, Z., BEDNARCZUK, T., GORNICKA, B., JANUSZEWICZ, M., HOFFMAN, P., LENDERS, J. W. M., EISENHOFER, G. & PREJBISZ, A. 2020. Left Ventricular Structural and Functional Alterations in Patients With Pheochromocytoma/Paraganglioma Before and After Surgery. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13, 2498-2509.
- EITEL, I., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., BERNHARDT, P., CARBONE, I., MUELLERLEILE, K., ALDROVANDI, A., FRANCONI, M., DESCH, S., GUTBERLET, M., STROHM, O., SCHULER, G., SCHULZ-MENGER, J., THIELE, H. & FRIEDRICH, M. G. 2011. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*, 306, 277-86.
- FERREIRA, V. M., MARCELINO, M., PIECHNIK, S. K., MARINI, C., KARAMITSOS, T. D., NTUSI, N. A., FRANCIS, J. M., ROBSON, M. D., ARNOLD, J. R., MIHAI, R., THOMAS, J. D., HERINCS, M., HASSAN-SMITH, Z. K., GREISER, A., ARLT, W., KORBONITS, M., KARAVITAKI, N., GROSSMAN, A. B., WASS, J. A. & NEUBAUER, S. 2016. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2364-74.
- FINSTERER, J. & WAHBI, K. 2014. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 177, 322-9.
- FRUSTACI, A., LOPERFIDO, F., GENTILONI, N., CALDARULO, M., MORGANTE, E. & RUSSO, M. A. 1991. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia. A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest*, 99, 382-5.
- GALETTA, F., FRANZONI, F., BERNINI, G., POUPAK, F., CARPI, A., CINI, G., TOCCHINI, L., ANTONELLI, A. & SANTORO, G. 2010. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother*, 64, 505-9.
- GHADRI, J. R., CAMMANN, V. L., NAPP, L. C., JURISIC, S., DIEKMANN, J., BATAIOSU, D. R., SEIFERT, B., JAGUSZEWSKI, M., SARCON, A., NEUMANN, C. A., GEYER, V., PRASAD, A., BAX, J. J., RUSCHITZKA, F., LUSCHER, T. F., TEMPLIN, C. & INTERNATIONAL TAKOTSUBO, R. 2016. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol*, 1, 335-40.

- GHADRI, J. R., WITTSTEIN, I. S., PRASAD, A., SHARKEY, S., DOTE, K., AKASHI, Y. J., CAMMANN, V. L., CREA, F., GALIUTO, L., DESMET, W., YOSHIDA, T., MANFREDINI, R., EITEL, I., KOSUGE, M., NEF, H. M., DESHMUKH, A., LERMAN, A., BOSSONE, E., CITRO, R., UEYAMA, T., CORRADO, D., KURISU, S., RUSCHITZKA, F., WINCHESTER, D., LYON, A. R., OMEROVIC, E., BAX, J. J., MEIMOUN, P., TARANTINI, G., RIHAL, C., S, Y. H., MIGLIORE, F., HOROWITZ, J. D., SHIMOKAWA, H., LUSCHER, T. F. & TEMPLIN, C. 2018. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*, 39, 2032-2046.
- HEUBACH, J. F., RAVENS, U. & KAUMANN, A. J. 2004. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol*, 65, 1313-22.
- HOLLAND, D. J., MARWICK, T. H., HALUSKA, B. A., LEANO, R., HORDERN, M. D., HARE, J. L., FANG, Z. Y., PRINS, J. B. & STANTON, T. 2015. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*, 101, 1061-6.
- INOUE, K., OKAYAMA, H., NISHIMURA, K., NAGAI, T., SUZUKI, J., OGIMOTO, A., SAITO, M., YOSHII, T., HIASA, G., SUMIMOTO, T., FUNADA, J., SHIGEMATSU, Y., HAMADA, M. & HIGAKI, J. 2013. Impact of septal curvature on regional strain in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*, 77, 1040-5.
- ISHIZU, T., SEO, Y., KAMEDA, Y., KAWAMURA, R., KIMURA, T., SHIMOJO, N., XU, D., MURAKOSHI, N. & AONUMA, K. 2014. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension*, 63, 500-6.
- KALAM, K., OTAHAL, P. & MARWICK, T. H. 2014. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 100, 1673-80.
- KOMADA, H., HIROTA, Y., SO, A., NAKAMURA, T., OKUNO, Y., FUKUOKA, H., IGUCHI, G., TAKAHASHI, Y., SAKAGUCHI, K. & OGAWA, W. 2017. Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, 102, 3400-3405.
- KOUZU, H., YUDA, S., MURANAKA, A., DOI, T., YAMAMOTO, H., SHIMOSHIGE, S., HASE, M., HASHIMOTO, A., SAITOH, S., TSUCHIHASHI, K., MIURA, T., WATANABE, N. & SHIMAMOTO, K. 2011. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*, 24, 192-9.
- KRAMER, J., NIEMANN, M., LIU, D., HU, K., MACHANN, W., BEER, M., WANNER, C., ERTL, G. & WEIDEMANN, F. 2013. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*, 34, 1587-96.
- KRZESINSKI, P., UZIEBLO-ZYCKOWSKA, B., GIELERAK, G., STANCZYK, A., KURPASKA, M. & PIOTROWICZ, K. 2015. Global longitudinal two-dimensional systolic strain is associated with hemodynamic alterations in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 9, 680-9.
- LA BATIDE-ALANORE, A., CHATELLIER, G. & PLOUIN, P. F. 2003. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*, 21, 1703-7.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 233-70.
- LENDERS, J. W., EISENHOFER, G., ARMANDO, I., KEISER, H. R., GOLDSTEIN, D. S. & KOPIN, I. J. 1993. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin Chem*, 39, 97-103.

- LENDERS, J. W., EISENHOFER, G., MANNELLI, M. & PACAK, K. 2005. Pheochromocytoma. *Lancet*, 366, 665-75.
- LYON, A. R., REES, P. S., PRASAD, S., POOLE-WILSON, P. A. & HARDING, S. E. 2008. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5, 22-9.
- MAJTAN, B., ZELINKA, T., ROSA, J., PETRÁK, O., KRÁTKÁ, Z., ŠTRAUCH, B., TUKA, V., VRÁNKOVÁ, A., MICHALSKÝ, D., NOVÁK, K., WICHTERLE, D., WIDIMSKÝ, J., JR. & HOLAJ, R. 2017. Long-Term Effect of Adrenalectomy on Cardiovascular Remodeling in Patients With Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 102, 1208-1217.
- MAYET, J., ARIFF, B., WASAN, B., CHAPMAN, N., SHAHI, M., SENIOR, R., FOALE, R. A. & THOM, S. A. 2002. Midwall myocardial shortening in athletic left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*, 86, 233-8.
- MILLS, K. T., BUNDY, J. D., KELLY, T. N., REED, J. E., KEARNEY, P. M., REYNOLDS, K., CHEN, J. & HE, J. 2016. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134, 441-50.
- MORI, H., ISHIKAWA, S., KOJIMA, S., HAYASHI, J., WATANABE, Y., HOFFMAN, J. I. & OKINO, H. 1993. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res*, 27, 192-8.
- OMURA, M., SAITO, J., YAMAGUCHI, K., KAKUTA, Y. & NISHIKAWA, T. 2004. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*, 27, 193-202.
- PACAK, K., KEISER, H. R. & EISENHOFER, G. 2006. Pheochromocytoma. In: DEGROOT, L. J. & JAMENSON, J. L. (eds.) *Endocrinology, 5th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders.
- PARK, K., CHANG, S. A., KIM, H. K., PARK, H. E., NA, S. H., KIM, Y. J., SOHN, D. W., OH, B. H. & PARK, Y. B. 2010. Normal ranges and physiological changes of midwall fractional shortening in healthy korean population. *Korean Circ J*, 40, 587-92.
- PAUR, H., WRIGHT, P. T., SIKKEL, M. B., TRANTER, M. H., MANSFIELD, C., O'GARA, P., STUCKEY, D. J., NIKOLAEV, V. O., DIAKONOV, I., PANNELL, L., GONG, H., SUN, H., PETERS, N. S., PETROU, M., ZHENG, Z., GORELIK, J., LYON, A. R. & HARDING, S. E. 2012. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*, 126, 697-706.
- PETRAK, O., ROSA, J., HOLAJ, R., STRAUCH, B., KRATKA, Z., KVASNICKA, J., KLIMOVA, J., WALDAUF, P., HAMPLOVA, B., MARKVARTOVA, A., NOVAK, K., MICHALSKY, D., WIDIMSKY, J. & ZELINKA, T. 2019. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype, and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, 104, 5170-5180.
- PHELAN, D., COLLIER, P., THAVENDIRANATHAN, P., POPOVIC, Z. B., HANNA, M., PLANA, J. C., MARWICK, T. H. & THOMAS, J. D. 2012. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*, 98, 1442-8.
- RIMOLDI, S. F., SCHERRER, U. & MESSERLI, F. H. 2014. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*, 35, 1245-1254.
- S, Y. H. 2016. Clinical Features and Outcome of Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Syndrome: Analysis of 80 Published Cases. *Am J Cardiol*, 117, 1836-44.
- SAMUELS, M. A. 2007. The brain-heart connection. *Circulation*, 116, 77-84.
- SANFILIPPO, F., CORREDOR, C., FLETCHER, N., TRITAPEPE, L., LORINI, F. L., ARCADIPANE, A., VIEILLARD-BARON, A. & CECCONI, M. 2018. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 22, 183.
- SMISETH, O. A., TORP, H., OPDAHL, A., HAUGAA, K. H. & URHEIM, S. 2016. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*, 37, 1196-207.

- TADIC, M., SALA, C., CARUGO, S., MANCIA, G., GRASSI, G. & CUSPIDI, C. 2022. Left ventricular global longitudinal strain in secondary hypertension: A meta-analysis of echocardiographic studies. *Eur J Intern Med*, 96, 81-89.
- TEMPLIN, C., GHADRI, J. R., DIEKMANN, J., NAPP, L. C., BATAIOSU, D. R., JAGUSZEWSKI, M., CAMMANN, V. L., SARCON, A., GEYER, V., NEUMANN, C. A., SEIFERT, B., HELLERMANN, J., SCHWYZER, M., EISENHARDT, K., JENEWEIN, J., FRANKE, J., KATUS, H. A., BURGDORF, C., SCHUNKERT, H., MOELLER, C., THIELE, H., BAUERSACHS, J., TSCHOPE, C., SCHULTHEISS, H. P., LANEY, C. A., RAJAN, L., MICHELS, G., PFISTER, R., UKENA, C., BOHM, M., ERBEL, R., CUNEO, A., KUCK, K. H., JACOBSHAGEN, C., HASENFUSS, G., KARAKAS, M., KOENIG, W., ROTTBAUER, W., SAID, S. M., BRAUN-DULLAEUS, R. C., CUCULI, F., BANNING, A., FISCHER, T. A., VASANKARI, T., AIRAKSINEN, K. E., FIJALKOWSKI, M., RYNKIEWICZ, A., PAWLAK, M., OPOLSKI, G., DWORAKOWSKI, R., MACCARTHY, P., KAISER, C., OSSWALD, S., GALIUTO, L., CREA, F., DICHTL, W., FRANZ, W. M., EMPEN, K., FELIX, S. B., DELMAS, C., LAIREZ, O., ERNE, P., BAX, J. J., FORD, I., RUSCHITZKA, F., PRASAD, A. & LUSCHER, T. F. 2015. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 373, 929-38.
- TRIVEDI, S. J., ALTMAN, M., STANTON, T. & THOMAS, L. 2019. Echocardiographic Strain in Clinical Practice. *Heart Lung Circ*, 28, 1320-1330.
- TURNBULL, D. M., JOHNSTON, D. G., ALBERTI, K. G. & HALL, R. 1980. Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 51, 930-3.
- WANG, X., SENTEX, E., SAINI, H. K., CHAPMAN, D. & DHALLA, N. S. 2005. Upregulation of beta-adrenergic receptors in heart failure due to volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289, H151-9.
- WIDIMSKÝ J., J., FILIPOVSKÝ, J., CERAL, J., CÍFKOVÁ, R., LINHART, A., MONHART, V., ROSOLOVÁ, H., SEIDLEROVÁ MLÍKOVÁ, J., SOUČEK, M., ŠPINAR, J., TESAŘ, V., VÍTOVEC, J. & ZELINKA, T. 2018. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 7, 1-20.
- WIESNER, T. D., BLUHER, M., WINDGASSEN, M. & PASCHKE, R. 2003. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 3632-6.
- WITTSTEIN, I. S. 2012. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol*, 32, 847-57.
- ZELINKA, T., PETRÁK, O., ŠTRAUCH, B., HOLAJ, R., KVASNIČKA, J., MAZOCH, J., PACÁK, K. & WIDIMSKÝ, J., JR. 2007. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation*, 14, 57-64.
- ZELINKA, T., ŠTRAUCH, B., PETRÁK, O., HOLAJ, R., VRANKOVÁ, A., WEISSEROVÁ, H., PACÁK, K. & WIDIMSKÝ, J., JR. 2005. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens*, 23, 2033-9.

8. Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání.....26

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

1. Kvasnicka J, Zelinka T, Petrak O, Rosa J, Strauch B, Kratka Z, et al. Catecholamines Induce Left Ventricular Subclinical Systolic Dysfunction: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Cancers*. 2019;11(3):318. **IF 6.575**

2. Kvasnicka J, Petrak O, Zelinka T, Klimova J, Kolosova B, Novak K, et al. Effect of adrenalectomy on remission of subclinical left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma: a speckle-tracking echocardiography study. *Endocr Connect*. 2021;10(12):1538-49. **IF 3.221**

Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impact factorem

1. Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019. **IF 6.134**

2. Klimova J, Zelinka T, Rosa J, Strauch B, Haluzikova D, Haluzik M, Kvasnicka J et al. FGF21 Levels in Pheochromocytoma/Functional Paraganglioma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4). **IF 6.575**

3. Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype, and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5170-80. **IF 6.134**

4. Klimova J, Mraz M, Kratochvilova H, Lacinova Z, Kvasnicka J, Novak K, Michalsky D, et al. Gene Profile of Adipose Tissue of Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Biomedicines*. 2022;10(3). **IF 4.757**

5. Oreska S, Storkanova H, Kudlicka J, Tuka V, Mikes O, Kvasnicka J, Krupickova Z, et al. Cardiovascular Risk in Myositis Patients Compared to the General Population: Preliminary Data From a Single-Center Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:861419. **IF 9.927**

6. Holaj R, Waldauf P, Wichterle D, Kvasnicka J, Zelinka T, Petrak O, et al. Adrenal Venous Sampling Could Be Omitted before Surgery in Patients with Conn's Adenoma Confirmed by Computed Tomography and Higher Normal Aldosterone Concentration after Saline Infusion Test. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7). **IF 3.992**

7. Petrak O, Haluzikova D, Klimova J, Zitek M, Kvasnicka J, Holaj R, Michalsky D, et al. Hypermetabolism and Substrate Utilization Rates in Pheochromocytoma and Functional Paraganglioma. *Biomedicines*. 2022;10(8). **IF 4.757**

8. Kolosova B, Waldauf P, Wichterle D, Kvasnicka J, Zelinka T, Petrak O, Kratka Z, Forejtova L, Kavan J, Widimsky J Jr., Holaj R. Validation of Existing Clinical Prediction Tools for Primary Aldosteronism Subtyping. *Diagnostics*. 2022; 12(11):2806. **IF 3.992**

b) bez impact factoru

1. Kvasnička J., Beneš J. Jr., Holaj R.: Péče o pacienta s disekcí aorty typu B a umělou chlopenní náhradou. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2015, 7(1), 35-37.

2. Rosa J., Kvasnička J., Widimský J. Znovuzrození katérové renální denervace?. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2018, vol. 17, s. 159-163. ISSN 1213-807X.

3. Kvasnička J., Lambert L., Waldauf P., Zelinka T., Petrak O., Štrauch B., Holaj R., Indra T., Krátká Z., Klímová J., Václavík J., Kociánová E., Nykl I., Jiravský O. Predikce dlouhodobé účinnosti renální denervace. *Cor et Vasa*, 2019, vol. 61. ISSN 0010-8650.