

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Úloha pravo-levého zkratu v patofyziologii dekompresní příhody u potápěčů, možnosti
screeningu, terapie a prevence**

The Role of Right to Left Shunt in the Pathophysiology of Decompression Sickness in Divers,
Possibilities of its Screening, Therapy, and Prevention

MUDr. Martin Šrámek

2024

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

Školící pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Centrum pokročilého preklinického zobrazování (CAPI)

Školitel: RNDr. Luděk Šefc, CSc

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 v češtině.....	4
Abstract v angličtině.....	5
1. Úvod.....	6
2. Hypotézy a cíle práce.....	6
3. Materiál a metodika.....	7
4. Výsledky.....	8
5. Diskuse.....	11
6. Závěr.....	11
7. Použitá literatura.....	12
Publikace, <i>in extenso</i> které jsou podkladem disertace	
a) s impact factorem	16
b) bez IF.....	17
Publikace <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace	
a) s impact factorem.....	18

Abstrakt

Dekompresní nemoc (DCS) je vážnou zdravotní komplikací při potápění a její výskyt je vyšší u potápěčů s pravo-levým zkratem (PLZ), nejčastěji ve formě perzistujícího foramen ovale (PFO). Pro screening je vhodné transkraniální ultrazvukové vyšetření (TCCS) s podáním pulmolabilní echoktrastní látky. Od roku 2006 provádíme systematické vyšetřování potápěčů a jejich zařazování do registru DIVE-PFO. K lednu 2024 jsou v něm údaje od 1204 osob. Při vyšetřování potápěčské populace v ČR se nám podařilo ověřit významnou korelaci mezi výskytem DCS a přítomností PLZ. Se stoupajícím stupněm zkratu také stoupá riziko DCS a zejména její nejrizikovější varianty, DCS s neurologickými příznaky. Opakované ponory v jednom dni jsou častou okolností provázející výskyt DCS. Při experimentálním ponoru v barokomoře jsme prokázali redukci výskytu bublin v žilní i arteriální krvi při snížení výstupové rychlosti oproti standardnímu režimu. Při simulovaném ponoru jsme dále prokázali vymizení bublin v arteriální krvi u potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO oproti potápěčům s otevřeným PFO. Při dlouhodobém sledování v průběhu několika let jsme prokázali účinnost uzávěru PFO na eliminaci dalšího výskytu DCS. Ve stejném souboru jsme také prokázali snížení výskytu DCS u všech ostatních potápěčů s prokázaným PLZ, kterým byl doporučen konzervativní profil ponorů.

Abstract

Decompression sickness (DCS) is a serious health complication of diving and its incidence is higher in divers with a right-to-left shunt (RLS), most commonly in the form of a persistent patent foramen ovale (PFO). Transcranial Doppler Sonography (TCCS) with administration of a pulmolabile echocontrast agent is suitable for screening. Since 2006, we have been systematically screening divers and enrolling them in the DIVE-PFO Registry. As of January 2024, it contains data from 1204 individuals. By studying the diving population in the Czech Republic, we were able to verify a significant correlation between the occurrence of DCS and the presence of RLS. As the degree of shunting increases, so does the risk of DCS, especially its most dangerous variant, DCS with neurological symptoms. Repeated dives in one day are common circumstances accompanying the occurrence of DCS. During an experimental dive in a barometric chamber, we demonstrated a reduction in the occurrence of bubbles in both venous and arterial blood when the ascent rate was reduced compared to standard mode. During a simulated dive, we also demonstrated the disappearance of bubbles in arterial blood in divers after PFO catheterization compared to divers with an open PFO. With long-term follow-up over several years, we have demonstrated the efficacy of PFO closure in preventing the recurrence of DCS. In the same cohort, we also demonstrated a reduction in the incidence of DCS in all other divers with proven PFO who were recommended a conservative diving profile.

Úvod

Dekompresní příhoda při potápění souvisí s tvorbou plynových bublin v těle při výstupu z hloubky k hladině v důsledku poklesu tlaku okolní vody působící na organismus potápěče. Při nedodržení předepsaného postupu pro vynořování (dekompresi) jsou potápěči ohroženi vznikem dekompresní nemoci. Často se však dekompresní nemoc vyskytne i při dodržení správného postupu vynořování, tehdy ji označujeme za nevyprovokovanou.

Na patofyziologii těchto nevyprovokovaných příhod se podílí přítomnost pravo-levého zkratu (PLZ), který umožní mikrobublinám vznikajícím ve venózním řečišti přímý přestup do arteriální krve a následnou vzduchovou embolizaci tepen velkého oběhu (mozkové, míšní,...).

Pravo-levý zkrat je přímá komunikace mezi venózním a arteriálním řečištěm umožňující průnik krve, aniž by prošla filtrem plicních kapilár. Nejčastější formou PLZ je foramen ovale patens (PFO – patent foramen ovale), vzácnější je atriální septální defekt nebo plicní arterio-venózní fistuly (Homma, Messé et al. 2016). V indikovaných případech je možné provést katetrizační uzávěr PFO.

Zlatým standardem k detekci PLZ je semiinvasivní jícnová echokardiografie. Ke screeningovým účelům je vhodnější neinvazivní transkraniální sonografie (TCCS) s podáním pulmolabilní echoktrastní látky (Caputi, Carriero et al. 2009, Palazzo, Ingrand et al. 2019).

Hypotéza a cíle práce

Průnik mikrobublin z venózního do arteriálního oběhu cestou PLZ, nejčastěji ve formě PFO, se významně podílí na vzniku dekompresní příhody. TCCS s podáním pulmolabilní echoktrastní látky je vhodnou screeningovou metodou k detekci PLZ. Vyšetření potápěče na přítomnost PLZ vede v případě pozitivního nálezu k bezpečnějšímu potápění. Katetrizační uzávěr PFO vede v významné redukci průniku bublin do arteriálního oběhu.

- 1 Vyšetřit co největší skupinu tuzemských potápěčů na přítomnost PLZ pomocí TCCS včetně stanovení stupně zkratu. V případě pozitivního výsledku nabídnout doplnění jícnové echokardiografie na spolupracujícím kardiologickém pracovišti.
- 2 U vyšetřených potápěčů zmapovat výskyt dekompresních příhod spolu s podrobným popisem klinických obtíží a okolností vzniku příhody, zejména jaký byl profil ponoru, zda nedošlo k porušení dekompresního režimu, zda se jednalo o opakovaný ponor v jednom dni, zda následovala fyzická aktivita po vynoření atp. Potápěče s prokázaným PLZ poučit o vhodných režimových opatřeních při dalších ponorech jako prevence rozvoje možné DCS. Ve výjimečných případech (významné PFO, těžká prodělaná DCS, profesionální potápěč) nabídnou katetrizační uzávěr PFO.
- 3 Uskutečnit experimentální ponory v barokomoře s různou hloubkou ponoru, dobou pobytu v hloubce a rychlostí výstupu za monitoringu výskytu případných mikrobublin ve venózní a arteriální krvi. Cílem je stanovit bezpečný profil ponoru s minimálním rizikem tvorby bublin.
- 4 Vyšetřené potápěče sledovat dlouhodobě s cílem zmapovat výskyt případných recidiv DCS. Zvláštní skupinu tvoří potápěči po katetrizačním uzávěru PFO s cílem ověřit případný protektivní vliv uzávěru na další výskyt DCS.

Materiál a metodika

Vyšetřování potápěčů na přítomnost PLZ probíhá na našem pracovišti od roku 2006 až doposud a získaná data jsou vkládána do našeho registru DIVE-PFO (Decompression Illness Prevention in Divers with a Patent Foramen Ovale). O problematiku PLZ je mezi potápěčskou veřejností zájem, takže dosud není problém s náborem nových probandů. K detekci PLZ pomocí TCCS (transcranial color coded sonography) používáme protokol vycházející z doporučení ESNCH (European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics),

pulmolabilní echokontrastní látkou je hydroxy-etyl-škrob (HAES) v 6% roztoku aktivovaný vzduchem. Výsledkem vyšetření je zjištění absence či přítomnosti PLZ a určení jeho významnosti ve třech stupních (low, medium a high-grade) a také jeho přibližná lokalizace (intrakardiální, intrapulmonální).

Součástí vyšetření je podrobná anamnéza se zaměřením na prodělanou DCS, její klinické příznaky a potenciálně rizikové okolnosti jejího vzniku.

V případě potřeby je další dovyšetření pomocí TEE a eventuální uzávěr PFO prováděn na Kardiologické klinice 2. LF UK a FN Motol. Uzávěr PFO zvažujeme zejména u potápěčů, kteří prodělali závažnou DCS a omezit nebo přerušit potápění je pro ně prakticky nemožné, většinou tedy jde o profesionály IZS (policisté, hasiči,...) a potápěčské instruktory.

Simulované ponory v experimentální části naší práce proběhly v barokomoře umístěné v Oblastní nemocnici Kladno a provozované firmou Kübeck s.r.o.

Kontaktování potápěčů při folow-up proběhlo cestou e-mailu nebo telefonicky na základě kontaktních údajů z registru DIVE-PFO. Statistické zpracování proběhlo v programu IBM SPSS 167 Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk,USA)

Výsledky

Do současnosti (leden 2024) bylo do registru zařazeno 1204 potápěčů a patří tak mezi nejrozsáhlejší databáze daného zaměření na světě a to jak počtem zařazených potápěčů, tak i délkou jejich sledování.

Vyšetřili jsme 974 (81 %) mužů a 230 (19 %) žen, průměrný věk v době vyšetření je 35 let. Transkraniální ultrazvukové vyšetření (TCCS) s podáním pulmolabilní echokontrastní látky se nám osvědčilo jako vhodný screeningový nástroj k odhalení PLZ pro potápěčskou populaci. Pravo-levý zkrat jsme prokázali ve 479 (39,7 %) případech, tito potápěči uskutečnili 122 699 ponorů a zaznamenali 932 DCS, v 89 případech s neurologickými příznaky. Riziko DCS je v této skupině 0,007 na jeden ponor.

Ostatní potápěči, celkem 718 (59,6 %), kteří neměli prokázaný PLZ, uskutečnili 165 456 ponorů a zaznamenali 250 případů DCS, z toho 11 s neurologickými příznaky. Jejich riziko vzniku DCS je 0,001 na jeden ponor.

Mezi potápěči s prokázaným PLZ převažovala intrakardiální lokalizace zkratu, tedy pravděpodobné PFO ve 450 (94 %) případech, v dalším textu budeme proto namísto PLZ používat právě termín PFO.

Výsledky z našeho registru byly podkladem pro práci věnující se ověření souvislosti PFO a vzniku DCS a případnému vlivu dalších rizikových faktorů (Honěk, Šrámek et al. 2019). Analyzovali jsem data 489 potápěčů vyšetřených mezi lety 2006 a 2014. Výskyt PFO byl 97,2 % ve skupině po prodělané DCS a 35,5% ve skupině bez prodělané DCS, rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Adjustované hazard ratio pro vznik neprovokované DCS bylo 60,0 ($HR_{adj} = 60,0$, 95%CI 8.2–438.5, $p < 0,001$) pro potápěče s PFO oproti potápěči bez PFO.

Neurologickou formu DCS prodělalo 17,1 % potápěčů s PFO a riziko se zvyšuje se stupněm zkratu. Naopak potápěčů bez prokázaného PFO prodělalo tuto formu DCS jen 1,3 %. Hazard ratio vzniku neurologické formy DCS pro potápěče s PFO je 11,806 (CI 4.670-29.843, $p < 0,001$).

Z rizikových okolností provázejících ponor s následnou DCS byly nejčastější opakované ponory v jednom dni a to v 63,3 % případů. Předcházení takovým rizikovým okolnostem může být součástí doporučení pro potápěče s prokázaným PFO k prevenci rozvoje DCS.

Experimentální simulované ponory v barokomoře probíhaly za monitorování výskytu mikrobublin v průběhu ponoru i po něm za pomoci echokardiografie a transkraniální sonografie. Cílem prvního experimentu bylo ověřit, zda pomalejší rychlost vynoření povede k redukci výskytu bublin oproti ponoru se standardní rychlostí vynoření. Studie se zúčastnilo

46 potápěčů se známým PFO, kteří prodělali simulovaný ponor do 18 metrů, ale ve třech rozdílných režimech lišících se rychlostí výstupu k hladině. Dva režimy s pomalejším výstupem vedly k významné redukci množství bublin ve venózní krvi oproti standardnímu. Tako tento výsledek je pro nás oporou při tvorbě doporučení pro potápěče se zjištěným PFO.

V dalším experimentu jsme srovnávali výskyt bublin při simulovaných ponorech u potápěčů s PFO oproti potápěčům po katetrizačním uzávěru PFO (Honěk, Srámek et al. 2014). Mezi oběma skupinami potápěčů nebyl signifikantní rozdíl ve tvorbě bublin v žilní krvi, ale u potápěčů po katetrizačním uzávěru PFO došlo k úplné eliminaci výskytu bublin v arteriální krvi na rozdíl od skupiny s ponechaným PFO. Tento experiment potvrdil zásadní roli PFO pro přestup bublin z venózní krve do arteriální a také efektivitu katetrizačního uzávěru PFO v prevenci arterializace těchto bublin.

Naším dalším cílem bylo zmapovat výskyt DCS u potápěčů, kteří byli zařazeni do registru DIVE-PFO a dále pokračovali v potápění. Skupina 153 potápěčů s významným PFO, ze kterých 55 podstoupilo katetrizační uzávěr a zbývajícím 98 byl doporučen konzervativní postup při potápění byla sledována po průměrnou dobu 7,13 let. V tomto období nebyla zaznamenána žádná DCS u potápěčů po katetrizačním uzávěru oproti 11 případům v kontrolní skupině. Tato práce jako první na světě prokázala, že katetrizační okluze PFO je v prevenci neprovokované DCS účinnější, než konzervativní přístup u potápěčů s významným PFO.

Potápěčům s PFO a nižším stupněm zkratu byl doporučen striktně konzervativní postup při potápění. V průběhu follow-up u nich došlo k významnému poklesu výskytu DCS a to až na úroveň potápěčů bez PFO. Prokázali jsme tedy, že už samotný screening s využitím TCCS a následné doporučení vhodného režimu potápění vedl ve sledovaném období se snížení výskytu DCS u potápěčů s prokázaným PFO.

Diskuze

Dosavadní doporučení vyhrazují screening PFO jen pro některé rizikové skupiny potápěčů (Smart, Mitchell et al. 2015, Pristipino, Germonpré et al. 2021). Na základě výsledků naší práce se však domníváme, že primární screening potápěčů na přítomnost PFO je smysluplný. Konzervativní přístup k potápění (1 ponor denně, max. hloubka 18 m, pomalý čas výstupu) vede ke snížení rizika rozvoje DCS u potápěčů s PFO. Případný katetrizační uzávěr je vyhrazen pro profesionální potápěče a měl by být prováděn na pracovišti, které tyto výkony provádí rutinně (Pristipino, Germonpré et al. 2021).

PFO není výlučnou příčinou DCS, protože jsou v malém množství zaznamenány nevyprovokované DCS i u potápěčů bez PFO. Při jejich vzniku jsou zvažovány další mechanismy, jako například endoteliální dysfunkce a jiné (Madden and Laden 2009, Kemper, Rienks et al. 2015). Nicméně z našich dat i z publikací jiných autorů vyplývá, že PFO je faktorem nejvýznamnějším (Apostolos, Drakopoulou et al. 2022).

Závěr

Díky získaným poznatkům jsme nyní schopni nejen potápěče dobře vyšetřit na přítomnost PLZ, ale také jim poskytnout vědecky ověřené doporučení k dalšímu potápění dle jejich individuálního nálezu.

Potápění jako pobyt v prostředí, na které není člověk evolučně vybaven, zůstává spojeno se zvýšeným rizikem zdravotních komplikací. Krása podvodního světa však bude i přes toto riziko dále přitahovat pozornost lidstva, jak je tomu od nepaměti. Naším úkolem jako zdravotníků je pomoci omezit výskyt zdravotních komplikací souvisejících s potápěním na nejmenší možnou míru.

Použitá literatura

Anzola, G. P., P. Zavarize, E. Morandi, L. Rozzini and G. Parrinello (2003). "Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale." Eur J Neurol **10**(2): 129-135.

Apostolos, A., M. Drakopoulou, G. Trantalis, A. Synetos, G. Oikonomou, T. Karapanayiotides, C. Tsioufis and K. Toutouzas (2022). "The management of patent foramen ovale in divers: where do we stand?" Ther Adv Neurol Disord **15**: 17562864221103459.

Araszkievicz, A., S. Sławek, O. Trojnarzka, M. Lesiak and M. Grygier (2018). "Interventional closure of patent foramen ovale with Nit-occlud® device in prevention of recurrent neurologic events-Long-term results." Catheter Cardiovasc Interv **92**(1): 159-164.

Arquizan, C., J. Coste, P. J. Touboul and J. L. Mas (2001). "Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study." Stroke **32**(7): 1563-1566.

Balestra, C. and P. Germonpré (2016). "Correlation between Patent Foramen Ovale, Cerebral "Lesions" and Neuropsychometric Testing in Experienced Sports Divers: Does Diving Damage the Brain?" Front Psychol **7**: 696.

Berko, N. S. and L. B. Haramati (2012). "Simple cardiac shunts in adults." Semin Roentgenol **47**(3): 277-288.

Boussuges, A., D. Carturan, P. Ambrosi, G. Habib, J. M. Sainty and R. Luccioni (1998). "Decompression Induced Venous Gas Emboli in Sport Diving: Detection with 2D Echocardiography and Pulsed Doppler." Int J Sports Med **19**(01): 7-11.

Caputi, L., M. R. Carriero, C. Falcone, E. Parati, P. Piotti, C. Materazzo and G. P. Anzola (2009). "Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection." J Stroke Cerebrovasc Dis **18**(5): 343-348.

Cialoni, D., M. Pieri, C. Balestra and A. Marroni (2017). "Dive Risk Factors, Gas Bubble Formation, and Decompression Illness in Recreational SCUBA Diving: Analysis of DAN Europe DSL Data Base." Front Psychol **8**: 1587.

Del Sette, M., S. Angeli, M. Leandri, G. Ferriero, G. L. Bruzzone, C. Finocchi and C. Gandolfo (1998). "Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study." Cerebrovasc Dis **8**(6): 327-330.

DEMA, T. D. E. a. M. A. (2024). "2024 Diving Fast Facts." from <https://www.dema.org/store/download.aspx?id=7811B097-8882-4707-A160-F999B49614B6>.

Doolette, D. J. and S. J. Mitchell (2001). "The physiological kinetics of nitrogen and the prevention of decompression sickness." Clin Pharmacokinet **40**(1): 1-14.

Erdem, I., S. Yildiz, G. Uzun, G. Sonmez, M. G. Senol, M. Mutluoglu, H. Mutlu and B. Oner (2009). "Cerebral white-matter lesions in asymptomatic military divers." Aviat Space Environ Med **80**(1): 2-4.

- Freixa, X., D. Arzamendi, A. Tzikas, S. Noble, A. Basmadjian, P. Garceau and R. Ibrahim (2014). "Cardiac procedures to prevent stroke: patent foramen ovale closure/left atrial appendage occlusion." Can J Cardiol **30**(1): 87-95.
- Germonpre, P., F. Hastir, P. Dendale, A. Marroni, A. F. Nguyen and C. Balestra (2005). "Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers." Am J Cardiol **95**(7): 912-915.
- Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke and H. C. Diener (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." Stroke **32**(11): 2559-2566.
- He, L., D. F. Wu, J. H. Zhang, S. Zheng, Y. Li and W. He (2022). "Factors affecting transtemporal window quality in transcranial sonography." Brain Behav **12**(4): e2543.
- Heckmann, J. G., W. Niedermeier, M. Brandt-Pohlmann, M. J. Hilz, M. Hecht and B. Neundörfer (1999). "[Detection of patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with ultrasound contrast media are "supplementary, not competing, diagnostic methods"]." Med Klin (Munich) **94**(7): 367-370.
- Homma, S., S. R. Messé, T. Rundek, Y. P. Sun, J. Franke, K. Davidson, H. Sievert, R. L. Sacco and M. R. Di Tullio (2016). "Patent foramen ovale." Nat Rev Dis Primers **2**: 15086.
- Honěk, J., M. Šrámek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, A. Tomek, S. Novotný, T. Honěk and J. Veselka (2014). "Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers." JACC Cardiovasc Interv **7**(4): 403-408.
- Honěk, J., M. Šrámek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, A. Tomek, S. Novotný, T. Honěk and J. Veselka (2014). "Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study." Int J Cardiol **176**(3): 1001-1002.
- Honěk, J., M. Šrámek, T. Honěk, A. Tomek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, Š. Novotný, M. Brabec and J. Veselka (2022). "Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale." JACC Cardiovasc Imaging **15**(2): 181-189.
- Honěk, J., M. Šrámek, T. Honěk, A. Tomek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, Š. Novotný and J. Veselka (2020). "Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers: Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry." J Am Coll Cardiol **76**(9): 1149-1150.
- Honěk, J., M. Šrámek, L. Šefc, J. Januška, J. Fiedler, M. Horváth, A. Tomek, Š. Novotný, T. Honěk and J. Veselka (2019). "High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers." J Cardiol **74**(6): 519-523.
- Jain, K. K. (2017). Textbook of Hyperbaric Medicine, Springer Cham.
- Kemper, T. C., R. Rienks, P. J. van Ooij and R. A. van Hulst (2015). "Cutis marmorata in decompression illness may be cerebrally mediated: a novel hypothesis on the aetiology of cutis marmorata." Diving Hyperb Med **45**(2): 84-88.

- Kent, D. M., J. L. Saver, R. Ruthazer, A. J. Furlan, M. Reisman, J. D. Carroll, R. W. Smalling, P. Jüni, H. P. Mattle, B. Meier and D. E. Thaler (2020). "Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials." Stroke **51**(10): 3119-3123.
- Klein, J., T. A. Juratli, M. Weise and G. Schackert (2018). "A Systematic Review of the Semi-Sitting Position in Neurosurgical Patients with Patent Foramen Ovale: How Frequent Is Paradoxical Embolism?" World Neurosurg **115**: 196-200.
- Klingmann, C., N. Rathmann, D. Hausmann, T. Bruckner and R. Kern (2012). "Lower risk of decompression sickness after recommendation of conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt." Diving Hyperb Med **42**(3): 146-150.
- Kohshi, K., H. Tamaki, F. Lemaître, T. Okudera, T. Ishitake and P. J. Denoble (2014). "Brain damage in commercial breath-hold divers." PLoS One **9**(8): e105006.
- Lairez, O., M. Cournot, V. Minville, J. Roncalli, J. Austruy, M. Elbaz, M. Galinier and D. Carrie (2009). "Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right-to-left shunt: literature review and meta-analysis." Clin J Sport Med **19**(3): 231-235.
- Lee, M. and J. H. Oh (2020). "Echocardiographic diagnosis of right-to-left shunt using transoesophageal and transthoracic echocardiography." Open Heart **7**(2).
- Lee, S., I. C. Kim, Y. D. Kim, H. S. Nam, S. Y. Kim, S. M. Choi and H. J. Chang (2021). "The role of cardiac CT throughout the full cardiac cycle in diagnosing patent foramen ovale in patients with acute stroke." Eur Radiol **31**(12): 8983-8990.
- Madden, L. A. and G. Laden (2009). "Gas bubbles may not be the underlying cause of decompression illness - The at-depth endothelial dysfunction hypothesis." Med Hypotheses **72**(4): 389-392.
- McGaw, D. and R. Harper (2001). "Patent foramen ovale and cryptogenic cerebral infarction." Intern Med J **31**(1): 42-47.
- Mijacika, T. and Z. Dujic (2016). "Sports-related lung injury during breath-hold diving." Eur Respir Rev **25**(142): 506-512.
- Mojadidi, M. K., P. Kumar, A. N. Mahmoud, I. Y. Elgendy, H. Shapiro, B. West, A. C. Charles, H. P. Mattle, S. Sorensen, B. Meier, S. D. Silberstein and J. M. Tobis (2021). "Pooled Analysis of PFO Occluder Device Trials in Patients With PFO and Migraine." J Am Coll Cardiol **77**(6): 667-676.
- Nakayama, M., T. Nawa, T. Chonan, K. Endo, S. Morikawa, M. Bando, Y. Wada, T. Shioya, Y. Sugiyama and S. Fukai (2012). "Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening." Intern Med **51**(13): 1677-1681.
- Palazzo, P., P. Ingrand, P. Agius, R. Belhadj Chaidi and J. P. Neau (2019). "Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke." Brain Behav **9**(1): e01091.

Papadopoulou, V., R. J. Eckersley, C. Balestra, T. D. Karapantsios and M. X. Tang (2013). "A critical review of physiological bubble formation in hyperbaric decompression." Adv Colloid Interface Sci **191-192**: 22-30.

Postert, T., J. Federlein, H. Przuntek and T. Büttner (1997). "Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography." Ultrasound Med Biol **23**(6): 857-862.

Pristipino, C., P. Germonpré, D. Toni, H. Sievert, B. Meier, F. D'Ascenzo, S. Berti, E. M. Onorato, F. Bedogni, J. L. Mas, P. Scacciatella, D. Hildick-Smith, F. Gaita, P. A. Kyrle, J. Thomson, G. Derumeaux, D. Sibbing, M. Chessa, M. Hornung, J. Zamorano, D. Dudek, F. D'Ascenzo, P. Omedè, F. Ballocca, U. Barbero, F. Giordana, S. Gili, M. Iannaccone, T. Akagi, G. Anzola, J. Carroll, B. Dalvi, C. Angelis, G. Junbo, S. E. Kasner, I. Michel-Behnke, G. Musumeci, L. Søndergaard, G. Tarantini, G. G. L. Biondi-Zoccai, D. Capodanno, M. Valgimigli, R. Byrne and V. Kunadian (2021). "European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions." Eur Heart J **42**(16): 1545-1553.

Raymond, K. A. and J. S. Cooper (2022). *Scuba Diving Physiology*. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Rigatelli, G., M. Zuin, L. Pedon, R. Zecchel, F. Dell'Avvocata, A. Carrozza, M. Zennaro, G. Pastore and F. Zanon (2017). "Clinically apparent long-term electric disturbances in the acute and very long-term of patent foramen ovale device-based closure." Cardiovasc Revasc Med **18**(2): 118-122.

Sen, S. and S. Sen (2021). "Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review." Med Gas Res **11**(1): 30-33.

Shah, S., P. Malik, U. Patel, Y. Wang and G. S. Gronseth (2021). "Diagnostic Yield of TEE in Patients with Cryptogenic Stroke and TIA with Normal TTE: A Systematic Review and Meta-Analysis." Neurol Int **13**(4): 659-670.

Schwerzmann, M., K. Nedeltchev and B. Meier (2007). "Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine." Catheter Cardiovasc Interv **69**(2): 277-284.

Smart, D., S. Mitchell, P. Wilmshurst, M. Turner and N. Banham (2015). "Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC)." Diving Hyperb Med **45**(2): 129-131.

SPČR, S. p. Č. R. (2022). "Výroční zpráva 2022." from <https://www.svazpotapecu.cz/soubor-vyrocní-zpráva-spcr-2022-484-.pdf>.

Sramek, M., J. Honek, A. Tomek, T. Ruzickova, T. Honek and L. Sefc (2022). "Risk stratification of neurological decompression sickness in divers." Bratisl Lek Listy **123**(2): 77-82.

Stendel, R., H. J. Gramm, K. Schröder, C. Lober and M. Brock (2000). "Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position." Anesthesiology **93**(4): 971-975.

Tian, J. and X. Chen (2022). "PFO morphology for evaluation of c-TCD and c-TTE RLS grades." Eur J Med Res **27**(1): 228.

Tso, J. V., J. M. Powers and J. H. Kim (2022). "Cardiovascular considerations for scuba divers." Heart **108**(14): 1084-1089.

Turc, G., D. Calvet, P. Guérin, M. Sroussi, G. Chatellier and J. L. Mas (2018). "Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study." J Am Heart Assoc **7**(12).

Turc, G., J. Y. Lee, E. Brochet, J. S. Kim, J. K. Song and J. L. Mas (2020). "Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale." J Am Coll Cardiol **75**(18): 2312-2320.

Vann, R. D., F. K. Butler, S. J. Mitchell and R. E. Moon (2010). "Decompression illness." Lancet **377**.

Wilmshurst, P. T., B. G. Ellis and B. S. Jenkins (1986). "Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect." Br Med J (Clin Res Ed) **293**.

Wilmshurst, P. T., S. Nightingale, K. P. Walsh and W. L. Morrison (2000). "Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons." Lancet **356**(9242): 1648-1651.

Zukotynski, K., R. P. Chan, C. M. Chow, J. H. Cohen and M. E. Faughnan (2007). "Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT." Chest **132**(1): 18-23.

Publikované práce, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

1: Honěk J, **Srámek M**, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný S, Honěk T, Veselka J. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Apr;7(4):403-8. doi: 10.1016/j.jcin.2013.12.199. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24630875. **IF 7,440**

2: Honěk J, **Srámek M**, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný S, Honěk T, Veselka J. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: a pilot study. Int J Cardiol. 2014 Oct 20;176(3):1001-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.218. Epub 2014 Apr 26. PMID: 25168097. **IF 6,175**

3: Honěk J, Šefc L, Honěk T, **Šrámek M**, Horváth M, Veselka J. Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem. Can

J Cardiol. 2015 Aug;31(8):1061-6. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.010. Epub 2015 Mar 12. **IF 3,711**

4: **Šrámek M.**, Komentář ke kontroverzím - Uzavírat foramen ovale patens?, Cesk Slov Neurol N 2017;80/113(6):640, **IF 0,508**

5: Honěk J, **Šrámek M**, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Tomek A, Novotný Š, Honěk T, Veselka J. High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. J Cardiol. 2019 Dec;74(6):519-523. doi: 10.1016/j.jcc.2019.04.014. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31255461. **IF 2,289**

6: Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Tomek A, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Novotný Š, Veselka J. Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers: Long-Term Results From the DIVE-PFO Registry. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 1;76(9):1149-1150. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.072. PMID: 32854848., **IF 20,589**

7: Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Tomek A, Šefc L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, Novotný Š, Brabec M, Veselka J. Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Feb;15(2):181-189. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.019. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34419390. **IF 16,051**

8: Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Veselka J. Reply: The So-Called "Conservative Diving" Was Highly Provocative. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Oct;15(10):1835-1836. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.07.014. PMID: 36202466. **IF 16,051**

9: **Sramek M**, Honek J, Tomek A, Ruzickova T, Honek T, Sefc L. Risk stratification of neurological decompression sickness in divers. Bratisl Lek Listy. 2022;123(2):77-82. doi: 10.4149/BLL_2022_022. PMID: 35065581., **IF 1,278**

b) bez IF

10: Honěk T, Veselka J, Tomek A, **Šrámek M**, Januška J, Šefc L, Kerekeš R, Novotný Š. Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u potápěčů. Cor Vasa 2006;48(7–8):286–288.

12: Honěk T, Tomek A, **Šrámek M**, Januška J, Šefc L, Kerekeš R, Novotný Š, Veselka J. Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u sportovních potápěčů. Cardio3 2006 11:A01 (www.cardio3.cz)

13: Honek T, Veselka J, Tomek A, **Srámek M**, Januska J, Sefc L, Kerekes R, Novotný S. Paradoxní embolizace pri foramen ovale patens u potápeců: možnosti screeningu [Paradoxical embolization and patent foramen ovale in scuba divers: screening possibilities]. Vnitr Lek. 2007 Feb;53(2):143-6. Czech. PMID: 17419175.

14: Honěk T, Tomek A, **Šrámek M**, Januška J, Šefc L, Kerekeš R, Novotný Š., Honěk J, Veselka J. Foramen Ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u potápěčů. Možnosti screeningu, terapeutická a preventivní doporučení. Praktický Lékař, 2007;87:48-51

15: Tomek A, **Šrámek M**. Diagnostika pravo-levého srdečního zkratu pomocí transkraniální dopplerovské sonografie, *Neurol. Pro praxi*, 2007;8(4):215-218

16: Honěk J, Honěk T, Januška J, Sebesta P, Novotný S, Šefc L, Fiedler J, **Srámek M**, Horváth M, Parobková M. Perzistence foramen ovale patens a riziko paradoxní embolizace žilních bublin u potápěčů – cave pro sklerotizaci varixů pěnovou metodou. *Rozhl Chir*. 2012 Jul;91(7):378-80.

17: Honěk J, Januška J, Novotný Š, Šefc L, Fiedler J, **Šrámek M**, Hoňková-Radilová K, Parobková M, Veselka J, Honěk T. Detekce dusíkových bublin po simulovaném ponoru potápěčů s foramen ovale patens. Kdy doporučit katetrizační uzávěr? *Intervenční a akutní kardiologie*. 2012; 11(3-4), 108-111.

18: Novotný Š, Honěk J, Januška J, Šefc L, Horváth M, Fiedler J, **Šrámek M**, Veselka J, Honěk T, Tatár M. Foramen ovale patens: katetrizační uzávěr nebo konzervativní profil ponoru jak prevence dekompresní choroby potápěčů? *Cardiology Lett*. 2014;23(3):233-227

19: Šefc L, Honěk J, **Šrámek M**, Honěk T, Novotný S, Veselka J. Efficacy of Trans-catheter Closure of PFO for DCS. In: Denoble PJ, Holm JR, eds. Patent Foramen Ovale and Fitness to Dive Consensus Workshop Proceedings. Durham, NC, Divers Alert Network, 2015, 146 pp., pp. 74-81, ISBN 978-1-941027-71-4

Publikované práce bez vztahu k tématu disertace

a) s impact factorem

20: Sedova P, Kent JA, Bryndziar T, Jarkovsky J, Tomek A, **Sramek M**, Skoda O, Sramkova T, Pokorova K, Littnerova S, Brown RD, Mikulik R; The decline in stroke hospitalization due to COVID-19 is unrelated to COVID-19 intensity. *Eur J Neurol*. 2023;30(4):943-950. doi:10.1111/ene.15664 **IF 6,288**

21: Sanak D, Kocher M, Zapletalova J, Cihlar F, Czerny D, Cernik D, Duras P, Fiksa J, Husty J, Jurak L, Kovar M, Lacman J, Padr R, Prochazka P, Raupach J, Reiser M, Rohan V, Roubec M, Sova J, Sercl M, Skorna M, Simunek L, Snajdrova A, **Sramek M**, Tomek A.; Endovascular treatment for acute ischemic stroke in patients with tandem lesion in the anterior circulation: analysis from the METRICS study [published online ahead of print, 2022 Aug 24]. *J Neurointerv Surg*. 2022;neurintsurg-2022-019176. doi:10.1136/jnis-2022-019176. **IF 8,572**

22: Mikulík R, Bar M, Bělašková S, Černík D, Fiksa J, Herzig R, Jura R, Jurák L, Klečka L, Neumann J, Ostrý S, Šaňák D, Ševčík P, Škoda O, **Šrámek M**, Tomek A, Václavík D; Czech Stroke Unit Network. Ultrashort Door-to-Needle Time for Intravenous Thrombolysis Is Safer and Improves Outcome in the Czech Republic: Nationwide Study 2004 to 2019. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(10):e023524. doi:10.1161/JAHA.121.023524. **IF 5,501** (2020/2021)

23: Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J, Cihlár F, Czerny D, Černík D, Duras P, Fiksa J, Hustý J, Jurák L, Kovář M, Lacman J, Pádr R, Procházka P, Raupach J, Reiser M, Rohan V, Roubec M, Sova J, Šercl M, Škorňa M, Šimůnek L, Šnajdrová A, **Šrámek M**, Tomek A. Mechanical Thrombectomy Quality Indicators Study in Czech Stroke Centers: Results of the METRICS

Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jan 29;31(4):106308. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106308. Epub ahead of print. PMID: 35104746. **IF 2,136**

24: Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, Reents W, Budera P, Baddour AJ, Fila P, Devereaux PJ, Bogachev-Prokophiev A, Boening A, Teoh KHT, Tagarakis GI, Slaughter MS, Royse AG, McGuinness S, Alings M, Punjabi PP, Mazer CD, Folkeringa RJ, Colli A, Avezum Á, Nakamya J, Balasubramanian K, Vincent J, Voisine P, Lamy A, Yusuf S, Connolly SJ; LAAOS III Investigators. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2081-2091. doi: 10.1056/NEJMoa2101897. Epub 2021 May 15. PMID: 33999547. **(uveden v appendixu jako člen Adjudication committee) IF 91,294**

25: Nogueira RG, Qureshi MM, Abdalkader M, Martins SO, Yamagami H, Qiu Z, Mansour OY, Sathya A, Czlonkowska A, Tsivgoulis G, Aguiar de Sousa D, Demeestere J, Mikulik R, ...**Sramek M**, ; SVIN COVID-19 Global Stroke Registry; SVIN COVID-19 Global Stroke Registry. Global Impact of COVID-19 on Stroke Care and IV Thrombolysis. *Neurology.* 2021 Jun 8;96(23):e2824-e2838. doi: 10.1212/WNL.0000000000011885. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33766997; PMCID: PMC8205458. **IF 9,901**

26: Sedova P, Brown RD Jr, Bryndziar T, Jarkovsky J, Tomek A, **Sramek M**, Skoda O, Sramkova T, Littnerova S, Mikulik R. Treat COVID-19, but Not Only COVID-19: Stroke Matters as Well. *Cerebrovasc Dis.* 2021 Aug 11:1-8. doi: 10.1159/000517968. Epub ahead of print. PMID: 34515067; PMCID: PMC8450853. **IF 2,762**

27: Malý M, Hajšl M, Bechyňská K, Kučerka O, **Šrámek M**, Suttnar J, Hlaváčková A, Hajšlová J, Kosek V. Lipidomic Analysis to Assess Oxidative Stress in Acute Coronary Syndrome and Acute Stroke Patients. *Metabolites.* 2021 Jun 23;11(7):412. doi: 10.3390/metabo11070412. PMID: 34201850; PMCID: PMC8304850. **IF 4,097**

28: M. Hořejší, J. Machová, F. Pfeifer, T. Růžičková, A. Tomek, **M. Šrámek**, Léčba intravenózní trombolýzou mimo iktové centrum, *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/ 116(5): 555-558, **IF 0,355**

29: Hajsl, M.; Hlavackova, A.; Broulikova, K.; **Sramek, M.**; Maly, M.; Dyr, J.E.; Suttnar, J. Tryptophan Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients with Neurovascular Disease. *Metabolites* 2020, *10*, 208. **IF 4,097**

30: M. Hořejší, J. Machová, F. Pfeifer, T. Růžičková, A. Tomek, **M. Šrámek**, Léčba intravenózní trombolýzou mimo iktové centrum, *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(5): 555-558, **IF 0,355**

31: L. Trakal, P. Malý, I. Marušincová, **M. Šrámek**, Plicní arteriovenózní malformace jako vzácná příčina ischemické cévní mozkové příhody, *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/ 115(5): 571–573, **IF 0,355**

32: Ruzickova T, **Sramek M**, Kaplan V, Kumstyrova S, Lacinova Z, Jansky P, Magerova H, Sarbochova I, Schwabova JP, Matoska V, Tomek A. Warfarin loading dose guided by

pharmacogenetics is effective and safe in cardioembolic stroke patients – a randomized, prospective study. *Pharmacogenomics J.* **19**, 446–454 (2019), **IF 3,503**

33: Tomek A, Mat'oška V, Frýdmanová A, Magerová H, **Šrámek M**, Paulasova-Schwabová J, Růžičková T, Janský P, Šarbochová I, Hadačová I, Kaplan V, Lacinová Z, Táborský L, Serebruany V, Impact of CYP2C19 Polymorphisms on Clinical Outcomes and Antiplatelet Potency of Clopidogrel in Caucasian Poststroke Survivors. *Am J Ther.* 2018 Mar/Apr;25(2):e202-e212. doi: 10.1097/MJT.0000000000000416., **IF 1,00**

34: Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J, Cihlár F, Czerný D, Černík D, Duras P, Endrych L, Herzig R, Lacman J, Lojík M, Ostrý S., Pádr R., Rohan V, Škorňa M, **Šrámek M**, Štěrba L, Václavík D, Vaníček J, Volný O, Tomek A, Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in Czech Republic: Technical results from the year 2016, *CardioVascular and Interventional Radiology*, 2018 Dec;41(12):1901-1908. Epub 2018 Aug 27. **IF 2,210**

35: **Šrámek M.**, Kontroverze - Agresivní léčba intracerebrální hemorhagie se snižováním krevního tlaku a indikací operace, *Ano, Cesk Slov Neurol N* 2018;81/114(4):392, **IF 0,355**

36: **Šrámek M.**, Kontroverze - Pacient s hemiplegií nemá být vezen přímo do KCC, *Ne, Cesk Slov Neurol N* 2017;80/113(4):394, **IF 0,508**

37: P. Lišková, J. Šťovíček, J. Lisý, Š. Hlava, **M. Šrámek**, R.Keil, Neurological and MRI screening improves long-term anti-TNF-alfa treatment safety, *Cesk Slov Neurol N* 2017;80/113(1):95-100, **IF 0,508**

38: Tomek Aleš, Mat'oška Václav, Paulasova-Schwabová Jaroslava, **Martin Šrámek**, Šarbochová Ivana, Táborský Luděk, Frýdmanová Alena, Magerová Hana, Hadačová Ivana, Serebruany Victor, Růžičková Tereza, Kaplan Vojtěch, Lacinová Zuzana. Impact of CYP2C19 Polymorphisms on Clinical Outcomes and Antiplatelet Potency of Clopidogrel in Caucasian Post- Stroke Survivors. *American Journal of Therapeutics*, 2016 Apr 11, **IF 1,132**

39: **M. Šrámek**, T. Růžičková, P. Kešnerová, P. Kadlecová, R. Mikulík, Zkrácení door-to-needle time, zkušenosti z Iktového centra central Kladno. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(6): 747-752; **IF 0,165**

40: A. Tomek, T. Kolářová, Z. Lacinová, S. Martinková, **M. Šrámek**, I. Šarbochová, J. Neumann, L. Táborský, V. Mat'oška, Přesnost farmakogenetických algoritmů pro výpočet denní dávky warfarinu, *Ces Slov Neurol N* 2013, 76/109(5): 596-602, **IF 0,159**

41: Aleš Tomek, Václav Mat'oška, Tereza Kolářová, Jiří Neumann, **Martin Šrámek**, Ivana Šarbochová, Luděk Táborský, Martin Bojar, Petr Goetz, Victor L. Serebruany, The Bleeding Risk During Warfarin Therapy is Associated with Number of Variant Alleles of CYP2C9 and VKORC1 Genes, *Cardiology* 06/2013; 125:182-191., **IF 1,705**