

Disertační práce

*Neinvazivní diagnostika onemocnění pravé komory
u hypertrofické kardiomyopatie*

MUDr. David Zemánek



Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Praha 2011

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školitel: Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc.

Školící pracoviště: Kardiologická klinika
2. LF UK a FN Motol Praha

Oponenti: Doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.
Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

Termín:

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze, 10.9.2011

MUDr. David Zemánek

Kapitoly:

1. Úvod
 - A. Hypertrofická kardiomyopatie
 - a. Definice pojmu hypertrofická kardiomyopatie
 - b. Patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie
 - c. Diagnostika hypertrofické kardiomyopatie
 - B. Pravá komora srdeční a možnosti jejího vyšetřování
2. Cíl práce
3. Metodika
4. Výsledky
5. Diskuze
6. Závěr
7. Seznam použité literatury

1. Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je téma, kterému se v poslední době dostává velké pozornosti v kardiologii. Zvýšení zájmu o toto onemocnění souvisí s novými farmakologickými a především nefarmakologickými léčebnými postupy a rozvíjejícími se poznatky na poli genetiky. V České republice se o rozvoj znalostí a popularizaci tohoto tématu u odborné veřejnosti zasloužil profesor Pavel Gregor a nověji profesor Josef Veselka, který je autorem recentní monografie věnované tomuto tématu a autorem kapitoly věnované HCM v monografii zabývající se kardiomyopatiemi obecně.^{1 2 3} Úvodní kapitoly této práce částečně vychází ze dvou posledně jmenovaných monografií, se souhlasem jejich autorů.

Tématem této disertační práce je neinvazivní diagnostika postižení u HCM se zaměřením na pravou komoru srdeční (PK). Tato problematika je většinou na okraji zájmu odborníků věnujících se HCM především proto, že změny na PK nejsou tak výrazné jako na levé komoře (LK). Nicméně v posledním desetiletí je patrné zvýšení zájmu o PK u řady srdečních onemocnění a HCM není v tomto směru výjimkou.

Úvodní kapitola slouží k uvedení do problematiky HCM a vyšetřování PK. Její první oddíl je věnován definici HCM, další se věnuje stručnému shrnutí patofyziologie u HCM. Ve třetí části je přehledně zpracována diagnostika. Poslední oddíl je věnován problematice vyšetřování PK u srdečních onemocnění se zaměřením na echokardiografii.

Následující kapitoly se potom věnují prezentaci a interpretaci výsledků, které jsou předmětem této disertační práce.

A. Hypertrofická kardiomyopatie

a. Definice pojmu hypertrofická kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie je onemocnění, které se projevuje hypertrofií srdeční svaloviny s následným zesílením srdečních stěn. Paradoxně prohlubující se poznatky o tomto onemocnění vedou v současné době k určité obtížnosti přesněji ji definovat. Velmi přitom záleží z jakého úhlu nahlížíme na tuto problematiku.

V klasifikaci kardiomyopatií navržené American Heart Association v roce 2006 založené na patogenetice a patofyziologii jsou kardiomyopatie obecně definovány jako heterogenní skupina onemocnění myokardu spojená s mechanickou a/nebo elektrickou srdeční dysfunkcí, která obvykle (ale ne vždy) vykazuje nepřiměřenou hypertrofii nebo dilataci, a jsou způsobeny různými příčinami, často genetickými. Mohou být omezena na srdce, nebo mohou být součástí systémových onemocnění a často vedou k úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo ke snížení kvality života v důsledku srdečního selhání.⁴ Kardiomyopatie se pak rozdělují na primární (postihují zejména, nebo výhradně myokard) a sekundární (srdeční postižení je součástí multiorgánového nebo generalizovaného onemocnění). HCM je definována jako klinicky heterogenní relativně časté srdeční geneticky podmíněné onemocnění s autozomálně dominantním přenosem. HCM je charakterizována morfologicky hypertrofickou nedilatovanou LK. Hypertrofie LK nemusí být vždy přítomna a na její přítomnost může mít vliv věk pacienta. Geneticky se v typickém případě jedná o sarkomerické mutace, nejčastěji u genu pro těžký řetězec β -myosinu a vazebný protein C. V současné době je popsáno více než 400 individuálních mutací sarkomerických proteinů spojených s fenotypem HCM. Existují také nesarkomerické mutace, které vedou ke klinickému obrazu HCM.

Pracovní skupina European Society of Cardiology definuje HCM naproti tomu na základě morfologických kritérií. HCM je definována jako zvětšení tloušťky srdeční stěny a/nebo hmotnosti myokardu za nepřítomnosti

hypertenze nebo chlopenní vady schopné způsobit tento stav.⁵ Není tedy rozhodující, zda se jedná o hypertrofii myocytů, střádavou infiltraci nebo intersticiální infiltraci. Genetická dispozice také není zásadní pro splnění definice HCM. Určitou nevýhodou je, že na základě těchto morfologických kritérií mohou být pod HCM řazena i onemocnění, která mají odlišný mechanismus vzniku a také klinický průběh, jako je například amyloidóza. HCM je tedy podle této definice heterogenní skupinou zřejmě různých onemocnění, nejčastěji na podkladě mutace sarkomerických proteinů. Fenokopie sarkomerické HCM potom zahrnují další onemocnění jako mutace nesarkomerických proteinů (např. PRKAG2), mitochondrinopatie, Fabryho chorobu a řadu dalších vzácnějších onemocnění.

Na našem pracovišti používáme evropská doporučení, především proto, že jsou pro běžné klinické použití mnohem praktičtější. Odběr materiálu pro genetickou diagnostiku je však součástí našeho vyšetřovacího algoritmu.

b. Patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie

Patologicko-anatomicky je pro HCM typická makroskopická hypertrofie stěn, ale také změny na mikroskopické úrovni. Ty zahrnují abnormální uspořádání svalových vláken (tzv. „disarray“) a vyšší množství intersticiálního vaziva. Na ultrastrukturální úrovni pak pozorujeme zmnožení sarkomer a mitochondrií. To vše potom nachází svůj obraz ve funkčních změnách srdce u pacienta s HCM a podílí se na poruše diastolické i systolické funkce LK, vzniku nitrokomorové obstrukce, přítomnosti ischémie myokardu, sekundární mitrální regurgitaci a poruchách rytmu.

Hypertrofie myokardu je typickým a zcela zásadním morfologickým projevem u pacientů s HCM. Její význam podtrhuje také to, že dala této diagnóze jméno. Hypertrofie myokardu je v typických případech větší než 15 mm, ale existují i formy s hypertrofií pouze mírnou (12 – 15 mm). Díky genetické analýze dnes také víme, že u některých pacientů s pozitivním genotypem z hlediska HCM nemusí být hypertrofie vyjádřená vůbec.⁶ Navíc je známo, že u některých mutací je hypertrofie jen mírná, ale přesto představují vysoké riziko náhlé srdeční smrti.⁷

Základní příčinou abnormalit u pacientů s HCM je většinou genetický defekt sarkomerických proteinů. Jak již bylo výše zmíněno, jedná se o autozomálně dominantní přenos. Samotný mechanismus vzniku hypertrofie není dosud jednoznačně rozpoznán a určen. Původní „katecholaminová“ teorie je dnes více méně opuštěna a předpokládá se, že může mít pouze druhotný vliv na vývoj hypertrofie. Excesivní růst myokardu, spočívající ve zvětšení myocytů s jejich nefunkčním uspořádáním, podobně jako u jejich sarkomer, a také ve zvýšeném množství fibroblastů se zvýšenou produkcí kolagenových vláken, je patologicko-anatomickým podkladem HCM. Toto vše pak vytváří zbytnělý, strukturálně patologický myokard, který se liší od kompenzační hypertrofie u jiných příčin. Ačkoliv vztah mutací sarkomerických proteinů ke vzniku neuspořádaných ložisek myokardu („disarray“) není jednoznačně znám, zdá se, že je jeho podmínkou. Tomu nasvědčují pozorování Golloba a spol., kteří u pacientů s mutací genu pro $\gamma 2$ podjednotku AMP aktivované

proteinové kinázy s Wolf-Parkinsonovým-Whiteovým syndromem a fenokopii HCM nepozorovali kromě výrazné hypertrofie, způsobené patrně na podkladě poruchy energetického mechanismu, žádná ložiska abnormální struktury myokardu.⁸ Určitou možností o tom, jak by mohla hypertrofie u pacientů s HCM vznikat, naznačují experimenty na zvířecích modelech s implementovaným genem podmiňující vznik HCM. Například implementace genu odpovědného za mutaci těžkého řetězce β -myozinu vede v experimentu ke snížení kontraktility. Následně pak dochází k up-regulaci růstových faktorů a vytvářejí se některé fetální izoformy proteinů, které nalzáme u HCM, ale také u tlakového předtížení LK z jiných příčin.⁹ Vedle teorie o snížení kontraktility na podkladě mutace sarkomerických proteinů existuje i další vysvětlení spočívající v neefektivním využívání ATP. Vyšší spotřeba ATP vede k jeho postupnému nedostatku s řadou následných intracelulárních kompenzačních pochodů. Energeticky podmíněné mitochondriální selhání je podkladem zvýšené apoptózy s možným spolupodílem na vývoji srdečního selhání, jako konečné fáze u některých forem HCM.¹⁰

Významnou roli ve vývoji hypertrofie hraje také nitrokomorový tlak. Jestliže předpokládáme, že genetické mutace jsou zastoupeny stejně v myokardu LK i PK, pak by měla být hypertrofie zastoupena v obou komorách stejně. Z klinických pozorování však víme, že hypertrofie postihuje u 80 – 90 % pacientů s HCM výhradně LK. Vznik hypertrofie LK tímto způsobem kompenzuje sníženou kontraktilitu myocytů a vede k udržení ejekční frakce.¹¹ Této teorii odpovídá pozorování, že po úspěšném odstranění obstrukce u HCM je pozorována částečná regrese myokardu významně přesahující primárně odstraněné množství.¹² Na druhé straně existují pacienti s těžkou hypertrofií bez současně přítomné obstrukce. Nitrokomorová obstrukce je pak pravděpodobně pouze modifikujícím faktorem vývoje hypertrofie myokardu, který však není jediný.

Problémem v nalezení všeobecně platné koncepce je také značná variabilita genetického podkladu pro HCM. Dnes je známých více než 400 mutací sarkomerických proteinů způsobujících HCM.¹³ Různé fenotypové

projevy jsou typické nejen pro mutace různých proteinů, ale i pro různé mutace jednoho konkrétního proteinu, jako například těžkého řetězce β -myozinu.¹⁴ Navíc je prokázáno, že dokonce i přítomnost stejné patologické mutace nemusí u různých osob vyvolávat stejné fenotypové projevy. Vysvětlení se nabízí v modifikujících genech, například v genech kódujících renin-angiotensin-aldosteronový systém. Kromě samotných genetických faktorů hraje určitou roli i zevní prostředí. Tuto teorii potvrzují i experimentální práce, kdy byl u stejné mutace vyvolán rozdílný stupeň hypertrofie u myši při použití jiné stravy.¹⁵ Bohužel u lidí není tato problematika dobře prozkoumána a známý je pouze negativní vztah zvýšené fyzické aktivity a HCM.

Porucha diastolické funkce LK patří k typickému obrazu HCM. Je také podkladem dušnosti, která je nejčastějším klinickým symptomem, a podílí se také na snížené fyzické výkonnosti. Celý mechanismus poruchy diastolické funkce je komplexní a zahrnuje poruchu relaxace způsobenou zvýšenou fibrózou myokardu, ale také hypertrofií myocytů s jejich současnou dezorganizací. Ta pak následně vede ke změně geometrie LK a ischémii, které ji dále zhoršují. Klinicky je velice důležité, že známky poruchy diastolické funkce LK mohou někdy předcházet vývoj srdeční hypertrofie a jsou velmi užitečné v rámci diferenciální diagnózy nebo u screeningu pacientů s HCM.¹⁶ Tyto změny myokardu vedou k typickým změnám transmitrálního průtoku, kdy z výše zmíněných důvodů dochází ke zhoršení aktivní fáze plnění v časně diastole a k přesunu diastolického plnění do pozdní fáze diastoly, a tak ke zvýšení významu systoly síní. Zároveň také, vzhledem ke snížené poddajnosti LK, dochází k postupnému zvýšení plnicího tlaku LK s následnou dilatací levé síně. Diastolická dysfunkce je zřejmě také příčinou zvýšených hladin natriuretických peptidů, jejichž hladina koreluje s mírou diastolické dysfunkce.¹⁷

Narozdíl od diastolické funkce byla problematika systolické funkce u HCM dlouhou dobu relativně opomíjená. Předpokládalo se, že u typického pacienta je systolická funkce hodnocená pomocí ejekční frakce LK ve fyziologickém rozmezí nebo někdy dokonce zvýšená.¹⁸ A tedy že porucha

systolické funkce se týká pouze omezené skupiny pacientů tvořící literárně asi 5 – 10 % nemocných, u kterých dochází k postupnému snížení celkové systolické funkce. U části z nich může dojít až k vývoji obrazu dilatační kardiomyopatie se současným terminálním srdečním selháním.¹⁹ Tento názor vycházel z faktu, že u většiny pacientů s HCM není patrné snížení ejekční frakce LK. Zavedení nových echokardiografických technik, jako například tkáňového dopplerovského zobrazení (TDI), strain a strain rate, však ukázalo, že i u těch pacientů, kde ještě není globální systolická funkce LK hodnocená pomocí ejekční frakce postižena, můžeme pozorovat abnormality v jejím průběhu hodnocené na globální či regionální úrovni.²⁰

Nitrokomorová obstrukce patří k základním patofyziologickým projevům HCM a její výskyt je udáván v literatuře v širokém rozmezí od 20 do 70 %. Její prevalence závisí na výběru vyšetřovaného souboru a použití provokačních testů. Historicky se předpokládal sfinkterový mechanismus jejího vzniku. Později na základě hemodynamických katetrizačních údajů a echokardiografie byla vytvořena dnes již překonaná teorie na podkladě Venturiho efektu. Podle této teorie se na obstrukci podílí lokální podtlak ve výtokovém traktu levé komory (LVOT), který vede k nasávání předního cípu mitrální chlopně a jejího závěsného aparátu. Tato teorie vycházela z pozorovaného vztahu mezi přítomností systolického dopředného pohybu mitrální chlopně (SAM), který spočívá v přiblížení nebo kontaktu předního cípu mitrální chlopně a bazální části septa LK během systoly, a přítomností obstrukce.

Dnes se předpokládá, že tento mechanismus je mnohem komplexnější a Venturiho efekt hraje jen druhotnou úlohu.²¹ Současné názory na příčinu obstrukce jsou shrnuty v následujících bodech: 1) platí zásada, že kde není hypertrofie septa, tam není obstrukce, 2) oba papilární svaly jsou posunuty obvykle více dopředu, a tak je celý subvalvulární mitrální závěsný aparát posunut více dopředu a tedy směrem k LVOT a septu; tato situace je ještě umocněna zvětšením plochy předního cípu mitrální chlopně a nadbytečností jejího závěsného aparátu, 3) krevnímu toku odkloněnému z optimálního směru výtoku z LK v důsledku hypertrofie a posunu papilárních svalů se do

cesty stavějí šlašinky a přední cíp mitrální chlopně a tyto struktury jsou pak následně krevním proudem tlačeny směrem k septu, přičemž celý LVOT se zároveň zužuje. Tento mechanismus zjednodušeně připomíná „zavírání dveří v průvanu“. Schématické znázornění vzniku obstrukce je na obrázku č. 1. Vzhledem k vysoké rychlosti a turbulenci průtoku krve v LVOT jsou pacienti s obstrukční formou HCM ohroženi rizikem vzniku infekční endokarditidy.²²

Kromě obstrukce v LVOT popsané výše můžeme nalézt u HCM také obstrukci ve střední části LK. Tato obstrukce je asi 10x méně častá a přibližně v polovině případů je kombinována s obstrukcí v LVOT. Mechanismus jejího vzniku připomíná původní sfinkterovou teorii, na které se podílí také hypertrofické papilární svaly. Vznikající gradient nebývá obvykle tak vysoký, jako u obstrukce v LVOT.

Mechanismus vzniku obstrukce je tedy poměrně komplexní, a tak nepřekvapí, že je tento jev velmi variabilní a je ovlivněn aktuálním hemodynamickým stavem. Mezi faktory zvyšující obstrukci patří snížení předtížení (dehydratace, hypovolémie, Valsalvův manévr), snížení dotížení (vazodilatační látky) a zvýšení kontraktility (pozitivně inotropní látky). Naproti tomu zvýšení předtížení (volumexpanze), dotížení (vazokonstrikční látky) a snížení kontraktility (negativně inotropní látky) vedou k poklesu velikosti gradientu u obstrukce. Variabilita měření gradientu v po sobě následujících dnech přesahuje rozptyl hodnot kolem 50 %.²³ Ke zvýšení senzitivity jednorázového vyšetření si proto pomáháme tzv. provokačními manévry. Jejich principem je změna hemodynamických podmínek během vyšetření na podkladě změn předtížení, dotížení nebo kontraktility, které vedou ke vzniku obstrukce. Mezi nejpoužívanější patří Valsalvův manévr, aplikace nitrátu, měření po extrasystole, infúze inotropních látek (izoprenalin) a další. Z klinického hlediska se jako nejlepší jeví použití fyzické zátěže, která nejlépe napodobuje její vznik v běžném životě pacienta.

Abnormality mitrálního aparátu nacházíme přibližně u dvou třetin pacientů s HCM. Nejčastější je zvětšení plochy a někdy i délky předního mitrálního cípu, což se následně podílí na vzniku SAM a s tím související obstrukce v LVOT. Na druhé straně každá subaortální obstrukce je

doprovázena vznikem určité mitrální regurgitace. Příčina vzniku mitrální regurgitace je ale komplexní a podílí se na ní několik mechanismů: 1) již zmiňované zvětšení plochy mitrální chlopně a elongace jejího závěsného aparátu, 2) přítomnost SAM, 3) posun papilárních svalů směrem dopředu a k sobě vede ke snížení napětí šlašinek, současně je někdy také přítomná absence šlašinek mezi anterolaterálním papilárním svalem a předním cípem mitrální chlopně a 4) obstrukce v LVOT, která vede ke vzestupu nitrokomorového tlaku. Kromě těchto výše zmíněných faktorů má klíčový význam poměr velikosti předního a zadního cípu mitrální chlopně. Pokud se přední cíp vytahuje během systoly do LVOT, tak v případě, že kratší zadní cíp není schopen kompenzovat tento posun, dochází k posunu zóny koaptace, a tak ke vzniku mitrální regurgitace.²⁴ Regurgitační proud proto u HCM směřuje typicky posterolaterálně a dosahuje maxima v pozdní fázi systoly (obrázek č. 2). Tento fakt má důležitý klinický význam, neboť v případě centrální regurgitace je třeba vždy myslet na jiný mechanismus jejího vzniku a nelze automaticky předpokládat, že dojde k její úpravě po úspěšné eliminaci obstrukce v LVOT. V případě „klasické“ sekundární mitrální regurgitace u HCM lze předpokládat, že po úspěšné eliminaci obstrukce dojde ke snížení její významnosti (v průměru o jeden stupeň ve čtyřstupňové klasifikaci).

U pacientů s HCM může být přítomna ischemie myokardu i při nepostížených věnčitých tepnách. Angina pectoris je proto po dušnosti druhý nejčastější klinický příznak u pacientů s HCM a na jejím vzniku se podílí několik mechanismů. Základním mechanismem je hypertrofie LK, která vede ke zvýšenému nároku na spotřebu kyslíku již za bazálních podmínek. Mezi další faktory patří snížení hustoty arteriol a kapilár v patologicky změněném myokardu, zvýšené množství intersticiální tkáně a rozsáhlá fibrózní ložiska. Kromě toho se stále větší význam ve vzniku ischemie přikládá mikrovaskulárnímu postižení. Na základě patologicko-anatomických nálezů víme, že u HCM je patrné zesílení stěn intramurálních arteriol způsobené hypertrofií intimy a medie na podkladě zmnožení kolagenu. Toto mikrovaskulární postižení je přítomno již v časných fázích vývoje HCM, může předcházet vzniku symptomů a stupeň postižení má vztah k riziku náhlé

smrti.²³ Tyto faktory pak vedou ke vzniku ischemických symptomů a ischémie i při nezúžených epikardiálních věnčitých tepnách. Koronární aterosklerotická nemoc ale může být u pacientů s HCM přítomná stejně jako u ostatní populace. Její přítomnost má pak navíc u pacientů s HCM významně horší dopad na dlouhodobou prognózu z důvodů zvýšené vulnerability k ischémii u patologicky změněného myokardu.²⁶

Srdeční postižení u HCM vede kromě již popsáných morfologických a funkčních změn myokardu k častějším poruchám rytmu. Nejčastější arytmii u pacientů s HCM je fibrilace síní. Mechanismus vzniku je podobný jako u jiných onemocnění, ale v daném případě se na jejím vzniku podílí některé specifické faktory. Nejvýznamnějším faktorem je dilatace levé síně, která souvisí s diastolickou dysfunkcí LK. Otázkou, která není stále zodpovězena, je existence tzv. „atriální myopatie“ vznikající na podkladě mutace sarkomerických proteinů. Nicméně všechny pozorované abnormality levé síně se dají vysvětlit již dříve zmíněnou diastolickou dysfunkcí. Kromě toho, že se dilatace levé síně podílí na vzniku fibrilace, je také nezávislým prediktorem dlouhodobé prognózy u pacientů s HCM obecně a také po chirurgické myektomii.^{27 28} Diastolická dysfunkce je navíc nejen příčinou vzniku fibrilace síní, ale podílí se také zároveň na její zvýšené symptomatologii. Po jejím vzniku totiž dochází k významnému poklesu minutového výdeje pro odpadnutí síňového příspěvku k naplnění LK, který je právě u pacientů s poruchou diastolické funkce velmi důležitý.

U pacientů s HCM je často také přítomna latentní chronotropní inkompetence, která je nepříjemná především proto, že je u těchto pacientů obvykle indikovaná léčba betablokátory nebo verapamilem při léčbě přítomné obstrukce. Odhaduje se, že asi 25 % pacientů s HCM trpí při zátěži chronotropní inkompetencí. Nízká tolerance zátěže, je pak způsobená nejen poruchou kontraktilní funkce a obstrukcí ve výtokovém traktu, ale také neschopností srdce adekvátně zvýšit srdeční frekvenci, a tak srdeční výdej při zátěži.²⁹

Nejdůležitější poruchou rytmu u HCM jsou však komorové tachykardie. Pomocí studií s kardiovertery-defibrilátory byl potvrzen dřívější předpoklad,

že náhlá smrt u HCM je způsobena fibrilací komor, která vzniká ze setrvalé komorové tachykardie.³⁰ Podkladem jejího vzniku jsou ložiska dezorganizace myokardu („disarray“), zvýšená fibróza, nekrotická a jizevnatá ložiska a epizody ischemie. Náhlá srdeční smrt na podkladě fibrilace komor je nejzávažnějším klinickým projevem HCM. Rozpoznání pacientů se zvýšeným rizikem jejího vzniku proto patří mezi nejdůležitější úkoly v léčbě HCM. Postupně byla určena řada rizikových faktorů jejího vzniku. Například výskyt setrvalých i nesetrvalých komorových tachykardií během Holterovského monitorování má sice nízkou pozitivní, ale relativně vysokou negativní prediktivní hodnotu (95%) v rámci stratifikace rizika náhlé smrti.³¹

U pacientů s HCM je poměrně častá porucha regulace krevního tlaku, která spočívá v neschopnosti zvýšit krevní tlak při zátěži. Příčinou není neschopnost zvýšit srdeční výdej, ale většinou je důsledkem poruchy regulace krevního tlaku. Mechanismus této poruchy je poměrně komplexní. Podílí se na ní autonomní dysfunkce, která spočívá v redukcii parasympatické i sympatické aktivity. Principem je pak zvýšená aktivace mechanoreceptorů, po jejichž neadekvátním podráždění dojde k poklesu tonu sympatiku a vzestupu tonu parasympatiku s vazodilatací a bradykardií. Výše uvedené mechanismy se částečně překrývají s patofyziologickými mechanismy, které jsou příčinou klasické vazovagální synkopy. Klinický význam má provedení zátěžového testu, kdy neschopnost zvýšit krevní tlak o 20 mmHg při zátěži má vztah k riziku náhlé smrti s významnou negativní prediktivní hodnotou (97%).³²

Ačkoliv, jak již bylo dříve zmíněno, souvisí dušnost s diastolickou dysfunkcí LK a nebo s obstrukcí v LVOT, u určité části nemocných s HCM se na ní může podílet také primární postižení kosterního svalstva, které souvisí s mutací sarkomerických proteinů. Nejlépe je v tomto smyslu znám vztah mezi postižením kosterního svalu a mutací těžkého řetězce β -myozinu.³³ Poškození svalových vláken kosterního svalu bylo ale popsáno i u dalších mutací. Svalové poškození pak může vysvětlit selhání léčebných postupů u některých pacientů.

Patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie je komplexní jev, který kromě vzniku hypertrofie srdečního svalu zahrnuje i řadu dalších patofyziologických konsekvencí. Ke klinicky nejdůležitějším patří vznik nitrokomorové obstrukce, diastolická a systolická porucha funkce LK, organické a funkční poškození mitrálního aparátu, ischemie myokardu, arytmie a porucha regulace krevního tlaku. Pochopení těchto základních mechanismů je důležité ke správnému řízení a monitoraci léčby pacientů s HCM, která je zaměřena jedna na zlepšení symptomů vyplývajících z onemocnění, ale také prognózy.

c. Diagnostika hypertrofické kardiomyopatie

Podobně jako u většiny srdečních onemocnění je diagnóza u HCM založená na anamnéze, fyzikálním vyšetření a řadě kardiologických diagnostických metod.

Anamnéza, a především rodinná anamnéza, má u HCM své nezastupitelné místo i v době moderních zobrazovacích metod. Pátráme především po náhlém nebo nevysvětlitelném úmrtí v relativně mladém věku u příbuzných vzhledem ke genetickému základu tohoto onemocnění. Ve vlastní osobní anamnéze se zaměřujeme na přítomnost klinických symptomů. Fyzikální vyšetření u HCM má velmi variabilní obraz, a to od prakticky normálního po výrazně patologický nález. Fyzikální nález ovlivňuje především přítomnost nitrokomorové obstrukce, která se projevuje systolickým šelestem, který může někdy připomínat nález u aortální stenózy. Diferenciálně diagnosticky nemá šelest u obstrukce maximum nad aortální chlopní a zesiluje po provokačních manévrech. Systolický šelest na hrotě pak může být známkou mitrální regurgitace, na které se patofyziologicky podílí HCM. Ostatní fyzikální známky dříve popisované u HCM mají dnes spíše literární než klinický význam. Z klinických symptomů se setkáváme nejčastěji s námahovou dušností, méně často s anginou pectoris. Palpitace mohou souviset s vyšším výskytem fibrilace síní nebo extrasystol u pacientů s HCM. Za velmi závažný považujeme výskyt synkop a presynkop, jejich výskyt souvisí s rizikem náhlé smrti u HCM.³⁴

Elektrokardiografie (EKG) je nejdostupnější kardiologickou diagnostickou metodou. V diagnostickém algoritmu slouží spíše jako „screeningové“ vyšetření. Senzitivita 12-svodového vyšetření kolísá od 75 % do 95 %.³⁵ Jeho zásadní nevýhodou je nízká specificita. Většina pacientů s klinicky rozvinutým fenotypem tedy vykazuje abnormality na EKG. V některých případech změny na EKG dokonce předcházejí rozvoji patologického fenotypu HCM postihnutelného echokardiografickým vyšetřením. Nejčastějším patologickým nálezem u HCM, se kterým se

můžeme setkat, jsou známky hypertrofie a zatížení LK, absence pozitivních R kmitů nebo pomalé zvyšování voltáže ve svodech z pravého prekordia. Všechny tyto stavy mohou imitovat stav po prodělaném infarktu myokardu stejně jako přítomnost patologických Q nebo QS kmitů, a to v jakékoliv lokalizaci. Velmi často se také setkáváme se změnami vlny T nebo úseku ST. Bohužel však změny na EKG příliš nekorelují s velikostí hypertrofie (dle echokardiografie) nebo s přítomností klinických obtíží.

Z ostatních metod založených na analýze EKG má význam provedení holterovského 24-hodinového monitorování EKG. Toto vyšetření slouží k posouzení chronotropní inkompetence, která je u pacientů s HCM relativně častá, zjištění přítomnosti paroxysmu fibrilací síní nebo jiných supraventrikulárních tachykardií a především v rámci stratifikace rizika náhlé smrti. Přítomnost nesetrválých nebo setrválých komorových tachykardií je jeden z tzv. velkých rizikových faktorů náhlé smrti.³⁶

Echokardiografické vyšetření má v diagnostice HCM dominantní postavení. Toto vyšetření nám nejen umožňuje u většiny pacientů určit, zda se jedná o HCM, ale také poskytuje zcela zásadní informace pro optimální strategii léčby. Velkou výhodou také je, že se jedná o relativně nenáročné a neinvazivní vyšetření, které lze opakovat dle potřeby. Při vlastním vyšetření používáme nejen klasické dvourozměrné zobrazení, dopplerovské zobrazení (pulzní, kontinuální i barevné), ale své místo mají i novější echokardiografické metody jako TDI, kontrastní echokardiografie nebo zobrazení pomocí strain a strain rate. Při vlastním vyšetření pak hodnotíme morfologii srdce, systolickou i diastolickou funkci LK, přítomnost nitrokomorové obstrukce a mitrální regurgitace.

Dvourozměrná echokardiografie je základní metodou k posouzení hypertrofie srdečních oddílů (obrázek č. 3 a 4). Typicky bývá hypertrofie u HCM asymetrická a postihuje především interventrikulární septum a přední stěnu LK.³⁷ Tento druh postižení je nejčastější, ale můžeme pozorovat hypertrofii prakticky všech stěn LK a někdy také PK. Přehled možných typů hypertrofie a jejich poměrné zastoupení nám poskytuje tabulka č. 1. Tato klasifikace však nemá žádný velký význam pro klinickou praxi. Poměrně

zajímavou a u nás nepříliš častou variantou je zesílení pouze apikálních částí stěny LK. Tato varianta se vyskytuje převážně ve východní Asii (především v Japonsku) a má ve srovnání s typickou HCM lepší prognózu.³⁸ Lokalizace hypertrofie také závisí na věku pacienta. Zatímco u mladších nemocných nacházíme většinou typický banánovitý tvar LK, u starších pacientů je naopak častá hypertrofie pouze bazálního segmentu septa (tzv. „septum sigmoideum“). Tato morfologie pak hraje určitou roli při predikci úspěšnosti chirurgické septální myektomie nebo katetrizační alkoholové septální ablace (ASA).³⁹ Důležitější také je, že typ hypertrofie myokardu narozdíl od její distribuce může mít vztah k průkazu genetické mutace sarkomerických proteinů a výskytu HCM a náhlé smrti v rodině.⁴⁰ Za typické pro HCM považujeme zesílení stěny LK nad 15 mm, ale jedná se pouze o arbitrárně stanovenou hranici, kterou musíme hodnotit v celkovém kontextu.⁴¹ Je třeba si uvědomit, že HCM je heterogenní onemocnění a že existují pacienti s HCM,

Tabulka č. 1 Výskyt různých typů hypertrofie levé komory dle Marona

Typ	Distribuce hypertrofie dle Marona	Výskyt
I	Relativně mírná hypertrofie postihující přední část septa levé komory	10 %
II	Hypertrofie přední i zadní části septa při absenci zesílení volné stěny levé komory	20 %
III	Hypertrofie septa a anterolaterální stěny	52 %
IV	Hypertrofie zadní části septa, nebo anterolaterální stěny, nebo hrotu	18 %

kterí mají hypertrofii minimální nebo dokonce téměř žádnou. Navíc platí, že u některých forem HCM dochází k vývoji hypertrofie až v pozdním věku. V Charronově práci byla senzitivita vyšetření založená na maximální tloušťce stěny LK jednoho segmentu pouze 43 % ve věkové skupině 18-29 let, 68 % ve skupině 30-49 let a 83 % ve skupině nad 50 let.⁴² Zlepšení senzitivity

umožňuje souhrnné měření ve více segmentech, a to především u mladších dospělých.⁴³

Kromě hypertrofie je typickým nálezem při vyšetření nezvětšená dutina LK, která má diastolický průměr obvykle 40 – 45 mm a přesahuje jen výjimečně 50 mm. Z této charakteristiky se odlišuje podskupina nemocných, u kterých dochází v terminální fázi k vývoji systolického srdečního selhání s postupnou dilatací LK. Tato skupina představuje literárně asi 5 - 10 % pacientů z celkového počtu.⁴⁴

Systolický dopředný pohyb mitrální chlopně je jedním z nejcharakterističtějších echokardiografických nálezů u HCM. Nejlépe ho můžeme diagnostikovat v parasternální projekci na dlouhou osu nebo v hrotové 5-dutinové projekci (obrázek č. 5). Podstatou tohoto jevu je, že ochablé nadbytečné (redundantní) šlašinky spolu s částí předního cípu mitrální chlopně se v systole posunují ve směru krevního proudu do LVOT a mohou se dotknout až interventrikulárního septa.⁴⁵ Tento jev se společně se zvětšením plochy cípů mitrální chlopně významně podílí na vzniku obstrukce v LVOT.

Dopplerovská echokardiografie společně s TDI poskytuje řadu cenných údajů při vyšetření pacienta s HCM. Pulzní a kontinuální dopplerovské vyšetření nám umožňuje kvantifikovat velikost nitrokomorové obstrukce a lokalizovat místo jejího vzniku. Pulzní vyšetření umožňuje přesněji určit místo obstrukce (nehrozí možnost záměny gradientu na aortální chlopni s obstrukcí v LVOT), na druhé straně je jeho použití omezeno Nyquistovým limitem při vyšetření vysokých rychlostí. V praxi potom používáme kombinaci obou technik. Dopplerovská křivka u obstrukce má v typickém případě pozdně systolický vrchol, na rozdíl například od aortální stenózy, kde je symetrická (obrázek č. 6).

Barevné dopplerovské mapování se používá k zobrazení místa obstrukce (vzniku turbulence) a především k zobrazení mitrální regurgitace. Regurgitace je u HCM většinou excentrická a typicky dosahuje maxima ve střední až pozdní fázi systoly. V kapitole o patofyziologii je pak rozepsán její vztah k SAM. Pomocí barevného zobrazení ji nejen diagnostikujeme, ale také

můžeme provést semikvantitativní hodnocení. K přesnému zhodnocení pak, pokud je to možné, používáme metodu PISA (z anglického „proximal isovelocity surface area“), která je založena na kombinaci dopplerovských technik. Samotná kvantifikace má pak metodické (regurgitace je převážně ve střední a pozdní systole a je excentrická) a technické limitace (splývání turbulencí z LVOT a PISA hemisféry), a tak výsledná kvantifikace je vždy komplexní. Kromě vlastní kvantifikace je důležité při vyšetření dobře zodpovědět na otázku, co je příčinou regurgitace. Ačkoliv je mitrální regurgitace většinou v přímém vztahu k HCM, u asi 10 – 20 % případů se jedná o organické postižení nezávislé na HCM. V tomto případě je typické morfologické poškození chlopně, centrální směřování jetu a jeho holosystolické trvání.⁴⁶

Dopplerovská charakteristika diastolické a systolické funkce LK je další důležitou součástí vyšetření. Různě vyjádřená porucha diastolické funkce je přítomná prakticky u všech forem onemocnění a to i tam, kde dosud není plně rozpoznatelná hypertrofie LK. Při měření transmitrálního průtoku je typická relaxační abnormalita spočívající ve zvýšení vlny A v poměru k vlně E. Můžeme se ale také setkat s „restrikčním plněním“, kdy dochází k tzv. „pseudonormalizaci“ a vlna E je znovu větší než A.⁴⁷ Ačkoliv lze pomocí dalších parametrů, jako je například decelerační čas nebo průtoková křivka v plicních žilách, rozlišit tyto dva typy průtoku v praxi používáme nejčastěji k hodnocení diastolické funkce společnou analýzu průtokové křivky transmitrálního průtoku a TDI.

Při TDI hodnotíme velikost vln E' a A' , které jsou odrazem rychlosti pohybu mitrálního prstence v diastole. Velikost vlny E' v poměru k vlně A' je pak v typických případech vždy menší než 1 a umožňuje tak odlišit normální transmitrální průtok od tzv. „pseudonormalizace“. V tomto případě je sice také vlna E větší než vlna A, ale vlna E' je menší než vlna A' . Poměr velikostí vln E a E' také poměrně dobře koreluje s plicním tlakem LK nejen u běžné populace, ale také u pacientů s HCM.⁴⁸ Kromě parametrů diastolické fáze (vlny E' a A') hodnotíme i velikost systolické vlny S' , která v určité míře vyjadřuje schopnost LK kontrahovat se. Ačkoliv i hodnocení pomocí TDI je

závislé na aktuálním hemodynamickém stavu (např. předtížení), poskytují tyto veličiny poměrně konsistentní údaje. Velmi užitečné je, že se tyto parametry zdají senzitivnější v predikci positivity genotypu z hlediska HCM než pouhé zobrazení hypertrofie LK. Nagueh a spol. publikoval 100% senzitivitu a 93% specificitu při detekci pacientů s HCM s ještě nerozvinutou hypertrofií LK.¹⁶ Podobně se tyto parametry ukázaly jako užitečné k odlišení HCM od hypertrofie jiného původu, jako například u hypertenze nebo u tzv. „atletického“ srdce.⁴⁹ Podobné výsledky byly prokázány i pro novější echokardiografické techniky jako strain a strain rate hodnotící tzv. „deformaci“ myokardu, a tak na regionálním podkladě systolickou i diastolickou funkci. Podobně jako u TDI byl nalezen významný rozdíl v hodnotách vrcholového systolického strain mezi pacienty s HCM, s hypertrofií způsobenou hypertenzí a kontrolním souborem.⁵⁰ Při hodnocení všech těchto parametrů je však třeba mít na paměti, že jsou také částečně ovlivněny aktuálním hemodynamickým stavem a navíc je v řadě případů obtížné stanovit tzv. „cut off“ hodnotu pro určité onemocnění.

Kontrastní echokardiografie slouží především k zobrazení části myokardu zásobeného určitou septální větví během katetrizační ASA.⁵¹ Její použití zvyšuje bezpečnost výkonu a zvolení optimální septální větve vede k lepším dlouhodobým výsledkům. Přibližně u 11 % výkonů je nutno na jejím základě změnit cílovou větev a v 6 % případů je třeba od aplikace alkoholu zcela ustoupit pro průnik kontrastní látky mimo oblast obstrukce.⁵² Její rutinní používání vede k nižšímu výskytu závažných komplikací tohoto výkonu.⁵³

Trojrozměrná echokardiografie umožňuje lépe posoudit komplexní strukturu LK a jejího výtokového traktu jako oblasti místa obstrukce, a tak vést k lepší predikci výsledků katetrizačních a kardiochirurgických ablačních výkonů.⁵⁴ Také měření rozměrů a objemů srdečních oddílů je lepší než u dvourozměrné echokardiografie a blíží se magnetické rezonanci.⁵⁵ Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně časově i přístrojově náročné vyšetření, které je navíc většinou vázáno na použití jícnové echokardiografické sondy, však zatím své místo v běžné klinické praxi teprve hledá.

Přítomnost nitrokomorové obstrukce a její kvantifikace má velmi důležitou úlohu v algoritmu diagnostiky HCM. Obstrukce jako taková může být příčinou potíží a současně ji můžeme úspěšně léčit. Zároveň je významná obstrukce jedním z malých rizikových faktorů pro náhlou srdeční smrt. Její kvantifikace je potom velmi důležitá pro stanovení správného terapeutického postupu. Obstrukce může být přítomná v širokém rozmezí, dříve se její prevalence udávala mezi 20 – 40 %.⁵⁶ V novějších souborech se při použití různých provokačních testů vyskytuje až u 70 % pacientů s HCM.⁵⁷ Obecně se dá předpokládat, že množství pacientů s obstrukcí závisí na výběru vyšetřovaného souboru, ale také na typu použitého provokačního testu.

Samotná obstrukce může být lokalizována jednak ve výtokovém traktu anebo ve středních etážích LK. Obstrukce v LVOT je asi 10x častější. Příčiny obstrukce jsou podrobněji probrány v kapitole o patofyziologii, zde jen krátce zmíním, že se jedná o kombinaci hypertrofie myokardu, prodloužení cípů mitrální chlopně a jejího závěsného aparátu, zkrácení vzdáleností mezi papilárními svaly a hydrodynamické nitrokomorové síly. Z výše uvedeného vyplývá, že obstrukce je dynamický proces s řadou ovlivňujících faktorů, a tak může být variabilita měřených výsledků velmi vysoká.²³ U stejného pacienta můžeme při jednom vyšetření zjistit významnou obstrukci a při dalším vyšetření může být bez obstrukce. Někteří autoři proto doporučují vyšetření několikrát opakovat. V klinické praxi je užitečné použití provokačních testů, které významně zvyšují senzitivitu jednorázového vyšetření. V práci Marona a spol. byla prevalence významné klidové obstrukce 37 % a dalších 33 % pacientů mělo obstrukci po provokačních testech.⁵⁷ Mezi nejčastěji používané patří měření po extrasystole (vhodné především při invazivním měření obstrukce v LVOT), při Valsalvově manévru, po aplikaci nitrátu a na vrcholu nebo těsně po ukončení fyzické zátěže. Zátěžový test (běhátko, ergometr) je metodou nejsenzitivnější a navíc se nejvíce přibližuje fyziologickým podmínkám vzniku obstrukce a symptomů v běžném životě pacientů. Vzhledem k jeho relativní časové a logistické náročnosti jej rezervujeme pro pacienty, u nichž nedošlo ke vzniku obstrukce po ostatních provokačních testech anebo existují určité diagnostické rozpaky při jejich interpretaci. Na

základě změřených hodnot maximálního gradientu v LVOT pak rozdělujeme pacienty částečně z didaktických důvodů do tří skupin: 1) s klidovou obstrukcí (gradient větší než 30 mmHg v klidu), 2) s latentní obstrukcí (bez klidové obstrukce, ale s gradientem větším než 30 mmHg po provokaci) a 3) bez obstrukce.⁵⁷ Důležitost provádění provokačních testů při pátrání po obstrukci potvrzují také mé vlastní výsledky, kdy u 77 konsekutivně vyšetřených pacientů s HCM byla v klidu přítomná obstrukce pouze u 15 pacientů (19%). Použití provokačních testů vedlo k významnému zvýšení prevalence obstrukce. Po aplikaci isosorbid-dinitrátu byla obstrukce přítomná u 42 nemocných (55%) a u pozátěžového echokardiografického vyšetření dokonce u 55 pacientů (77%).⁵⁸ Měření pomocí sublinguální aplikace isosorbid dinitrátu by mělo být provedeno za 5 až 10 minut po jeho aplikaci, abychom nedostaly falešně negativní výsledek.

Kromě výše zmíněné zátěžové echokardiografie k detekci obstrukce u HCM používáme zátěžové testy především při stratifikaci rizika náhlé smrti. Neschopnost zvýšit krevní tlak o více než 20 mmHg, či dokonce pokles tlaku při zátěži, patří mezi hlavní rizikové faktory zejména u pacientů pod 40 let. Jeho nepřítomnost má vysokou negativní prediktivní hodnotu až kolem 97 %.³² Další indikací je ověření fyzické výkonnosti a také symptomatologie nemocných. Na druhé straně běžná bicyklová ergometrie s EKG monitorací není u pacientů s HCM vhodná k detekci postižení věnčitých tepen při aterosklerotickém postižení pro falešně pozitivní výsledky při již často abnormálním klidovém EKG.

Katetrizační vyšetření bylo v dobách před rozvojem echokardiografie „zlatým standardem“. V dnešní době slouží hlavně k vyloučení koronární nemoci. Při provádění koronarografického vyšetření je třeba mít na paměti, že v klidu je většinou zvýšený koronární průtok a katetrizaci provádět minimálně 5F instrumentariem. Při levostranné ventrikulografii získáváme u pacientů s HCM různé charakteristické nálezy, které souvisí s daným typem HCM. Tvar LK je však lépe hodnotitelný echokardiograficky, a tak má toto vyšetření pouze doplňkový charakter. Jako užitečné se jeví hemodynamické vyšetření s měřením současně tlaku v aortě a LK (obrázek

č. 7). V době echokardiografie ho dnes již sice nepoužíváme rutinně v rámci diagnostického vyšetření, ale stále má své nezastupitelné místo u echokardiograficky nevyšetřitelných pacientů a především při monitoraci aktuálního tlakového gradientu mezi LK a aortou během provádění katetrizační ASA.

Moderní zobrazovací metody zastupuje v případě HCM počítačová tomografie a především magnetická rezonance. Počítačová tomografie umožňuje lépe než echokardiografie kvantifikovat hypertrofii u HCM a navíc můžeme pomocí ní vyšetřovat současně i věnčité tepny. Její nevýhodou je především relativně vyšší dávka záření. Magnetická rezonance může podobně dobře kvantifikovat hypertrofii LK jako počítačová tomografie (obrázek č. 8). Například zobrazení anterolaterálních segmentů a výrazné hypertrofie nad 30 mm je u ní lepší než u echokardiografie, která tato měření podhodnocuje.⁵⁹ Umožňuje také lepší zobrazení hrotových segmentů a eventuálního aneurysmatu u pacientů s apikální formou HCM.⁶⁰ Navíc s pomocí kontrastních látek na bázi gadolinia technikou pozdního syčení (angl. „late enhancement“) můžeme detekovat jizevnatá ložiska v myokardu, jejichž rozsah koreluje s rizikem náhlé smrti a vývojem srdečního selhání (obrázek č. 9).⁶¹ Navíc se zdá, že v blízké budoucnosti budeme pomocí magnetické rezonance moci kvantifikovat řadu funkčních parametrů systolické i diastolické funkce podobně jako nyní u echokardiografie. Nevýhodou magnetické rezonance je tak především její cena a s tím související dostupnost.

Laboratorní vyšetřovací metody hrají v diagnostickém procesu kromě genetické analýzy spíše doplňkovou úlohu. Natriuretické peptidy jsou podobně jako u řady dalších srdečních onemocnění spojených s dušností u HCM zvýšeny. Jejich plasmatické hodnoty korelují významně s diastolickou dysfunkcí LK a také s tolerancí zátěže. Zároveň také BNP koreluje s významností obstrukce v LVOT.⁶² Je velmi pravděpodobné, že měření natriuretických peptidů bude u HCM v budoucnu hrát podobnou roli, jako u srdečního selhání u monitorování léčby, či ke stanovení prognózy.⁶³ U HCM je také zvýšena plasmatická hladina celé řady dalších látek, které mají svoji

úlohu v patofyziologii srdečního selhání nebo u srdeční ischemie, jako například enzymu glykogenové fosforylázy BB.⁶⁵ V rutinní diagnostice je však zatím nepoužíváme a jejich vyšetření přináší spíše informace sloužící k rozpoznání patofyziologie.

Diferenciální diagnostika HCM může být poměrně složitá. Především u plně fenotypově nevyjádřených forem nelze někdy pouze na základě zobrazovacích vyšetření udělat jednoznačný závěr. Navíc je nepochybné, že kromě vlastní genetické mutace se na projevu podílí i další genetické modifikující faktory a zevní prostředí. Přehled možných diferenciálních diagnóz uvádí tabulka č. 2.

Tabulka č. 2 Diferenciální diagnostika hypertrofické kardiomyopatie

Hypertrofie LK s obstrukcí	aortální stenóza subaortální fibromuskulární stenóza
Hypertrofie LK bez obstrukce	sekundární hypertenze (feochromocytom, prim. hyperaldosteronismus, ...) esenciální hypertenze „atletické“ srdce u sportovců fenokopie HCM (amyloidóza, Fabryho choroba, ...) ostatní vzácná onemocnění (např. Danonova choroba, Pompeho choroba, ...)

V praxi se setkáváme u HCM s obstrukcí především s nutností odlišit ji od aortální stenózy. Zde nám, kromě přesné lokalizace turbulence a tím místa vzniku obstrukce, může posloužit tvar křivky (viz. dopplerovská echokardiografie) a také další morfologická známky jako například kalcifikace aortální chlopně. Poněkud obtížnější je potom odlišení od subvalvulární aortální stenózy, u které ve výtokovém traktu nalézáme nejčastěji blanitou membránu, která způsobuje vznik obstrukce. Toto

onemocnění je naštěstí poměrně vzácné. Kromě tvaru dopplerovské křivky se diferenciálně diagnostiky uplatňuje nepřítomnost SAM mitrální chlopně, ale také odlišná reakce na tzv. „provokační“ testy.

Složitější je diferenciální diagnostika u forem bez obstrukce, kde v úvahu přichází celá řada stavů vedoucích k hypertrofii srdce. Toto odlišení je velmi těžké především u ještě plně nerozvinutých forem HCM. Klinicky velmi důležité je pak rozlišení mezi fyziologickou adaptací u tzv. „atletického“ srdce mladých sportovců a HCM. Mezi nejdůležitější diferenciálně diagnostické parametry patří přítomnost obstrukce (není u „atletického“ srdce), výrazná hypertrofie (nad 15 mm u HCM) a především parametry TDI. V již dříve zmiňované práci byla pro HCM vysoce senzitivní hodnota vlny $S' < 13$ cm/s a vlny $E' < 14$ cm/s u TDI mitrálního prstence.¹⁶

Diagnostika HCM je poměrně komplexní proces, ke kterému je potřeba provést nejen řadu instrumentálních vyšetření, ale také dobře odebrat anamnézu. Z diagnostických zobrazovacích metod je dnes stále nejpřínosnější echokardiografie, nicméně celý diagnostický proces je založen na komplementárním využití všech dostupných diagnostických metod.⁶⁷ Vzhledem k tomu, že nalézt rozhodnutí o správné diagnóze je v řadě případů velmi obtížné, je vhodné pacienty s podezřením na HCM vyšetřit ve specializovaných centrech, která disponují dostatečným technickým zázemím a zkušenostmi z jejich sledování.

B. Pravá komora srdeční a možnosti jejího vyšetřování

Pravá komora srdeční byla dlouhou dobu z hlediska zájmu kardiologů zastíněna LK. Někteří autoři ji pak také nazývali „zapomenutá“ komora, která byla považována za převážně pasivní součást činnosti srdce. To je dáno částečně tím, že až na některé relativně vzácnější onemocnění, jako je například arytmogenní kardiomyopatie, je její postižení většinou sekundární při postižení plicního oběhu, plicního parenchymu nebo primárního postižení levostranných srdečních oddílů. Dalším důvodem je, že pro vyšetřování PK nemáme na rozdíl od LK optimální vyšetřovací metodu, která by nám dobře a zároveň jednoduše umožnila její posouzení.

Anatomicky je PK ve srovnání s LK tenkostěnná, poměr šířky její stěny k LK je zhruba 1 : 3. To je dáno tím, že zatímco LK zásobuje krví a kyslíkem prakticky celé tělo, úkolem PK je „pouze“ zajistit perfuzi plic. Z toho vyplývá, že zatímco LK musí generovat v systole tlak obvykle vyšší než 100 mmHg, PK je nízkotlaká a systolický tlak se většinou pohybuje kolem 25 mmHg. PK je také ve srovnání s LK mnohem poddajnější. Vlastnosti kontrakce PK jsou tak více než u LK ovlivněny aktuálním hemodynamickým stavem, to znamená jejím předtížením a dotížením. Samotný průběh kontrakce je u PK také odlišný od LK. Postupným šířením oblasti kontrakce se částečně podobá šíření například peristaltické vlny. Specifické je také postavení interventrikulárního septa, jehož pohyb se řídí kontrakcí LK a v rámci kontrakce PK sehrává pasivní roli s výjimkou některých patologických stavů. Také vlastnosti plicní cirkulace se liší od systémového oběhu a nízkoodporové plicní řečiště tak může sloužit jako rychle mobilizovatelný zásobník krve, který se aktivuje v okamžiku potřeby, například po postavení. Dalším problémem u PK je její komplexní trojrozměrná struktura, která nemá jednoznačně geometricky definovaný tvar jako LK a dělí se na vtokovou a výtokovou část. Na rozdíl od elipsoidního tvaru LK má PK triangulární tvar, což znamená, že v příčném průřezu má v systole tvar srpkovitý a v diastole poloměsíčitý.

Úskalím při hodnocení PK je také to, že obraz LK je často natolik dominantní, že jeho projev zastiňuje u některých diagnostických metod obraz PK, jako například u EKG. Další nevýhodou je již dříve zmiňovaný tvar PK, který ve srovnání s LK vede k obtížnějšímu stanovení ejekční frakce nejen při echokardiografickém vyšetření, ale i při modernějších zobrazovacích metodách s trojrozměrným zobrazením jako je počítačová tomografie a magnetická rezonance.⁶⁶

Přes všechny své limity je echokardiografie diagnostickou metodou, kterou v kardiologii nejčastěji používáme k zhodnocení PK. Při základním dvourozměrném zobrazení se zaměřujeme především na posouzení velikosti PK, a to nejen absolutní, ale také ve vztahu k LK. Standardně měříme rozměr PK v projekci na dlouhou nebo krátkou osu a v této projekci měříme také tloušťku její volné stěny optimálně pomocí M-módu, která by neměla být větší než 5 mm. Alternativně měříme tloušťku volné stěny PK v subkostální projekci. V hrotové čtyřdutinové projekci potom můžeme měřit další rozměry, které nám pomohou určit ejekční frakci PK. V průběhu doby byla navržena řada různých způsobů měření ejekční frakce PK založených na takto získaných rozměrech a plochách se středně dobrou korelací s radionuklidovou ventrikulografií a magnetickou rezonancí. Žádná z nich však není považována za „zlatý standard“ a nedošla jednoznačného rozšíření v klinické praxi.^{67 68 69}

Komplexní struktura PK vedla k hledání negeometrického parametru, který by dobře koreloval s její funkcí. Pro svoji jednoduchost se v klinické praxi velmi rozšířil způsob hodnocení funkce PK pomocí měření systolického pohybu mitrálního prstence (anglicky „tricuspid annular plane systolic excursion“ – TAPSE).⁷⁰ Princip spočívá v měření pomocí echokardiografického M-modu získaného v hrotové čtyřdutinové projekci, kde hodnotíme pohyb triskupidálního prstence. Tato metoda v několika různých souborech poměrně dobře korelovala s izotopovou ventrikulografií a magnetickou rezonancí, nicméně má také řadu limitací spočívající například v jejím ovlivnění funkcí LK a nebo úhlem pod kterým je měřena.⁷¹

Dalším negeometrickým parametrem je tzv. „index myokardiální výkonnosti“ (anglicky „myocardial performance index“ – Tei index), který vychází z poměru izovolumického preejekčního a relaxačního času a ejetčního času PK (více v následujících kapitolách). Jeho výhodou je, že není závislý na srdeční frekvenci, významnosti trikuspidální regurgitace a částečně na plicích podmínkách. Jeho nevýhodou je poměrně větší časová náročnost a potřeba výpočtu většinou v druhé době. Také hodnota Tei indexu může být ovlivněna jinými faktory, například u akutního vzestupu diastolického tlaku PK u akutního infarktu myokardu PK.⁷²

Tkáňově dopplerovské zobrazení pohybu laterální části trikuspidálního prstence je další možností, jak echokardiograficky hodnotit systolickou a diastolickou funkci PK. Podobně jako u LK hodnotíme maximální rychlost časně a pozdně diastolické vlny a také systolické vlny. Hodnota systolické vlny menší než 11,5 cm/s má poměrně dobrou 90% senzitivitu a 85% specificitu pro snížení systolické funkce PK pod 45 %.⁷³ Velikost časně a pozdně diastolické vlny má vztah k diastolické funkci PK a změny jejich hodnot v průběhu života se podobají poměrům u LK.⁷⁴ Nevýhodou těchto parametrů je, že jednak ve svém hodnocení zahrnují funkci celé volné stěny PK a především, že jsou závislé na úhlu, pod kterým provádíme měření. Jejich hodnota je navíc sice jen částečně, ale přesto závislá na plicích podmínkách PK.

Proto bylo navrženo měření pomocí strain a strain rate, které mělo tuto závislost odstranit. Strain je definován jako stupeň deformace myokardu v čase, zatímco strain rate odpovídá změně rychlosti, jakou dochází k této deformaci. Podle směru v kterém hodnotíme deformaci pak rozeznáváme strain longitudinální (podélný – v dlouhé ose), radiální (v ose kolmé na tuto osu) a cirkumferenciální (obvodový – v ose průřezu myokardem). Jeho další výhodou je, že umožňuje hodnotit regionální části myokardu na rozdíl od TDI. Řada různých autorů prokázala, že tyto parametry jsou použitelné v hodnocení PK za různých patologických stavů.⁷⁵ U longitudinálního strain je podobně jako u LK pozorován apiko-bazální gradient pro jeho hodnoty, který však na rozdíl od LK není homogenně konstantní.⁷⁶ Tento fakt je

vysvětlován opět komplexní geometrií PK a z toho plynoucí postupnou kontrakci různých částí PK. Původně byl strain zaveden do praxe na základě hodnocení z barevného TDI, nicméně získání jeho hodnoty tímto způsobem má řadu různých technických limitací. Jedná se opět především o možnost úhlové chyby, která je důležitá při získávání jeho dat stejně jako u TDI, z kterého vychází. Získáním obrazu pod optimálním úhlem je zase limitováno omezenou vyšetřitelností podmíněnou akustickým oknem, ve kterém lze zobrazit myokard PK. Proto bylo do klinické praxe zavedeno měření strain a strain rate na základě techniky „speckle tracking“ (volně přeloženo jako „sledování bodu“). Toto měření není založeno na TDI, ale na základě klasického zobrazení, kde sledujeme polohu jednotlivých „skvrn - bodů“ mezi záběry. Tato metoda je prakticky téměř úhlově nezávislá.⁷⁷ Mezi oběma metodami však existuje určitý stupeň korelace, která je dobrá pro některé parametry strain a horší především pro časové parametry strain rate.⁷⁸

Další echokardiografickou technikou, která by v budoucnosti mohla odstranit některá úskalí v hodnocení PK, je trojrozměrná echokardiografie. Zásadní limitací této metody byla dříve velká časová náročnost a nutnost „off-line“ analýzy. Tato nevýhoda byla u modernějších echokardiografických přístrojů částečně odstraněna, neboť již umožňují okamžitou analýzu získaných dat. Nicméně i v dnešní době je její použití vázáno většinou na používání jícnové sondy, a tak se jedná o poloinvazivní vyšetření. Ejekční frakce PK změřená pomocí trojrozměrné echokardiografie má silnou korelaci s ejekční frakcí měřenou pomocí izotopové ventrikulografie nebo magnetické rezonance.⁷⁹ Problémem zůstává obtížnější určení hranice myokardu vzhledem k výrazné trabekulizaci PK ve srovnání s LK. Také zachycení výtokového traktu PK současně se zbytkem komory je vzhledem ke komplexnímu tvaru obtížnější.

Metodou, která je známa již řadu desetiletí, ale přesto dodnes nebyla v určitém ohledu překonána, je izotopová ventrikulografie. Je stále považována za „zlatý standard“ při stanovení ejekční frakce PK. Její velkou nevýhodou je však radiační zátěž, a tak se v dnešní době běžně nepoužívá. Proto je dnes jako referenční metoda k stanovení ejekční frakce PK většinou používána

magnetická rezonance.⁸⁰ Její další výhodou je pak současně se stanovením ejekční frakce také poměrně dobré zhodnocení morfologie a s tím související měření objemů a šíře stěn, ale také zobrazení krevního průtoku a možnost pomocí tzv. „late enhancement“ detekovat přítomnost fibrózy, i když především v oblasti LK.⁶¹ Nevýhodou je menší dostupnost této metody a především její větší finanční náročnost. Podobně jako magnetická rezonance nám počítačová tomografie umožňuje dobrou kvantifikaci objemů a rozměrů PK. Nevýhodou ve srovnání s ní je radiální zátěž, a tak se většinou preferuje vyšetření pomocí magnetické rezonance.

Katetrizační vyšetření je v dnešní době pro svoji invazivnost a radiální zátěž využíváno mnohem méně často než dříve, jeho zásadním přínosem je přesné změření hemodynamických poměrů v pravostranných srdečních oddílech a v plicním řečišti a možnost určení stupně a typu plicní hypertenze. Ventrikulografie PK se dnes prakticky neprovádí.

Hodnocení funkce PK tak zůstává i v dnešní době moderních zobrazovacích metod a technik poměrně obtížnou částí vyšetření a jeho závěr je třeba založit na pečlivé analýze řady různých parametrů.

2. Cíl práce

U hypertrofické kardiomyopatie je typicky postižena levé komora. Postižení pravé komory je mnohem diskrétnější a často běžnými zobrazovacími technikami nepostižitelné. Na druhé straně vzhledem k převažující genetické příčině onemocnění předpokládám postižení myokardu nejen levé, ale i pravé komory.

V této práci jsem chtěl zjistit, zda je toto postižení detekovatelné u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií po úspěšné alkoholové septální ablacii bez přítomné hypertrofie pravé komory. Hodnocení jsem prováděl na základě echokardiografického transtorakálního vyšetření pomocí hodnocení parametrů systolické a diastolické funkce. Cílem bylo určit, zda budou existovat rozdíly mezi pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií a kontrolním souborem. Zároveň jsem chtěl mezi sebou porovnat novější echokardiografické techniky jako tkáňové dopplerovské zobrazení, strain a strain rate při hodnocení tohoto postižení.

3. Metodika

A. Vymezení souboru

Sedmdesát sedm konsekutivních pacientů s HCM po ASA pro obstrukci v LVOT bylo současně vyšetřeno klinicky a echokardiograficky v období od ledna 2007 do listopadu 2008. Z této skupiny bylo vybráno 19 pacientů, kteří splňovali kritéria zařazení do studie. Podmínkou byla diagnostikovaná HCM po úspěšné ASA minimálně jeden rok od procedury. Vylučujícími kritérii byla špatná echokardiografická vyšetřitelnost znemožňující provedení plánovaných způsobů hodnocení, dále klidová obstrukce ve výtokovém traktu LK (definována jako maximální tlakový gradient větší než 15 mmHg), hypertrofie PK (definovaná jako tloušťka volné stěny v parasternální projekci na dlouhou osu ≥ 6 mm), echokardiografické známky možné plicní hypertenze (maximální gradient na trikuspidální chlopni větší než 30 mmHg), jiný srdeční rytmus než sinusový, stav po implantaci kardiostimulátoru, chlopenní vada (klasifikovaná jako středně těžká nebo těžká dle Doporučení České kardiologické společnosti)⁸¹, přítomnost ischemické choroby srdeční nebo známé závažné plicní či jaterní onemocnění. Vylučující kritéria jsou shrnuta v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3 Vylučující kritéria

Kritéria	Hypertrofie pravé komory (≥ 6 mm)
	Významná obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (maximální klidový gradient ≥ 15 mmHg)
	Omezená echokardiografická vyšetřitelnost
	Echokardiografické známky plicní hypertenze (maximální gradient na trikuspidální chlopni ≥ 30 mmHg)
	Nepřítomnost sinusového rytmus, nebo implantace kardiostimulátoru
	Ischemická choroba srdeční nebo chlopenní vada
	Jiné závažné plicní nebo jaterní onemocnění

Kontrolní skupinu tvořilo 22 pacientů, kteří byli vyšetřeni na naší ambulanci pro atypické bolesti na hrudi a byla u nich vyloučena ischemická choroba srdeční či jiné strukturální onemocnění srdce (chlopenní vada, kardiomyopatie) pomocí echokardiografie, zátěžového testu, nebo případně katetrizačního vyšetření. Kromě toho se jednalo o pacienty bez známého plicního nebo jaterního onemocnění, kteří byli se zkoumanou skupinou srovnatelní z hlediska věku, pohlaví a hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, diabetes, kouření a porucha metabolismu lipidů).

B. Technika měření

Klinické vyšetření zahrnovalo odběr anamnézy včetně dotazů na hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, fyzikální vyšetření včetně změření krevního tlaku a zhotovení klidového 12-svodového EKG. Echokardiografické vyšetření bylo prováděno následně ve standardních projekcích v poloze na levém boku s použitím přístroje Philips 7500 (Philips, Andover, Massachusetts, USA). Vlastní vyšetření bylo prováděno mnou a posléze analyzováno mnou a dalším zkušeným kardiologem. Rozměry LK byly hodnoceny v parasternální projekci na dlouhou osu srdeční pomocí echokardiografického zobrazení M-mode. V případě, že nebylo možné dosáhnout toho, aby rovina měření byla kolmá na osu LK, tak bylo měření prováděno v klasickém dvourozměrném zobrazení.⁸² Telediastolický rozměr PK a tloušťka volné stěny PK byla měřena také v parasternální projekci na dlouhou osu tak, aby osa volné stěny PK byla kolmá na osu měření (obrázek č. 10).⁸³ Alternativně byla měřena v subkostální projekci. Měření bylo prováděno na konci diastoly, která byla určena jako začátek QRS komplexu na EKG. Ke komplexnímu zhodnocení hypertrofie LK byla použita vypočtená hmotnost LK, která byla určena podle doporučení American Society of Echocardiography s limitací jejího použití u často přítomné asymetrické hypertrofie u HCM.⁸² Změřená hodnota pak byla vztažena k velikosti plochy tělesného povrchu. Objem levé síně a rozměr pravé síně byly měřeny v hrotové čtyřdutinové projekci. K výpočtu objemu levé síně byla použita zjednodušená Simpsonova metoda. K hodnocení systolického pohybu trikuspidálního prstence byl použit M-mode v čtyřdutinové hrotové projekci (obrázek č. 11). Telediastolický a telesystolický objem LK byly spočteny zjednodušenou Simpsonovou metodou v hrotové čtyřdutinové projekci. Ejekční frakce LK byla vypočtena jako podíl rozdílu mezi telediastolickým a telesystolickým objemem a telediastolického objemu LK.⁸²

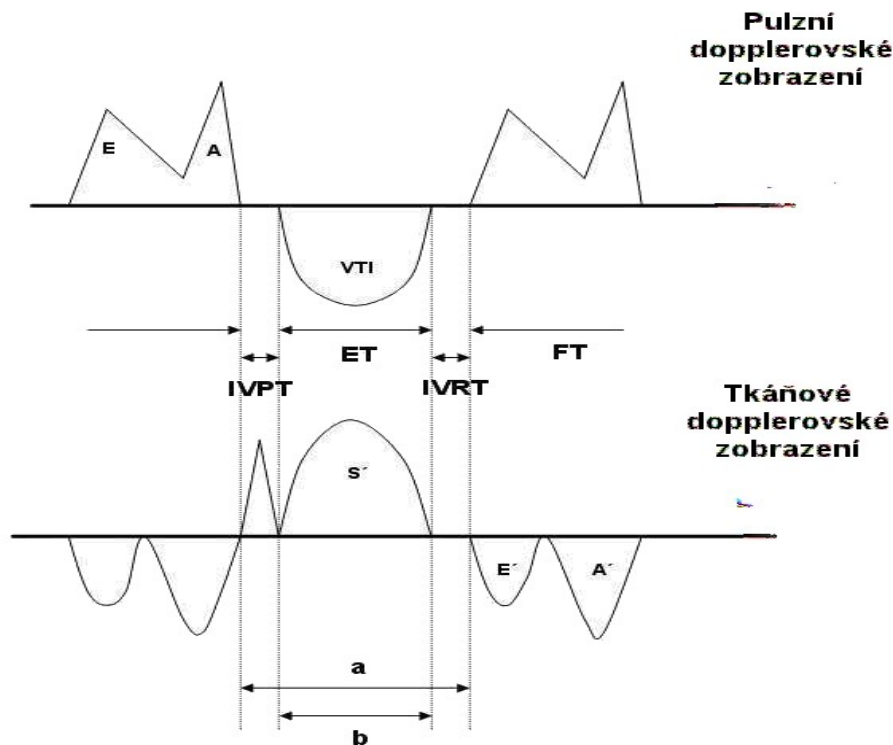
Parametry TDI byly měřeny umístěním vzorkovacího objemu do 1 cm nad septální okraj mitrálního prstence pro LK a do 1 cm nad laterální okraj trikuspidálního prstence pro PK pomocí pulzního Dopplerovského zobrazení,

nejčastěji 5 mm nad prstenec. Umístění souvisí s pohybem prstence a bylo zvoleno k pokrytí jeho systolického pohybu, aby nedošlo ke ztrátě signálu podle doporučení American Society of Echocardiography pro hodnocení diastolické funkce podle.⁸⁴ Při analýze jsem hodnotil tyto parametry TDI křivky: vrcholovou systolickou rychlost (S'), vrcholovou časně diastolickou rychlost (E'), vrcholovou pozdně diastolickou rychlost (A'). Křivka TDI a měřené rychlosti jsou na obrázku č. 12.

Kromě rychlostních parametrů jsem ze signálu TDI hodnotil také časové parametry měřené mezi jednotlivými částmi křivek. Tyto časové parametry zahrnovaly izovolumický preejekční čas (IVPT), izovolumický relaxační čas (IVRT) a index myokardiální výkonnosti nazývaný také podle svého objevitele „Tei index“. IVPT je definován jako interval mezi koncem diastolické části křivky a začátkem systolické křivky. Naproti tomu IVRT je definován jako interval mezi koncem systolické vlny a začátkem diastolické vlny. Tei index byl vypočten podle vzorce $(a + b)/b$, kde a je interval mezi koncem diastolické křivky a jejím dalším začátkem a b jako ejekční čas PK neboli interval mezi začátkem a koncem systolické křivky. Zobrazení průběhu křivek u Dopplerovského měření průtoku a TDI a jejich vztah k hodnocení a měření Tei indexu je na schématu č. 1. Konkrétní způsob měření je na obrázku č. 13.

Longitudinální strain a strain rate byly získávány ze smyček barevného tkáňově dopplerovského zobrazení myokardu. Ačkoliv bylo hlavním cílem vyšetřování PK, provedl jsem také hodnocení u LK, u kterého jsem si chtěl ověřit předchozí nálezy a také vlastní zvládnutí techniky měření. Hodnotil jsem bazální segmenty LK (septa, boční, přední a spodní stěny) a volnou stěnu PK. Bazální segmenty LK včetně interventrikulárního septa byly vybrány k hodnocení pro lepší reproducibilitu výsledků při hodnocení strain a strain rate u LK. Bohužel bazální část PK nebyla u všech pacientů dobře hodnotitelná, a tak jsem nakonec hodnotil pouze její hrotovou část volné stěny. Vyhodnocování křivek strain a strain rate bylo prováděno v druhé době pomocí dedikovaného softwaru (Q-Lab, Philips, Nizozemí) ze získaných smyček barevně kódovaného zobrazení (obrázek č. 14 u LK a obrázek č. 15 a 16 u PK).

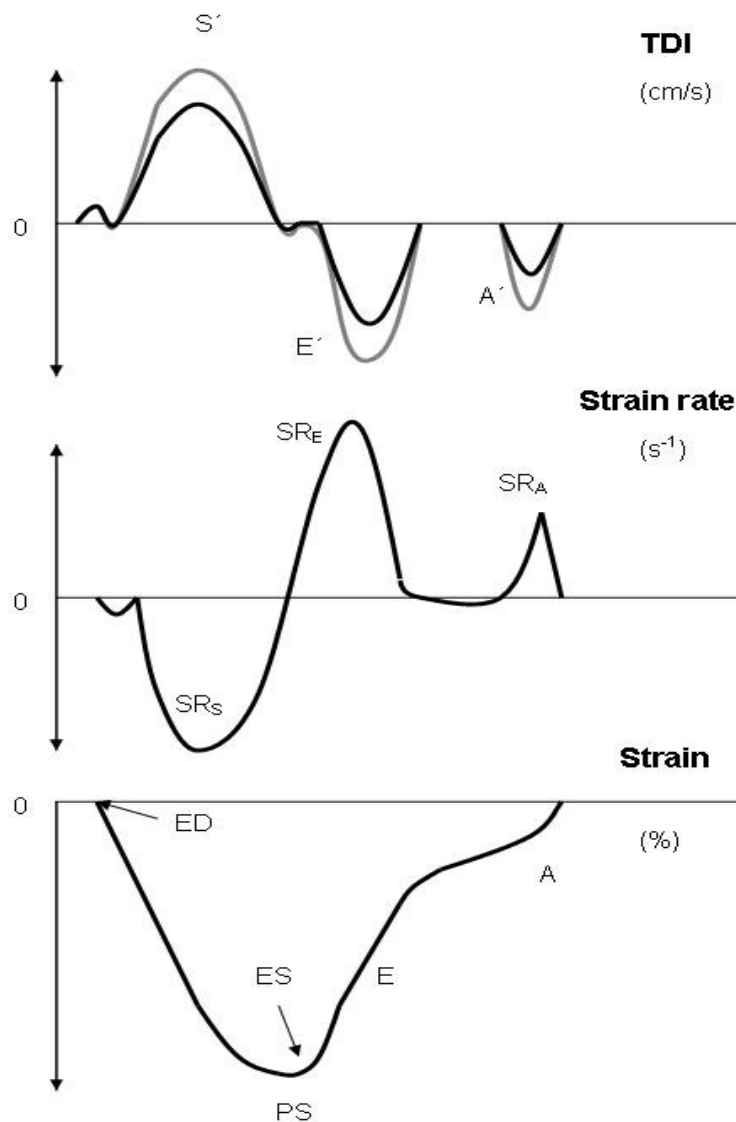
Schéma č. 1 Vztah mezi dopplerovskými průtokovými křivkami a tkáňově dopplerovským parametry prstence trikuspidální chlopně



(IVPT – izovolumický preejekční čas, ET – systolický ejekční čas pravé komory, IVRT – izovolumický relaxační čas, FT – fáze diastolického plnění, a – čas mezi zavřením a otevřením trikuspidální chlopně, b – ejekční čas pravé komory, E – časně diastolická vrcholová průtoková rychlost, A – pozdně diastolická vrcholová průtoková rychlost, VTI – časově rychlostní integrál průtoku výtokovým traktem, S' - vrcholová systolická rychlost, E' - časně vrcholová diastolická rychlost, A' - pozdně diastolická vrcholová rychlost)

Křivky byly získávány ze tří následujících srdečních cyklů získaných během přerušování dýchání po výdechu.⁶⁶ K hodnocení byla použita křivka získaná pomocí jejich softwarového zprůměrování při použití konce diastoly jako výchozího referenčního bodu, ke kterému se vztahují hodnoty strain a strain rate a který reprezentuje nulovou počáteční hodnotu.

Schéma č. 2 Vztah mezi tkáňově dopplerovskou křivkou, hodnotou strain rate a strain



(TDI – tkáňově dopplerovském zobrazení, S' - vrcholová systolická rychlost, E' - časně vrcholová diastolická rychlost, A' - pozdně diastolická vrcholová rychlost, SR_s - vrcholový systolický strain rate, SR_E – vrcholový časně diastolický strain rate, SR_A – vrcholový pozdně diastolický strain rate, ED – konec diastoly, ES – konec systoly, PS – vrcholový strain, E – část křivky strain odpovídající časně diastole, A – část křivky strain odpovídající pozdní diastole)

Z parametrů strain a strain rate jsem měřil hodnotu vrcholového strain, někdy také nazývanou maximální systolický strain (maximální negativní hodnota křivky – PS), kterou osobně považuji ze nejlepší parametr. Kromě tohoto parametru strain křivky jsem hodnocení doplnil o analýzu křivky strain rate a to těchto parametrů: velikost vrcholového systolického strain rate (první pozitivní vrchol – SRs) a velikost vrcholového časně diastolického strain rate (SRe). Časové parametry strain rate jsem pro jejich nižší výpovědní hodnotu u SR získaného z TDI nehodnotil.⁷⁸ Časový průběh křivek u TDI, strain rate a strain a jejich vzájemný vztah je zobrazen na schématu č. 2. V horní části obrázku je zobrazená křivka TDI ze dvou bodů umístěných v určité vzdálenosti v podélné ose stěny komory. Černá křivka je získána z bodu, který je umístěn blíže k hrotu (má nižší amplitudu u všech hodnot) a šedá z bodu umístěného směrem k chlopennímu prstenci (má naopak vyšší amplitudu ve všech hodnotách). Ve střední části schématu je křivka strain rate, jejíž hodnota reprezentuje rozdíl rychlostí obou předchozích bodů dělenou jejich vzdáleností (je tedy definován jako $v_1 - v_2 / d$, kde v_1 je rychlost pohybu prvního bodu a v_2 je rychlost pohybu druhého bodu v centimetrech za sekundu, d je potom vzdálenost mezi oběma body uvedená v centimetrech). Z charakteru křivky je patrné, křivka strain rate svým tvarem částečně odpovídá křivce TDI, ačkoliv je v jiných jednotkách a je zrcadlově otočena. V dolní části schématu je křivka strain, jenž je definován jako rozdíl mezi konečnou a původní vzdáleností obou bodů dělenou původní vzdáleností. Jeho hodnota je tedy vztažena k základní vzdálenosti obou bodů, za kterou arbitrárně považujeme konec diastoly, který reprezentuje nulovou počáteční hodnotu. Protože v podélném směru dochází během systoly ke zkrácení této vzdálenosti nabývá křivka longitudinálního strain negativních hodnot s jejím maximem v během systoly.

C. Statistická analýza

Při porovnání demografických a klinických charakteristik souborů byl ke srovnání použit nepárový T-test u hodnot pro věk, tělesnou plochu, srdeční frekvenci, systolický a diastolický tlak, zatímco pro prevalenci hypertenze, poruchy metabolismu lipidů, kouření, diabetes, léčbu betablokátory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu a blokátorů vápníkových kanálů bylo použito hodnocení pomocí χ^2 testu.

U měřených parametrů byla vypočtena průměrná hodnota a směrodatná odchylka. Měřené hodnoty byly statisticky porovnávány použitím nepárového T-testu k určení rozdílů mezi oběma skupinami. Předtím byla testována normální (Gaussovská) distribuce hodnot v obou souborech pomocí Kolmogorova – Smirnovova testu. Vzhledem k velikosti souboru byla jako statisticky významný rozdíl považována hodnota $p < 0,05$.

Reproducibilita měření hodnot strain a strain rate u PK byla ověřena hodnocením inter- a intraindividuální variability měření u náhodně vybraných 10 pacientů. Hodnota byla vypočtena jako podíl rozdílu měřených hodnot vztažených k jejich průměrné hodnotě.

4. Výsledky

Celkem bylo hodnoceno 19 pacientů s HCM a v kontrolní skupině bylo zařazeno 22 vyšetřovaných. Klinické a demografické charakteristiky obou skupin jsou uvedeny v tabulce č. 4. Oba sledované soubory se nelišily ve věku, pohlaví, hodnotě systolického i diastolického krevního tlaku a ve velikosti plochy tělesného povrchu. Také z kardiovaskulárních rizikových faktorů

Tabulka č. 4 Klinická a demografická charakteristika skupin

	HCM pacienti	Kontrolní skupina	P
Počet (n)	19	22	
Věk (roky)	55,2±10,4	55,6±7,7	n.s.
Pohlaví (muži, %)	42	50	n.s.
BSA (m ²)	1,9±0,2	2,0±0,2	n.s.
Systolický tlak (mmHg)	132,6±10,7	134,4±10,3	n.s.
Diastolický tlak (mmHg)	83,2±9,8	83,9±8,5	n.s.
Srdeční frekvence (min ⁻¹)	63,2±7,2	68,5±8,3	<0,05
Hypertenze (%)	58	68	n.s.
Diabetes mellitus (%)	11	9	n.s.
Porucha metabolismu lipidů (%)	37	41	n.s.
Kouření (%)	32	27	n.s.
Betablokátory (%)	89	45	<0,05
Ca-antagonisté (%)	11	18	n.s.
Inhibitory ACE (%)	26	41	n.s.

(BSA – tělesný povrch, Ca-antagonisté – blokátory kalciových kanálů, ACE – angiotenzin-konvertující enzym)

nebyl rozdíl ve výskytu hypertenze, poruchy metabolismu lipidů a kouření. Mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl v klidové srdeční frekvenci, která byla u pacientů s HCM významně nižší ($63,2 \pm 7,2/\text{min}$ vs $68,5 \pm 8,3/\text{min}$; $p < 0,05$). Společně s tímto nálezem byl pozorován významný rozdíl v prevalenci užívání betablokátorů, které byli častěji užívány pacienti s HCM. U ostatních sledovaných léků (blokátory kalciového kanálu a inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu) nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

Tabulka č. 5 Parametry levé komory a levé síně

	HCM skupina	Kontrolní skupina	P
Telediastolický rozměr LK (mm)	$43,4 \pm 3,8$	$46,9 \pm 3,8$	$<0,01$
Telesystolický rozměr LK (mm)	$25,5 \pm 3,0$	$29,0 \pm 3,5$	$<0,01$
Diastolický objem LK (ml)	$84,9 \pm 18,0$	$90,9 \pm 26,0$	$<0,01$
Maximální tloušťka stěny LK (mm)	$18,7 \pm 2,7$	$10,4 \pm 1,0$	$<0,01$
EF LK (%)	$71,6 \pm 4,9$	$66,5 \pm 5,1$	$<0,01$
LVMI (g/m ²)	$136,0 \pm 14,7$	$86,8 \pm 15,8$	$<0,01$
Objem LS (ml)	$71,4 \pm 16,0$	$48,9 \pm 11,2$	$<0,01$
E' (cm/s)	$5,4 \pm 1,7$	$8,4 \pm 2,3$	$<0,01$
A' (cm/s)	$7,6 \pm 1,7$	$9,6 \pm 2,0$	$<0,01$
LVOT gradient (mmHg)	$8,5 \pm 3,3$	$5,2 \pm 1,2$	$<0,01$

(LK – levá komora, EF LK – ejekční frakce levé komory, LVMI – indexovaná hmotnost levé komory vztažená k velikosti plochy tělesného povrchu, LS – levá síň, LVOT – výtokový trakt levé komory)

Sledované parametry LK potvrdily předchozí publikované nálezy u HCM. Telediastolický a také telesystolický rozměr LK byl u HCM významně menší, podobně jako její telediastolický objem, a to na rozdíl od objemu levé síně, který byl naopak u pacientů s HCM významně větší. Významný rozdíl byl nepřekvapivě pozorován v maximální tloušťce srdeční stěny, která byla u pacientů s HCM větší podobně jako indexovaná hmotnost LK. Ejekční frakce LK byla také významně zvýšena ve srovnání s kontrolní skupinou. Přestože přetrvávající významná obstrukce v LVOT (maximální tlakový gradient ≥ 15 mmHg) byla vylučujícím kritériem pro zařazení do studie, byl pozorován statisticky významný rozdíl ve velikosti gradientu v LVOT. Ve shodě s předchozími znalostmi byl nalezen významný rozdíl pro parametry

Tabulka č. 6 Hodnoty strain a strain rate u levé komory

	HCM skupina	Kontrolní skupina	P
PS boční stěny (%)	11,3 \pm 2,6	16,2 \pm 2,6	<0,01
SRs boční stěny (s-1)	0,8 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	<0,01
SRe boční stěny (s-1)	0,7 \pm 0,2	1,1 \pm 0,4	<0,01
PS spodní stěny (%)	8,7 \pm 2,2	12,6 \pm 2,8	<0,01
SRs spodní stěny (s-1)	0,7 \pm 0,3	0,9 \pm 0,2	<0,05
SRe spodní stěny (s-1)	0,8 \pm 0,3	1,0 \pm 0,3	<0,05
PS přední stěny (%)	11,9 \pm 3,9	16,8 \pm 3,6	<0,01
SRs přední stěny (s-1)	0,8 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	<0,01
SRe přední stěny (s-1)	0,6 \pm 0,2	1,3 \pm 0,5	<0,01
PS septa (%)	6,9 \pm 4,5	11,9 \pm 3,7	<0,01
SRs septa (s-1)	0,6 \pm 0,4	1,0 \pm 0,3	<0,01
SRe septa (s-1)	0,7 \pm 0,2	1,1 \pm 0,4	<0,01

(PS – vrcholový strain, SRs – vrcholový systolický strain rate, SRe – vrcholový časně diastolický strain rate)

diastolické funkce LK hodnocené pomocí velikosti vlny E' a A', kdy u pacientů s HCM byla přítomna výraznější porucha relaxace LK. Mé výsledky také potvrdily regionální poruchu funkce LK hodnocenou na základě analýzy strain a strain rate, když byl pozorován statisticky významný rozdíl pro hodnotu vrcholového strain, vrcholového systolického strain rate a vrcholového časně diastolického strain rate u měřených segmentů LK. V soulase s dosud publikovanými výsledky byly hodnoty změřené u HCM nižší než u kontrolního skupiny. Nejnižší hodnota strain byla nalezena v bazální části septa. Výsledky pro LK jsou shrnuty v tabulkách č. 5 a 6.

Ze sledovaných parametrů PK nebyl zjištěn mezi oběma skupinami žádný statisticky významný rozdíl pro hodnotu telediastolického rozměru PK a systolického pohybu trikuspidálního prstence. Také velikost pravé síně se významně nelišila. Z parametrů TDI byl nalezen statisticky významný rozdíl pouze pro velikost vlny E', a to na rozdíl od velikosti vln S' a A'. U pacientů s HCM bylo zaznamenáno statisticky významné prodloužení obou izovolumických fází srdečního cyklu a také u Tei indexu. Přes naznačený trend v hodnotě vrcholového strain nebyl pozorovaný rozdíl mezi skupinami statisticky významný, především pro velký rozptyl měřených hodnot (graf. č. 1). Podobně nebyl nalezen rozdíl pro žádnou z měřených hodnot strain rate. Hodnoty parametrů PK a pravé síně jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Hodnoty intra- a interindividuální variability jsou uvedeny v tabulce č. 8. Z uvedených hodnot vyplývá, že jak intra- tak interindividuální variabilita byla lepší pro hodnotu vrcholového strain a horší pro hodnoty měřené u strain rate.

Tabulka č. 7 Parametry pravé komory a pravé síně

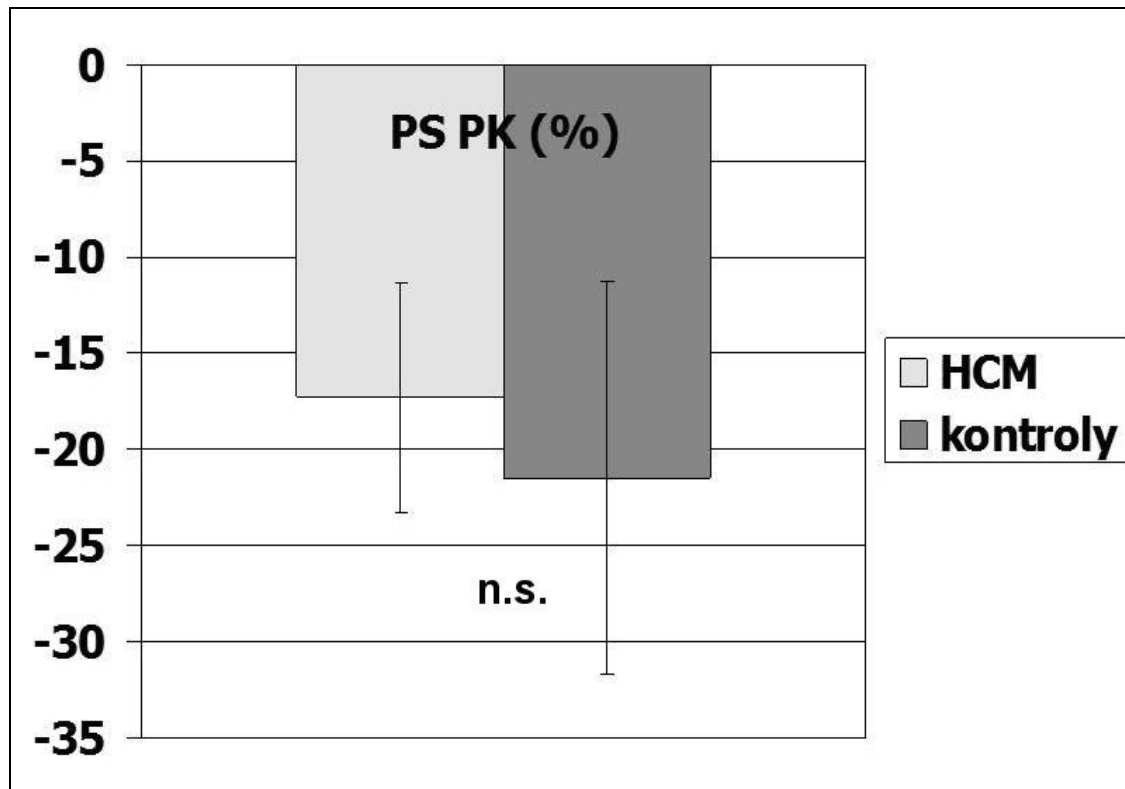
	HCM skupina	Kontrolní skupina	P
Rozměr pravé komory (mm)	24,9±2,8	23,5±1,9	n.s.
Rozměr pravé síně (mm)	50,2±4,7	49,5±4,2	n.s.
TAPSE (cm)	1,9±0,3	1,9±0,3	n.s.
ACT (ms)	136,8±16,6	121,1±32,5	n.s.
S' (cm/s)	15,4±4,7	15,8±2,8	n.s.
E' (cm/s)	11,2±1,8	12,9±2,6	<0,05
A' (cm/s)	16,8±4,1	17,6±4,0	n.s.
IVPT (ms)	79,2±17,3	58,5±8,1	<0,01
IVRT (ms)	104,7±26,2	77,3±24,5	<0,01
Tei index	0,61±0,14	0,49±0,09	<0,01
PS (%)	17,7±5,6	21,6±9,1	n.s.
SRs (s-1)	1,2±0,3	1,2±0,3	n.s.
SRe (s-1)	1,2±0,4	1,3±0,5	n.s.

(TAPSE – systolický pohyb trikuspidálního prstence, ACT – akcelerační čas při průtoku plicnicí, IVPT – izovolumický preejekční čas, IVRT – izovolumický relaxační čas, PS – vrcholový strain, SRs – vrcholový systolický strain rate, SRe – vrcholový časně diastolický strain rate)

Tabulka č. 8 Variabilita měření strain a strain rate

	Vrcholový strain	Strain rate
Intraindividuální variabilita (%)	8,8	16,6
Interindividuální variabilita (%)	12,6	18

Graf č. 1 Hodnota vrcholového strain u pravé komory



(PS PK – vrcholový strain pravé komory, HCM – soubor pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií)

5. Diskuze

A. Shrnutí a interpretace výsledků

Mé výsledky prokázaly, že u HCM po úspěšné ASA je přítomno postižení systolické i diastolické funkce PK i v případě, že při echokardiografickém vyšetření je PK bez hypertrofie. Pro postižení diastolické funkce PK svědčí snížení časné diastolické vrcholové rychlosti (amplituda vlny E') u TDI trikuspidálního prstence a také prodloužení intervalu IVRT odpovídajícího izovolumické relaxační fázi. Prodloužení intervalu IVPT naopak svědčí pro postižení systolické části srdečního cyklu PK a to její izovolumické fáze. Tei index v sobě zahrnuje obě tyto složky, a tak potvrzuje předchozí nálezy nezávisle na srdeční frekvenci.

Významný rozdíl ve výše zmíněných parametrech funkce PK mezi pacienty s HCM po úspěšné ASA a kontrolní skupinou potvrzuje hypotézu, že u HCM je přítomné subklinické postižení PK i tehdy, když ještě není patrná vyvinutá hypertrofie. Proti původním předpokladům nebylo toto postižení prokázáno pomocí strain a strain rate. Přestože výsledky pro vrcholový strain naznačovaly trend potvrzující postižení systolické funkce u PK, nebyly tyto výsledky statisticky významné.

Postižení systolické i diastolické funkce u PK u HCM prokázané na základě parametrů TDI bylo již v literatuře popsáno. Švédští autoři při srovnání 50 pacientů s HCM s 250 zdravými dobrovolníky prokázali statisticky významný rozdíl pro námi sledované časové intervaly (IVPT, IVRT a Tei index). Zajímavé je, že významné prodloužení IVPT bylo prokázáno pouze pomocí klasického měření (průtokové křivky přes trikuspidální a pulmonální ústí) a nikoliv pro hodnoty získané z analýzy TDI. Zásadním rozdílem proti mé práci bylo, že ve vyšetřovaném souboru byli zahrnuti i pacienti s hypertrofií PK, neboť průměrná tloušťka volné stěny PK byla 5,6 mm.⁸⁵ Je totiž logické, že v případě již vyvinuté hypertrofie stěny PK bude nepochybně podobně jako u LK postižena systolická i diastolická funkce.

Z mnou presentovaných výsledků tak nově vyplývá, že především diastolická funkce PK je u HCM postižena již v poměrně časných stadiích a že navíc také nemusí být spojena s jednoznačnou hypertrofií volné stěny PK při echokardiografii. To znamená, že změny funkce PK mohou předcházet vlastnímu vzniku měřitelné hypertrofie. Obdobné výsledky jsou také známy pro LK, kde američtí autoři prokázali u 13 pacientů s pozitivním genotypem HCM bez echokardiograficky detekovatelné hypertrofie LK ve srovnání s kontrolním souborem 30 zdravých dobrovolníků poruchu systolické a diastolické funkce LK pomocí parametrů TDI.¹⁶

Pro klinickou praxi je důležité, že sice typický obraz HCM je určován dominantním postižením LK, ale vždy je v menší či větší míře přítomné i postižení PK. Jeho odrazem je porucha především diastolické funkce, která může sehrát svoji roli při adaptaci na náhlou změnu předtížení u PK. Tento fakt by mohl být klinicky důležitý, neboť PK je ve srovnání s LK při své funkci mnohem více závislá na jeho změnách než LK.

B. Limitace měření

Zatímco změny LK u HCM jsou poměrně dobře prozkoumané, stojí PK poněkud v pozadí zájmu kardiologů. Důvodem je, jak již bylo zmíněno v předchozích kapitolách, že postižení LK je typickým projevem HCM a je většinou více vyjádřené a lépe hodnotitelné. Zároveň je známý vztah některých echokardiografických parametrů LK narozdíl od PK k prognóze onemocnění, riziku náhlé srdeční smrti, nebo ke vzniku symptomů, a proto po nich systematicky pátráme. Navíc je funkce PK ve srovnání s LK výrazně více ovlivněna zevními vlivy, jako například změnou předtížení nebo dotížení, nebo vlastní funkcí LK.⁸⁶

Problémem při vyšetřování PK je její triangulární tvar, který znemožňuje jednoduché echokardiografické stanovení například objemu nebo ejekční frakce. Také stanovení relativně jednoduchého parametru, jako je hypertrofie volné stěny PK, má určitá úskalí. Běžně měříme tento parametr v parasternální projekci v krátké nebo podélné ose, alternativně v subkostální projekci.⁸² Při tomto měření je zvláště v nepřítomnosti hypertrofie často problém určit zevní hranici myokardu. Výraznější trabekulizace PK ve srovnání s LK zase ztěžuje u řady pacientů určit správně hranici endokardu. Proto je vzhledem k možnosti trojrozměrné rekonstrukce a úpravě zobrazených dvourozměrných řezů při komplexním tvaru PK k průkazu její hypertrofie magnetická rezonance vhodnější metoda než klasická dvourozměrná echokardiografie. Podobně je tomu také u stanovení objemů a ejekční frakce PK.⁸⁷ Nevýhodou echokardiografického hodnocení hypertrofie PK ve standardní projekci na dlouhou osu ve srovnání s magnetickou rezonancí je nižší senzitivita spojená s možností podhodnocení především v případě hraniční hypertrofie stěny. Rutinní používání magnetické rezonance je však omezeno její finanční náročností a dostupností. Určitou alternativou je trojrozměrná echokardiografie, která má poměrně slušnou korelaci při hodnocení ejekční frakce PK s magnetickou rezonancí nebo izotopovou ventrikulografií. Nicméně i tato metoda má své významné limity, především časovou náročnost a používání jícnové sondy.⁷⁹ Proto

zůstává transtorakální echokardiografie stále základní vyšetřovací metodou pro PK u HCM.

Ze známých výše zmíněných limitací dvourozměrné transtorakální echokardiografie jsem proto nepředpokládal, že v této práci prokážu významný rozdíl v konvenčních parametrech, jako je telediastolický rozměr PK a velikost pravé síně. Také vyšetření funkce PK pomocí měření systolického pohybu trikuspidálního prstence se v této práci ukázalo jako nedostatečně senzitivní k detekci časně fáze postižení PK u HCM. Význam tohoto parametru je v literatuře dobře doložen, nicméně jeho praktická aplikace je vhodná pro detekci významnějšího postižení systolické funkce PK spojené s poklesem její ejekční frakce.⁷¹ U HCM však v typických případech u PK podobně jako u LK nedochází k poklesu ejekční frakce. Proto také nebyl nalezen významný rozdíl pro tento parametr v presentované práci.

Vzhledem k nedostatečnosti klasického dvourozměrného echokardiografického zobrazení k hodnocení morfologie a funkce PK byla do klinické praxe zavedena celá řada dalších parametrů založených na základě TDI, strain a strain rate, které umožňují hodnocení funkce PK. Měření na základě TDI laterální části trikuspidálního prstence umožňuje pomocí velikosti vln S', E' a A' poměrně jednoduché hodnocení systolické a diastolické části srdečního cyklu. Velikost vlny S' má dobrou senzitivitu a specificitu k detekci snížení systolické funkce PK.⁷³ Velikost vln E' a A' má naproti tomu vztah k diastolické funkci PK podobně jako u LK.⁷⁴ Nevýhodou těchto parametrů je, že jejich hodnota je závislá na úhlu, který svírá osa měřené stěny srdeční komory s rovinou měření. Tento úhel by měl být menší než 20 stupňů.⁸³ Pokud je tento úhel větší, tak existuje významné nebezpečí, že měřené hodnoty budou nižší než skutečné a může tak dojít k jejich podhodnocení. V některých případech může být nevýhodou také to, že TDI mitrálního nebo trikuspidálního prstence zahrnuje ve svém hodnocení celou stěnu LK nebo PK. To znemožňuje hodnocení kinetiky v různých segmentech, protože výsledná hodnota je obrazem funkce celé stěny. Tento fakt je omezením především u ischemické choroby srdeční, naopak v případě difúzního postižení u HCM je spíše výhodou.

Časové intervaly odpovídající izovolumické fázi systoly a diastoly (IVPT a IVRT), pomocí kterých jsem v této práci hodnotil funkci PK, mohou být ovlivněny řadou hemodynamických a elektromechanických podmínek. V případě presentované práce se jednalo především o srdeční frekvenci, které byla u pacientů s HCM významně nižší v důsledku častější léčby bradykardizujícími léky než u kontrolního souboru (srdeční frekvence za minutu $63,2 \pm 7,2$ vs $68,5 \pm 8,3$; $p < 0,05$). Snížení nebo zvýšení srdeční frekvence totiž vede částečně ke změně délky všech fází srdečního cyklu, a tak může falešně prodlužovat, nebo naopak zkracovat dobu izovolumických fází srdečního cyklu. Proto Tei a jeho kolegové navrhli „index myokardiální výkonnosti“ - Tei index, od kterého si slibovali, že by měl tuto závislost odstranit.⁸⁸ Jeho princip je založen na vztažení součtu délky časových intervalů obou izovolumických fází srdečního cyklu LK nebo PK k jejich ejekční fázi (viz. schéma č. 1). Jelikož jsou všechny tyto hodnoty srdeční frekvencí ovlivněny podobně, dochází v důsledku aplikace tohoto vzorce k potlačení zmíněné závislosti na srdeční frekvenci. Reprodukovatelnost jeho hodnoty byla prokázána v širokém rozsahu srdeční frekvence.⁸⁹ Význam Tei indexu v hodnocení funkce srdečních komor byl postupně prokázán u řady různých onemocnění myokardu a byl postupně rozpoznán jeho vztah ke klinickému stavu nemocných a jejich prognóze.⁹⁰ Na našem pracovišti vznikla práce, která prokázala u 27 konsektivních pacientů s HCM, že po úspěšné ASA dochází společně s redukcí obstrukce v LVOT a zlepšení klinické symptomatologie také k úpravě hodnoty Tei indexu u LK.⁹¹

Přestože byl Tei index původně navržen k hodnocení funkce u LK, existují doklady o možnosti jeho použití i pro hodnocení funkce PK.⁹² Běžně se Tei index hodnotí z průtokových křivek na síňokomorové chlopni (mitrální pro LK a trikuspidální pro PK) a ve výtokovém traktu příslušné komory. V tomto případě jsem použil pro výpočet Tei indexu jiný způsob, který je založený na základě měření u křivky TDI trikuspidálního prstence (obrázek č. 13, schéma č. 1). Tento způsob měření byl již dříve ověřen jako srovnatelný s klasickým způsobem získávání dat u souboru 40 zdravých dětí v práci japonských autorů.⁹³ Za zásadní považujeme, že v mé práci bylo pozorováno

nejen prodloužení časových intervalů IVPT a IVRT, ale tyto výsledky jsem potvrdil také pro Tei index. Význam Tei indexu v mém souboru je důležitý především proto, že obě skupiny se významně lišily v klidové srdeční frekvenci. Hodnota Tei indexu byla v této práci při srovnání s literárními údaji u kontrolního souboru ve fyziologickém rozmezí (do 0,55), zatímco u pacientů s HCM nabývala patologických hodnot.⁸³

Neúspěch strain a strain rate odvozeného z TDI v moji práci při určení abnormalit systolické a diastolické funkce u HCM může být vysvětlen několika různými důvody. Zásadní úlohu hrají především technické limitace této metody jako jsou apiko-bazální gradient, úhlová závislost a artefakty při špatné vyšetřitelnosti.⁹⁴ Apiko-bazální gradient byl pozorován pro strain v předchozích studiích a znamená, že bazálněji uložené segmenty mají vyšší hodnotu například vrcholového strain než apikálněji uložené segmenty.²⁰ Zatímco u LK je tato závislost téměř lineární, u PK vzhledem k postupné kontrakci různých částí není nárůst hodnoty vrcholového strain rovnoměrně konstantní.⁷⁶ Původně jsem u svých pacientů měřil hodnoty strain a strain rate u celé volné stěny PK. Pro účely hodnocení jsem ji rozdělil na hrotovou a bazální polovinu. Bohužel kvalita křivky pro bazální část volné stěny byla u části pacientů tak nízká, že získaná křivka neumožňovala provést technicky správné hodnocení. Proto byla nakonec do analýzy zahrnuta pouze hrotová část volné stěny PK. Částečně se na tomto faktu mohlo podílet, že jsem vyloučil pacienty s hypertrofií PK, u kterých by se toto měření lépe provádělo pro lepší zobrazení jejich hypertrofické volné stěny PK. Někteří autoři rozdělují volnou stěnu PK na tři segmenty (bazální, střední a hrotový) přičemž hrotový segment má nejnižší výpovědní hodnotu a naopak střední a bazální jsou srovnatelné.⁸³ Hrotová část hodnocená v této práci odpovídá více střednímu než hrotovému segmentu v tomto rozdělení (obr. č. 15).

Známostí limitací mnou zvoleného způsobu měření parametrů strain a strain rate je úhlová chyba způsobená odchýlením mezi osou volné stěny PK a směrem ultrazvukového signálu, pod kterým bylo prováděno měření v hrotové čtyřdutinové projekci. To je způsobené úhlovou závislostí TDI na jehož základě jsem strain a strain rate hodnotil. Ačkoliv jsem se při svém

měření snažil dodržet doporučení, které je ještě přísnější než u klasického hodnocení TDI a podle kterého má být úhel měření maximálně 10 až 15 stupňů,⁹⁵ mohly i tyto menší úhly sehrát roli v rozptylu měřených hodnot, zvláště pokud se lišily mezi soubory. Při vyšetřování pomocí TDI trikuspidálního prstence hraje úhlová chyba také významnou úlohu (viz. výše), jeho lepší zobrazitelnost však často umožňuje zvolení vhodnější projekce k minimalizaci svíraného úhlu. V souladu s mým pozorováním jsou také výsledky podobné studie u 35 pacientů s hypertenzí srovnávaných s kontrolní 30 – členou skupinou, která hodnotila různé parametry PK a která prokázala statisticky významný rozdíl pro jak pro hodnotu vrcholového strain získaném na podkladě TDI, tak pro vlastní parametry TDI. Nicméně rozdíl hodnot pro TDI trikuspidálního prstence mezi vyšetřovaným a kontrolním souborem byl na odlišné hladině statické významnosti (18 ± 4 cm/s vs 13 ± 2 cm/s, $p < 0,01$) než u hodnot pro vrcholový strain ($30,03 \pm 6,78$ % vs $25,67 \pm 5,64$ %, $p < 0,05$).⁹⁶ Hodnota vrcholového SRs u PK se v této studii také statisticky významně nelišila mezi soubory podobně jako v této práci.

Hodnocení strain a strain rate je také velmi závislé na správném způsobu zvládnutí akvizice dat a jejich hodnocení. Abychom eliminoval tuto možnost, provedl jsem ověřovací měření vrcholového strain a parametrů strain rate u LK. Změřené výsledky potvrdily předchozí literární údaje, a tak dobré zvládnutí metodiky vyšetření a hodnocení strain a strain rate.⁵⁰

Zároveň jsem pro ověření výpovědní hodnoty provedl hodnocení intra- a interindividuální variability měřených hodnot, které sice jeví určitý rozptyl hodnot. Nicméně se příliš neliší pro hodnotu vrcholového strain od předchozích publikovaných souborů.²⁰

Významným faktorem, který se podílel na neúspěchu strain a strain rate, bylo také, že jsem používal k výpočtu jejich hodnot starší metodu založenou na základě dat získaných pomocí TDI. Ačkoliv je tato metoda etablována ve svém používání v kardiologii, v současné době je preferován způsob získání strain analýzou založenou na základě dvourozměrného obrazu tzv. „speckle tracking“, přestože jsou jejich výsledky podle některých autorů

srovnatelné.⁷⁸ Starší způsob získávání dat pro analýzu strain založený na TDI je na jedné straně méně závislý na kvalitě zobrazení, na druhé straně je významně ovlivněn již dříve zmíněnou úhlovou závislostí.⁹⁷ V čerstvě publikované práci srovnávající skupinu pacientů s HCM s vrcholovými sportovci byl nalezen statisticky významný rozdíl pro hodnotu globálního strain PK mezi oběma skupinami. Měření hodnoty vrcholového strain bylo v této práci založeno na základě techniky „speckle tracking“.⁹⁸

Zjištěná porucha systolické a diastolické funkce PK u HCM tak byla v mé práci prokázána pomocí parametrů měřených z TDI trikuspidálního prstence a nikoliv na základě strain a strain rate na podkladě TDI. Tento fakt mohl být způsoben kromě malého souboru pacientů (viz. další kapitola) faktory souvisejícími s náročností získávání dat pro jeho hodnocení.

C. Limitace souboru

Jedním z dalších možných důvodů, proč jsem v této práci neprokázal postižení funkce PK pomocí strain a strain rate mohl být poměrně malý soubor pacientů. To bylo způsobené tím, že HCM je relativně méně časté onemocnění. Navíc požadavky na dobrou vyšetřitelnost nemocných, nepřítomnost hypertrofie PK a další vylučující kritéria, nastavená pro lepší homogenizaci souboru, vedly k jeho dalšímu zmenšení. Ačkoliv naše centrum patří mezi největší centra v České republice z hlediska počtu sledovaných pacientů, nepřesahuje jejich počet sto padesát. Protože jsem nechtěl, aby vyšetřovaná skupina byla nehomogenní musel jsem výběr dále zúžit. Mezi pacienty sledovanými v našem centru převažují pacienti po ASA, nad pacienty bez obstrukce nebo po kardiochirurgické myektomii. To vedlo k tomu, že jsem se po zvážení rozhodl vybrat skupinu pacientů po provedené ASA. Abych minimalizoval ovlivnění funkce PK přes LK zúžil jsem výběr na pacienty bez významné reziduální obstrukce v LVOT. Vzhledem k dynamickým změnám, ke kterým dochází po úspěšné ASA, jsem chtěl, aby pacienti byli minimálně jeden rok od procedury.⁹⁰ Po uplatnění vylučujících kritérií bylo nakonec hodnoceno jen 19 pacientů. Na druhé straně řada studií publikovaných v posledním desetiletí ohledně HCM pracovala s podobně velkými soubory.^{16 20 50}

Ačkoliv měřená průměrná hodnota krevního tlaku byla v této studii v rozmezí vysokého normálního tlaku⁹⁹ nezanedbatelná část pacientů s HCM, ale také v kontrolním souboru, byli léčeni hypertonici. Na základě již dříve zmíněné studie je prokázáno, že u hypertenze je přítomná porucha funkce PK. Tyto změny lze prokázat pomocí TDI a strain.⁹⁶ Proto by mohla nerovnoměrná přítomnost hypertoniců v obou souborech ovlivnit výsledné hodnoty a vést k falešně negativním či pozitivním závěrům. Protože vzhledem k průměrnému věku mého souboru nebylo možné zastoupení jedinců s léčenou hypertenzí vyloučit, je důležité, že se prevalence hypertenze mezi soubory statisticky významně nelišila.

Důležitou otázkou, na kterou bylo třeba odpovědět, je zda data získaná v mé práci lze zobecnit na všechny pacienty s HCM. Moje skupina pacientů s HCM po ASA totiž reprezentuje jen určitou část pacientů s HCM. Tato skupina je nejen specificky léčena, ale především je u nich provedena nefarmakologická intervence spočívající ve vyvolání malého řízeného infarktu myokardu s následným vznikem fibrotického ložiska. Je třeba říci, že jsem si tuto skupinu určil vědomě. Praktickým důvodem bylo, jak již bylo zmíněno dříve, že se jednalo o nejpočetnější podskupinu u sledovaných pacientů s HCM v našem centru. Především ale jsem si tento soubor pacientů vybral pro jeho homogenitu, neboť tito pacienti optimálně splňují morfologickou diagnózu HCM, u které je obstrukce v LVOT jedním z charakteristických nálezů. Tento fakt by měl zaručovat i při absenci geneticky potvrzených mutací genů sarkomerických proteinů, že se jedná o pacienty s HCM. Úspěšně provedená ASA potom vede k eliminaci obstrukce, a tak ke snížení zátěže LK se současným zlepšením diastolické funkce LK. Díky tomu se tak snižuje možnost sekundárního ovlivnění funkce PK.¹⁰⁰

Na druhé straně panuje obava, zda provedení ASA nepovede k ovlivnění měřených hodnot. Vlivem provedení ASA na funkci LK hodnocené mimo jiné i pomocí vrcholového strain se zabývala studie holandských autorů.¹⁰¹ U 22 pacientů bylo provedeno vyšetření globálního strain LK a současně strain bazální a střední části septa. Pacienti byli vyšetřeni před ASA, 24 hodin a 6 měsíců po výkonu. Globální strain LK se časně po výkonu nezměnil a při následném sledování se významně zvýšil směrem k fyziologickým hodnotám. Naopak u strain v oblasti septa došlo časně po ASA k významnému poklesu. Při kontrole 6 měsíců sice došlo k jeho vzestupu, ale pouze na hodnoty významně se nelišící od bazálních.

Pro interpretaci mých nálezů je zásadní otázkou, zda provedení ASA neovlivňuje funkci PK. Primární funkce volné stěny PK, která byla předmětem hodnocení v mé práci, by přitom podle mého názoru sama neměla být ovlivněna provedením ASA. Podle současných znalostí založených na základě moderních zobrazovacích metod jako je například magnetická rezonance je totiž ložisko fibrotické jizvy uloženo pouze v interventrikulárním

septu a nezasahuje do volné stěny PK.¹⁰² Samotné aplikaci alkoholu do septální větve předchází navíc v průběhu katetrizační ASA provedení kontrastní echokardiografie, která umožňuje přesné odhadnutí místa budoucí fibrotické jizvy. Ta pak zůstává lokalizována do mezikomorového septa.⁵¹

Navíc v již dříve zmíněné práci sledující strain po provedené ASA byl také hodnocen globální strain volné stěny PK. Její hodnocené segmenty nevykazovaly statisticky významnou odchylku od základního měření ani časně po ASA a ani po 6 měsících.¹⁰² Provedení ASA by proto nemělo ovlivnit hodnoty měřené pro PK také v tomto souboru. Hodnoty měřené u těchto pacientů by proto měly být srovnatelné s hodnotami, které bych měřil u pacientů bez provedené ASA.

Proto se ve světle předchozích údajů domnívám, že mé závěry lze přijmout nejen pro pacienty po ASA, ale také pro ostatní pacienty s HCM bez současně přítomné hypertrofie PK.

6. Závěr

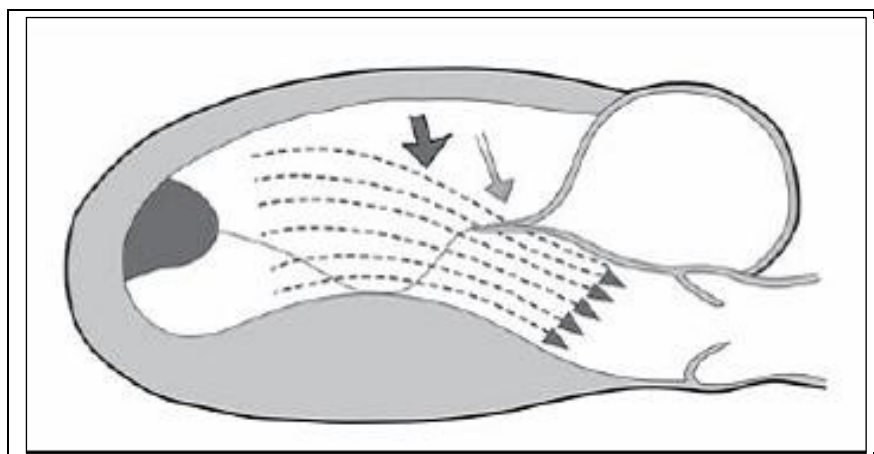
V mé práci jsem prokázal postižení funkce pravé komory u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií po úspěšné septální ablaci ve srovnání s kontrolním souborem. Je důležité, že pacienti v tomto souboru ještě neměli vyvinutou hypertrofii volné stěny pravé komory a že tedy tyto funkční změny mohou předcházet jejímu vzniku.

Tyto nálezy podporují předpoklad difúzního postižení myokardu u hypertrofické kardiomyopatie související s primárním postižením myocytů nejčastěji na podkladě mutace genů sarkomerických proteinů. Postižení myocytů nalézá pak svůj obraz v poruše funkce nejen levé, ale i pravé komory srdeční. Porucha funkce myokardu poté vede ke změně některých echokardiografických parametrů systolické i diastolické funkce. Důležité je, že ačkoliv dominantně je u hypertrofické kardiomyopatie postižena levé komora, vždy je více či méně přítomno i postižení pravé komory. Toto postižení je prokazatelné i tehdy, když ještě u pravé komory neprokazujeme hypertrofii.

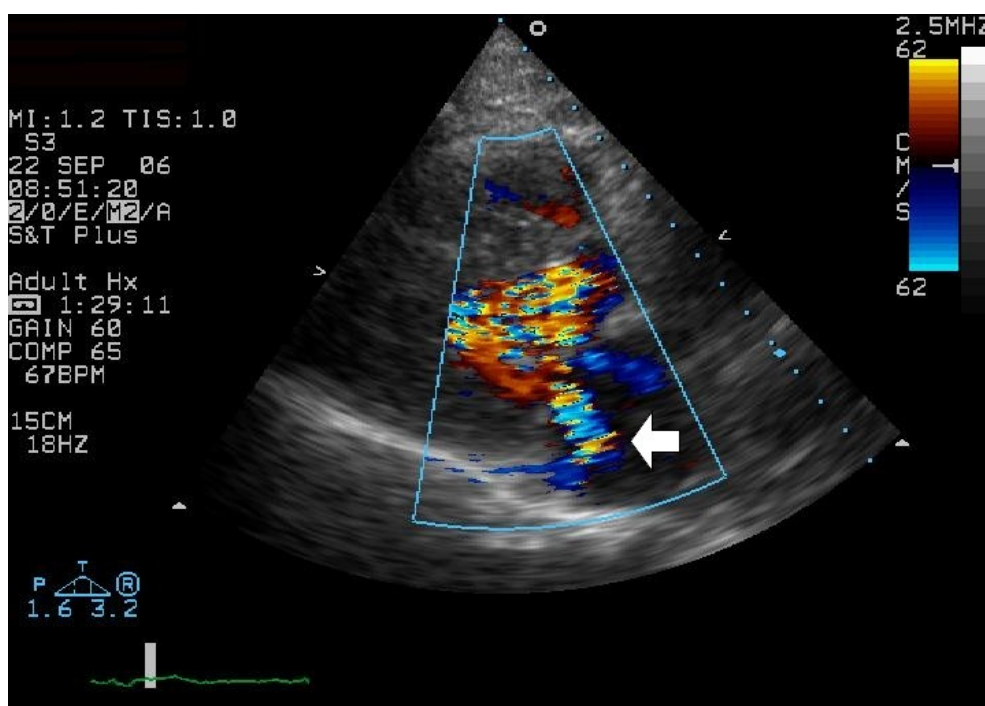
V této práci byly navíc parametry založené na tkáňově dopplerovském zobrazení trikuspidálního prstence a index myokardiální výkonnosti senzitivnější k detekci tohoto postižení ve srovnání s parametry založenými na základě strain a strain rate, které byly hodnoceny na základě dat získaných z tkáňově dopplerovského zobrazení.

Obrazová příloha:

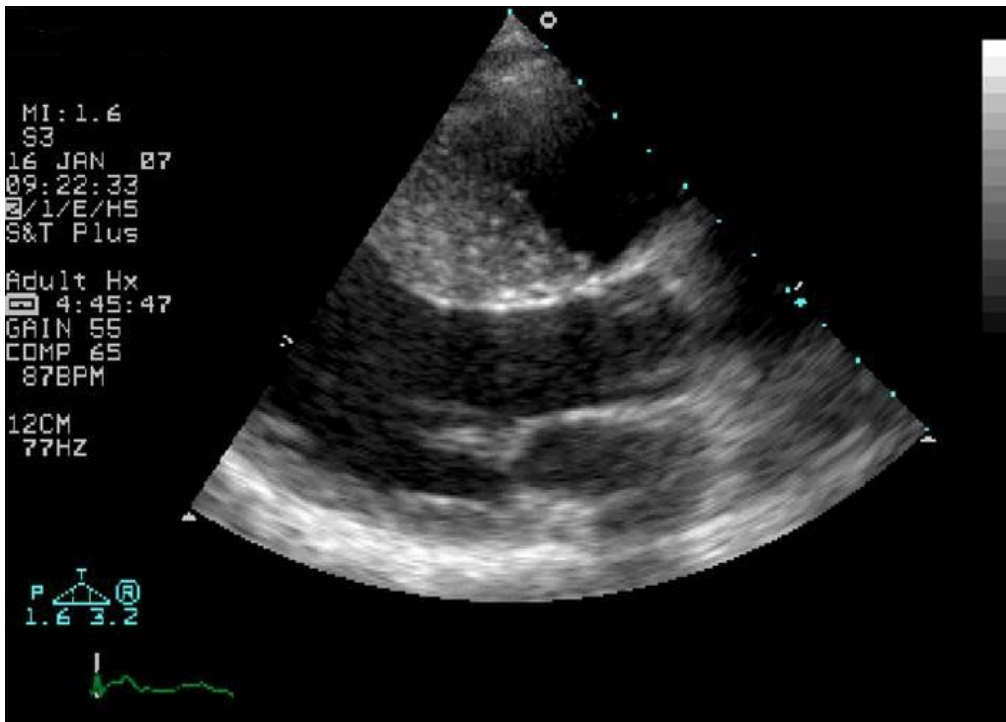
Obrázek č. 1 Schéma znázornění mechanismu vzniku obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (vysvětlení v textu článku, publikováno s laskavým svolením prof. MUDr. Josefa Veselky, CSc.)



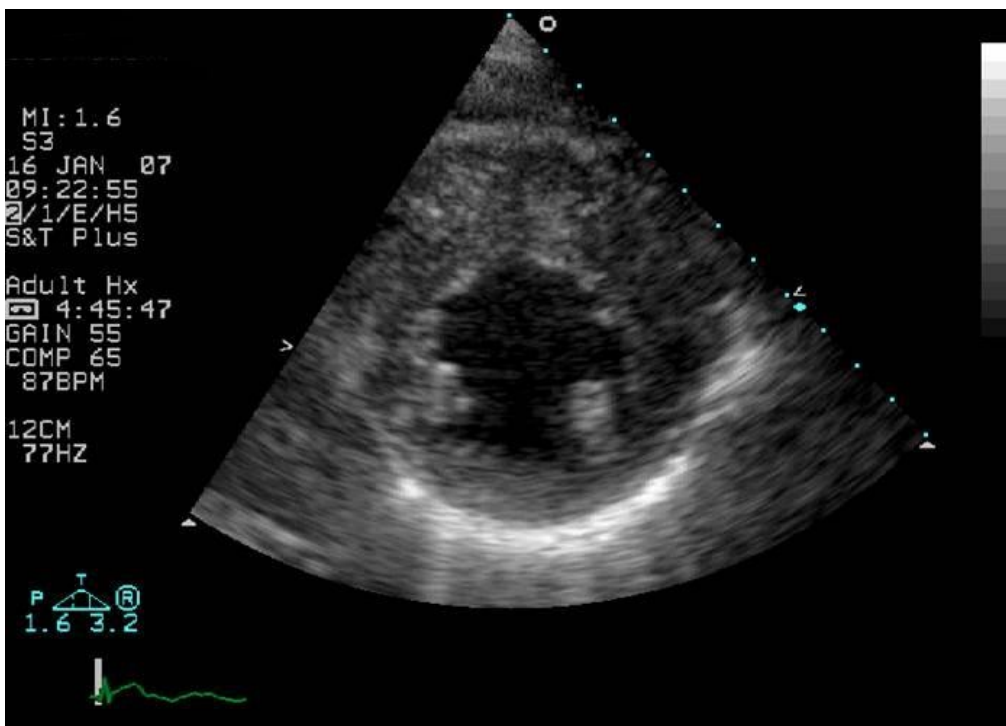
Obrázek č. 2 Mitrální regurgitace (šipka) u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií s typickým posterolaterálním excentrickým směrem v parastenální projekci na dlouhou osu, ve výtokovém traktu levé komory je patrná turbulence při současné obstrukci



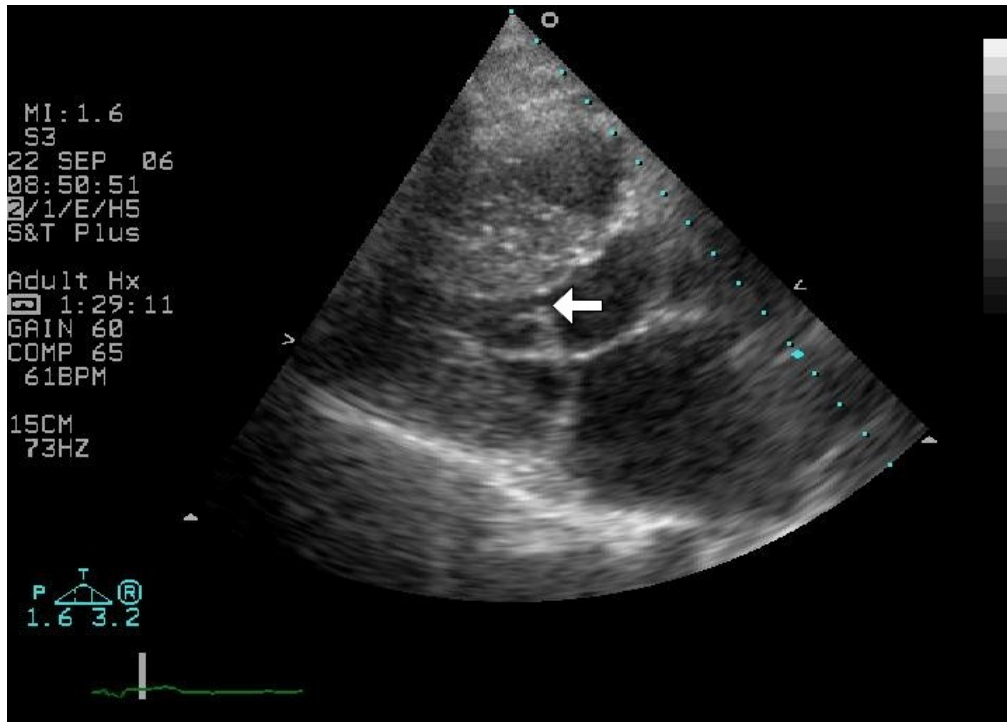
Obrázek č. 3 Hypertrofie myokardu u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií v parasternální projekci na dlouhou osu (významná hypertrofie komorového septa při hraniční hypertrofii zadní stěny)



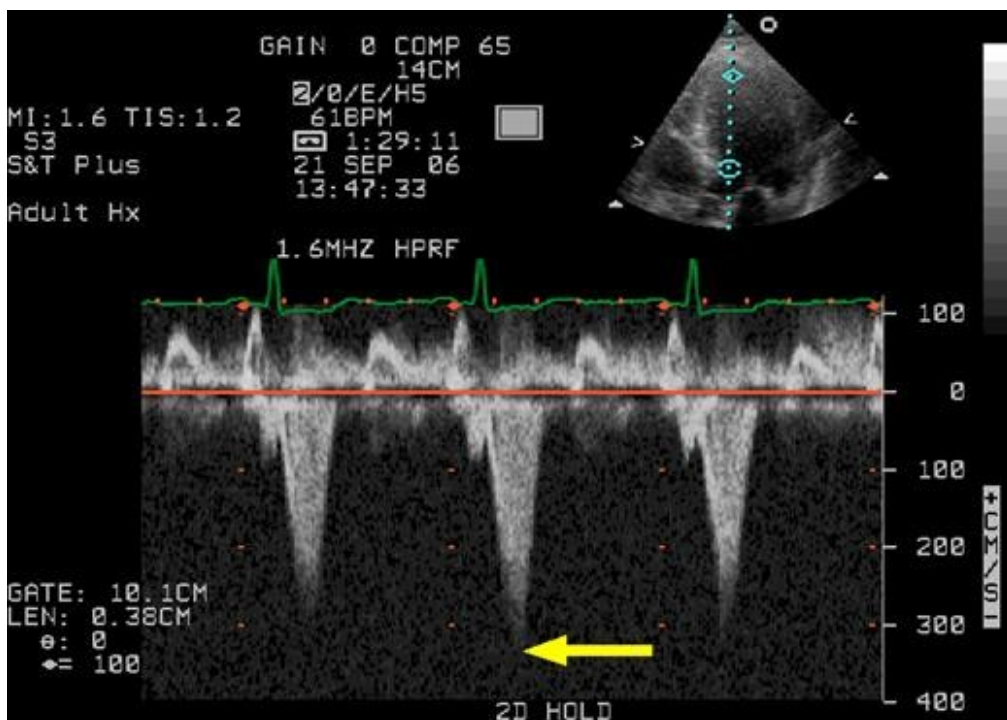
Obrázek č. 4 Hypertrofie myokardu u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií v parasternální projekci na krátkou osu



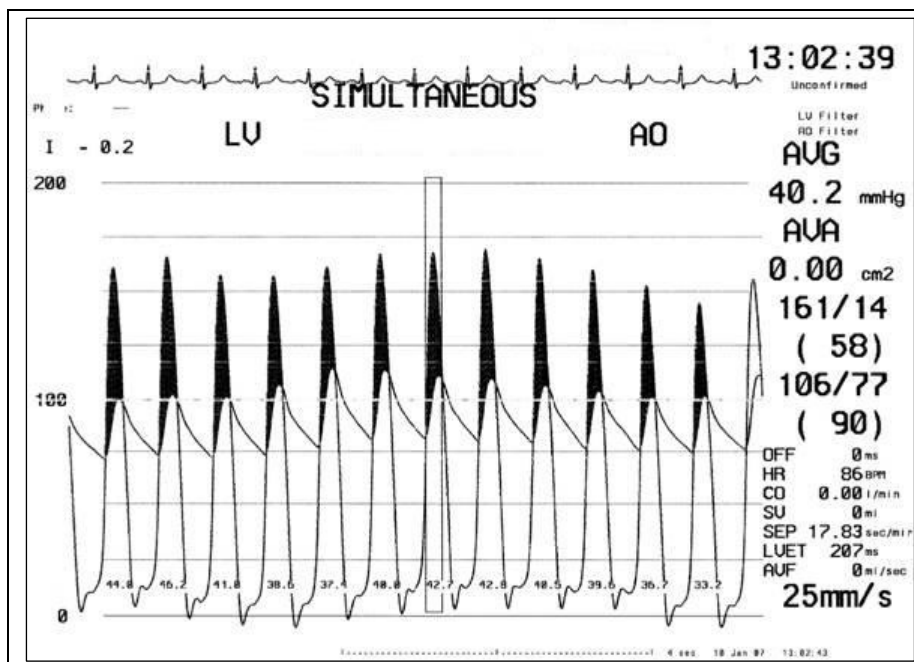
Obrázek č. 5 Systolický dopředný pohyb (SAM) předního cípu mitrální chlopně a jeho závěsného aparátu směrem ke komorovému septu (šipka) u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií v parasternální projekci na dlouhou osu



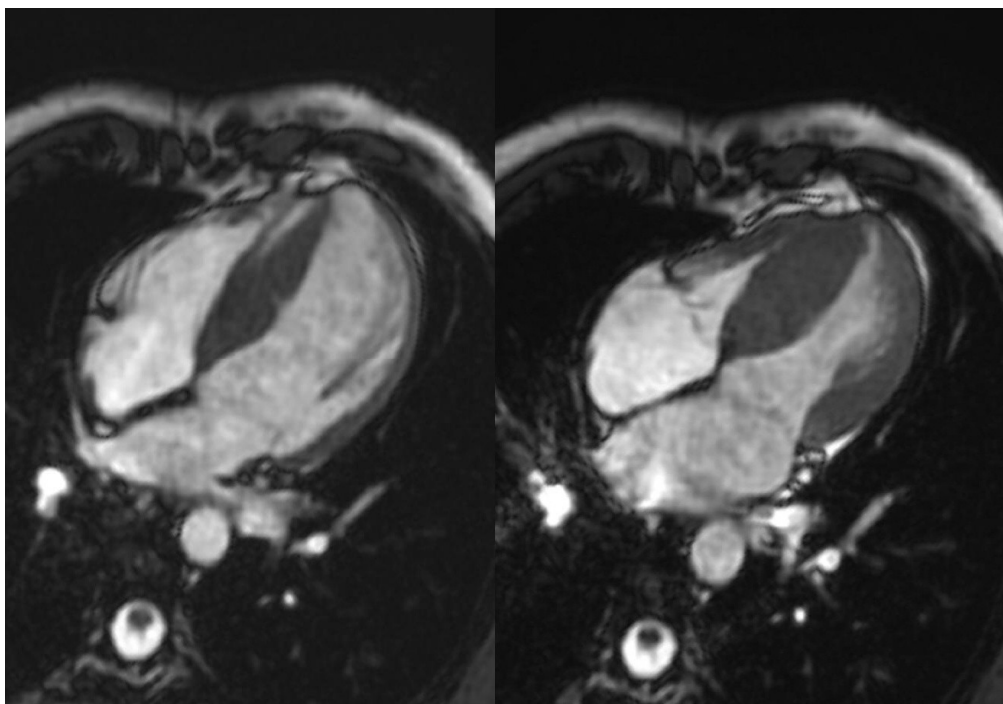
Obrázek č. 6 Měření gradientu ve výtokovém traktu levé komory pomocí kontinuálního dopplerovného měření (všimněte si maxima gradientu v druhé části systoly)



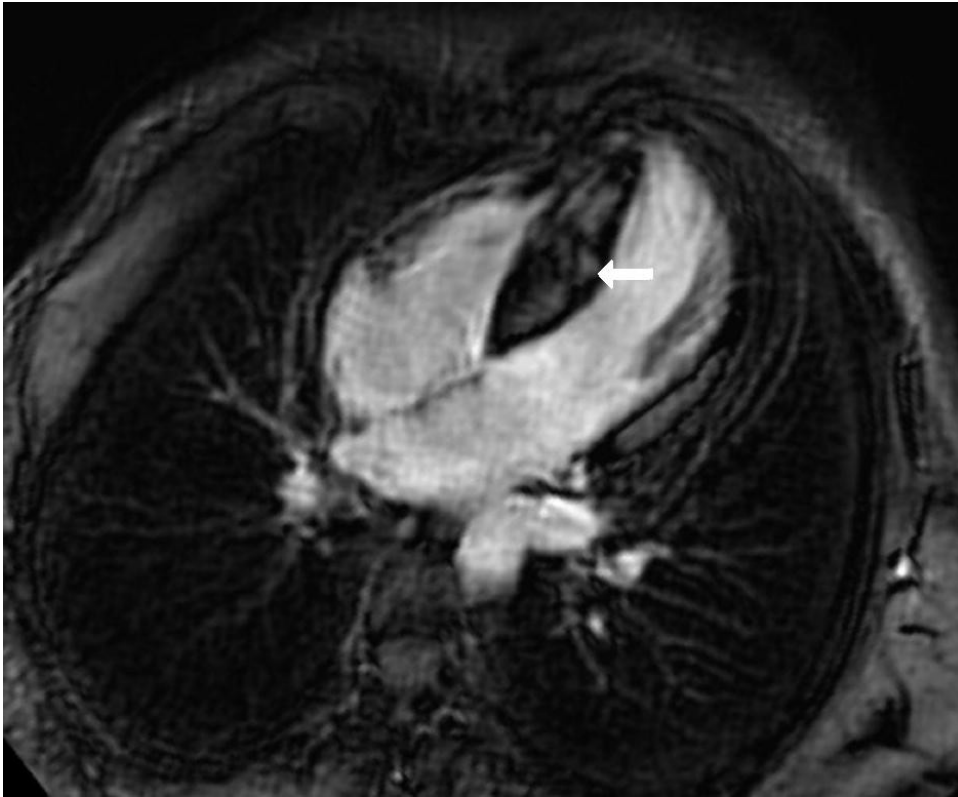
Obrázek č. 7 Hemodynamické měření gradientu mezi aortou a dutinou levé komory u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií



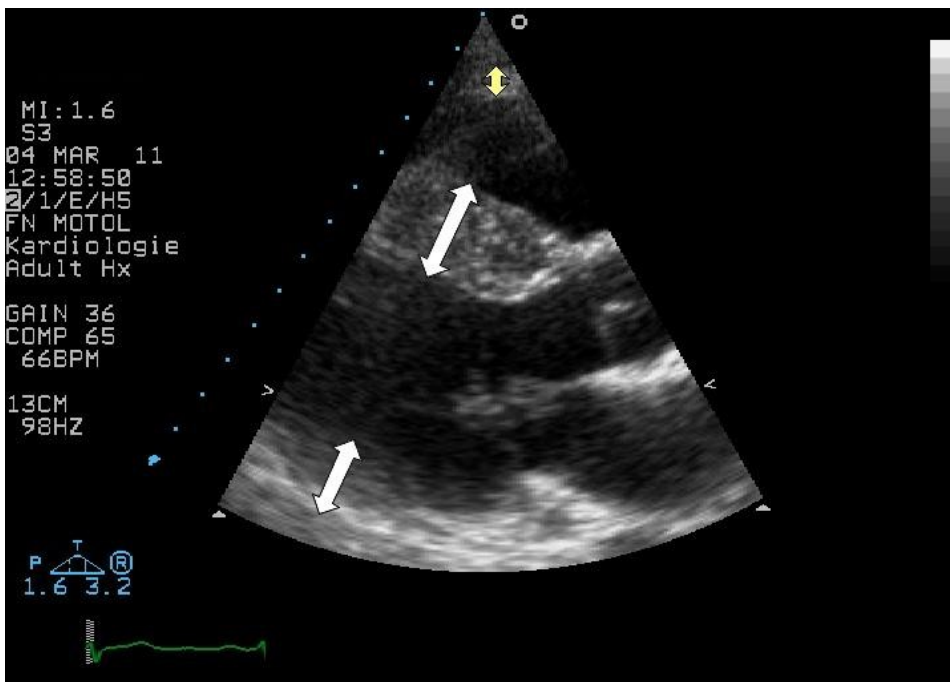
Obrázek č. 8 Magnetická rezonance ve čtyřdutinové projekci u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií (vlevo je zobrazení v diastolické fázi srdečního cyklu, vpravo v systolické fázi)



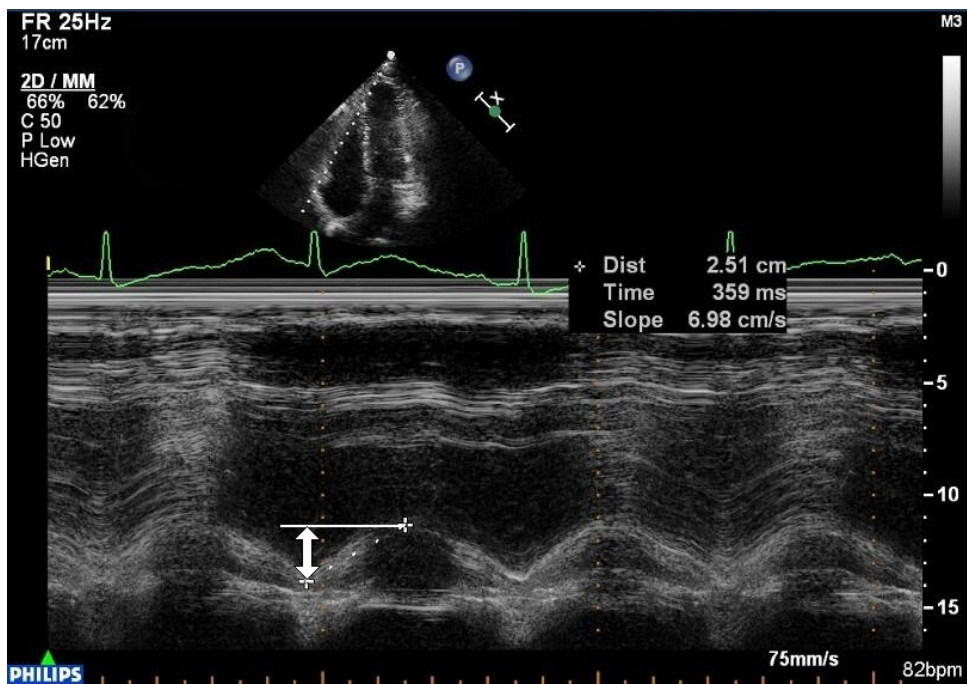
Obrázek č. 9 Zobrazení ložiska fibrózy myokardu magnetickou rezonancí pomocí techniky pozdního sycení (šipka označuje „šedé“ ložiska v myokardu, který je černý)



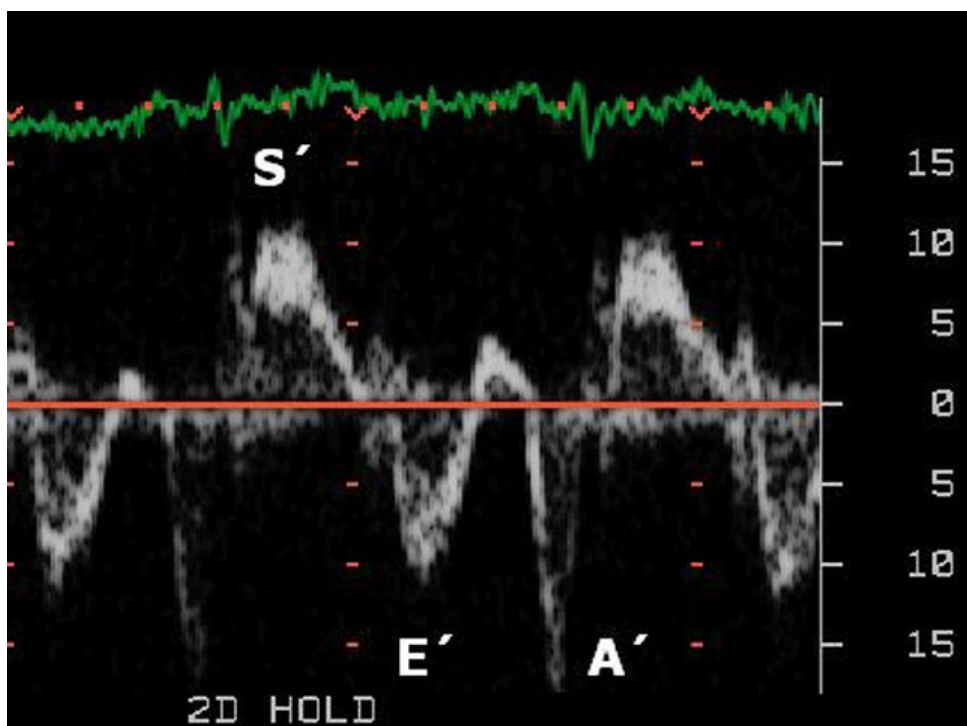
Obrázek č. 10 Měření šíře stěny levé a pravé komory v parasternální projekci na dlouhou osu (bílá šipka – stěny levé komory, žlutá šipka – volná stěny pravé komory)



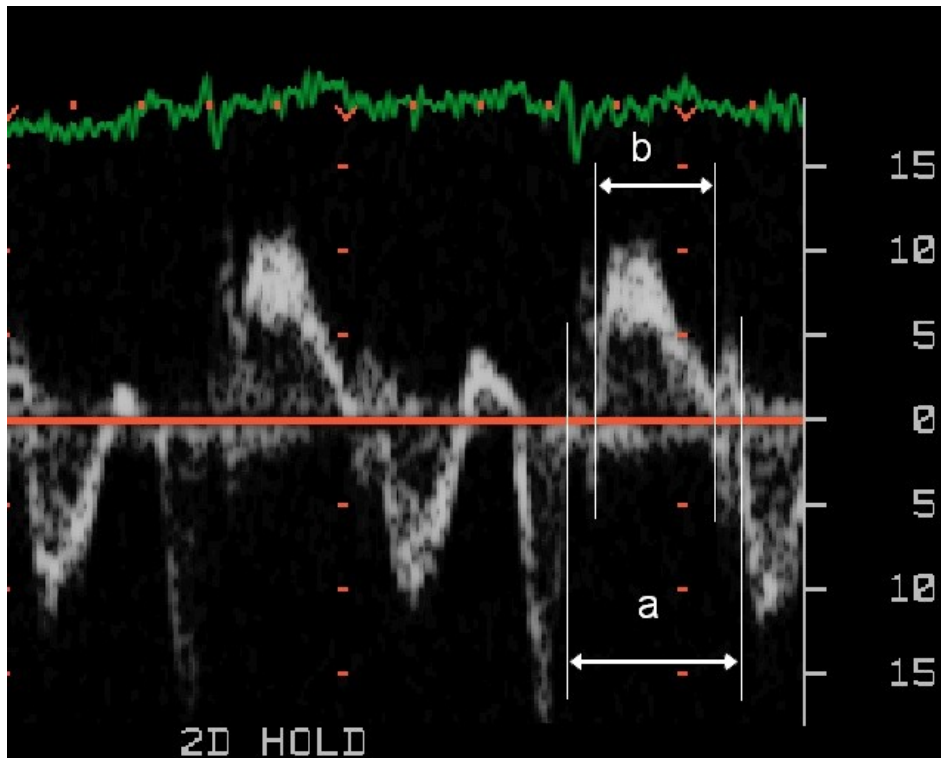
Obrázek č. 11 Měření systolického pohybu trikuspidálního prstence v hrotové čtyřdutinové projekci pomocí M-mode (hodnota je rozdíl vzdálenosti trikuspidálního prstence v systole a diastole – bílá šipka)



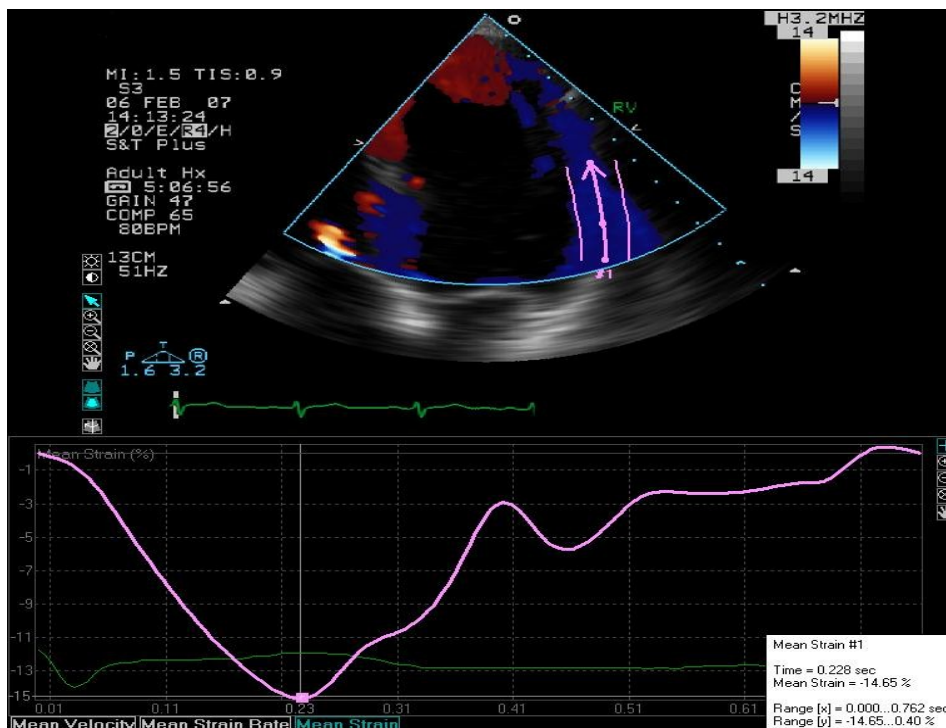
Obrázek č. 12 Křivka tkáňově dopplerovského zobrazení pohybu trikuspidálního prstence (S' - systolická vlna, E' - časně diastolická vlna, A' - pozdně diastolická vlna)



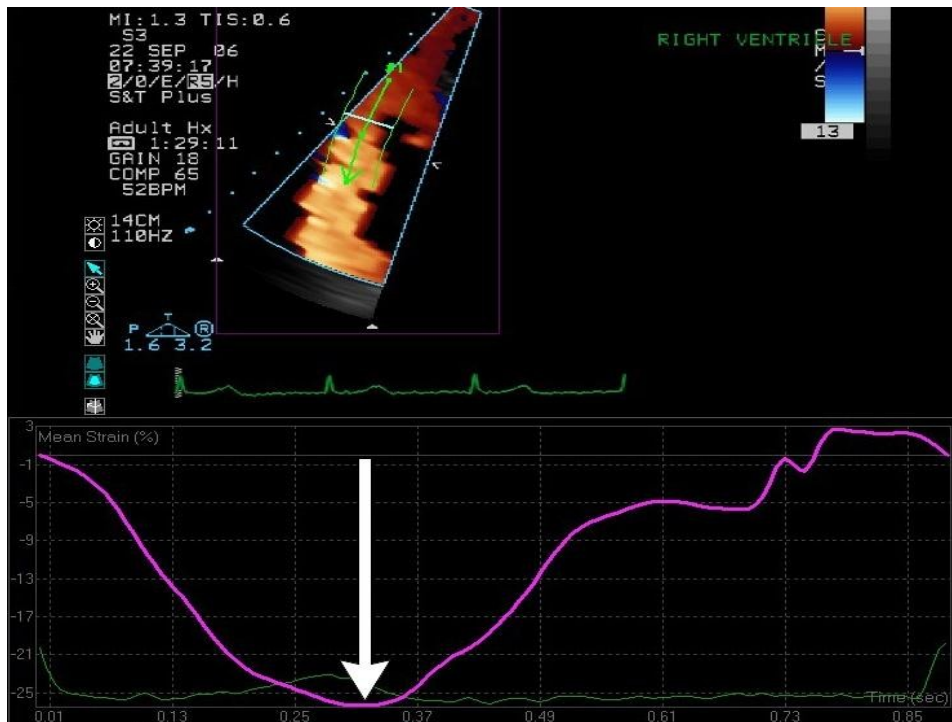
Obrázek č. 13 Křivka tkáňově dopplerovského zobrazení pohybu trikuspidálního prstence a způsob měření Tei indexu (způsob výpočtu je uveden v textu)



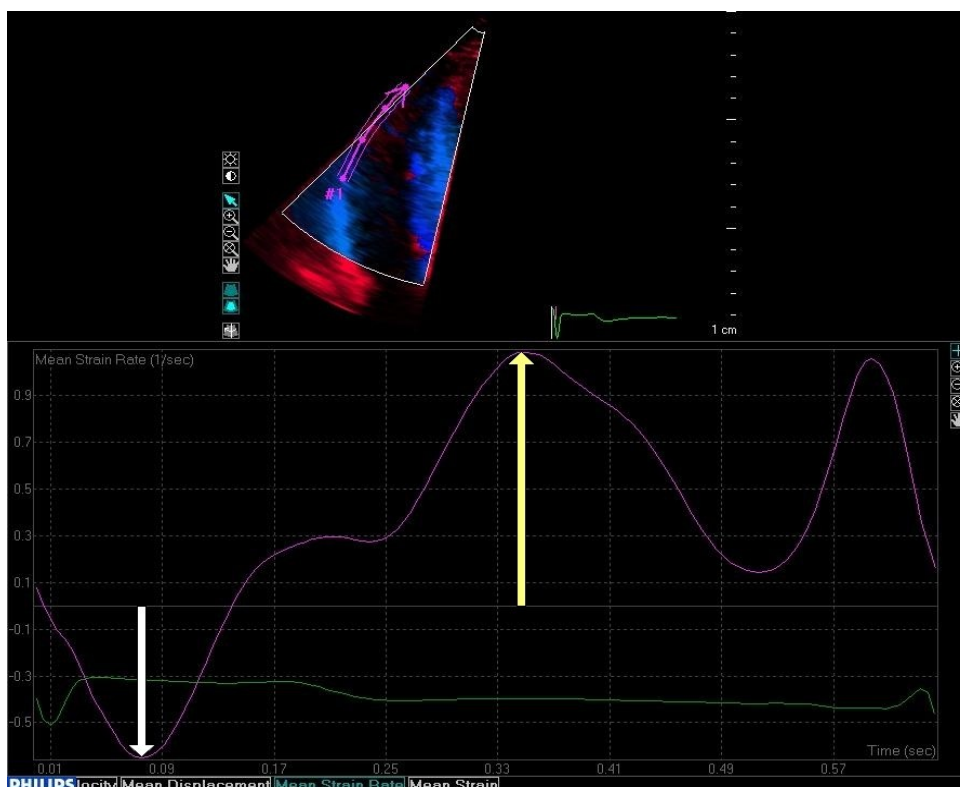
Obrázek č. 14 Zobrazení měření strain pro bazální segment laterální stěny levé komory z tkáňově dopplerovského zobrazení (zvýrazněný bod označuje vrcholový strain)



Obrázek č. 15 Zobrazení měření strain pro pravou komoru z tkáňově dopplerovského zobrazení (šipka označuje vrcholový strain)



Obrázek č. 16 Zobrazení měření strain rate pro pravou komoru z tkáňově dopplerovského zobrazení (bíla šipka označuje maximální systolický strain rate a žlutá šipka označuje maximální časně diastolický strain rate)



Literatura:

- 1] Gregor P. Hypertrofická kardiomyopatie. Praha: Scientia Medica 1992.
- 2] Veselka J. Hypertrofická kardiomyopatie a příbuzná témata. Praha: Galén 2006.
- 3] Veselka J. Hypertrofická kardiomyopatie. In Veselka J, Linhartová K, Zemánek D et al. Kardiomyopatie, Praha: Galén 2009,25-56.
- 4] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-1816.
- 5] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
- 6] Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2125-2132.

- 7] Čurila K, Benešová L, Pěnička M, Minařík M, Zemánek D, Veselka J, Widimský P, Gregor P. Low prevalence and variable clinical presentation of troponin I and troponin T gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009;13:647-650.
- 8] Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, Ahmad F, Lozado R, Shah G, Fananapazir L, Bachinski LL, Roberts R. Identifikacion of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-1831.
- 9] Kai H, Muraishi A, Sugi Y, Nishi H, Seki Y, Kuwahara F, Kimura A, Kato H, Imaizumi T. Expression of proto-oncogenes and gene mutation of sarcomeric proteins in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1998;83:594-601.
- 10] Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *TRENDS in Geneticc* 2003;19:263-268.
- 11] Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;107:2227-2232.
- 12] Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Roberts R, Spencer WH 3rd. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:1492-1496.
- 13] Tomašov P. Genetika hypertrofické kardiomyopatie. *KF* 2008;6,5-8.
- 14] Marian AJ, Roberts R. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: genetic markers of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:88-99.
- 15] Stauffer BL, Konhilas JP, Luczak ED, Leinwand LA. Soy diet worsens heart disease in mice. *J Clin Invest* 2006;116:209-216.
- 16] Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-130.

- 17] Ogino K, Ogura K, Kinugawa T, Osaki S, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Tomikura Y, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy: differences to hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circ J* 2004;68:444-450.
- 18] Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-1692.
- 19] Hina K, Kusachi S, Iwasaki K, Nogami K, Moritani H, Kita T, Taniguchi G, Tsuji T. Progression of the left ventricular enlargement in patients with hypertrophic cardiomyopathy: incidence and prognostic value. *Clin Cardiol* 1993;16:16-19.
- 20] Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain. Application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175-1181.
- 21] Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. *Ann Thorac Surg* 2003;75:620-632.
- 22] Zemánek D, Veselka J, Chmelová R. Infective endocarditis after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 2008;49:371-375.
- 23] Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:461-466.
- 24] Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:19-25.
- 25] Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1027-1035.

- 26] Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342-2348.
- 27] Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ, Cecchi F. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy) *Am J Cardiol* 2006;98:960-965.
- 28] Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards A, Rakowski H. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy *Circulation* 2005;111:2033-2041.
- 29] Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, McKenna WJ. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:162-168.
- 30] Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-373.
- 31] Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697-704.
- 32] Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-2991.
- 33] Lankford EB, Epstein ND, Fananapazir L, Sweeney HL. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing beta-myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1995;95:1409-1419.

- 34] Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-740.
- 35] Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:277-279.
- 36] Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-2218.
- 37] Maron BJ, Gottdiener JS and Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981;48:418-428.
- 38] Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy). *Am J Cardiol* 1979;44:401-412.
- 39] Veselka J, Duchoňová R, Páleníčková J, Zemánek D, Šváb P, Hájek P, Malý M, Bláško P, Tesař D, Červinka P. Age-related hemodynamic and morphologic differences in patients undergoing alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ J* 2006 ;70:880-884.
- 40] Syed IS, Ommen SR, Breen JF, Tajik AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:377-379.
- 41] Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal disorganization and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. *Am J Cardiol* 1980;45:141-154.
- 42] Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial

hypertrophic cardiomyopathy in genotyped adult population. *Circulation* 1997;96:214-219.

43] Forissier JF, Charron P, Tezenas du Montcel S, Hagège A, Isnard R, Carrier L, Richard P, Desnos M, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M, Dubourg O. Diagnostic accuracy of a 2D left ventricle hypertrophy score for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2005;26:1882-1886.

44] Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;30:775-785.

45] Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1344-1354.

46] Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.

47] Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.

48] Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH III, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-261.

49] Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53-58.

50] Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004;110:131-135.

- 51] Zemánek D, Šváb P, Veselka J. Power Doppler Myocardial Contrast Echocardiography in Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2010;33:E82.
- 52] Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, Horstkotte D. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiography* 2004;5:347-355.
- 53] Veselka J, Zemánek D, Tomašov P, Homolová S, Adlová R, Tesař D. Complications of low-dose, echo-guided alcohol septal ablation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:546-550.
- 54] Qin JX, Shiota T, Asher CR, Smedira NG, Shin JH, Agler DA, Nash PJ, Greenberg NL, Lever HM, Lytle BW, Thomas JD. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for evaluation of myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy *Am J Cardiol* 2004;94:964-966.
- 55] Oe H, Hozumi T, Arai K, Matsumura Y, Negishi K, Sugioka K, Ujino K, Takemoto Y, Inoue Y, Yoshikawa J. Comparison of accurate measurement of left ventricular mass in patients with hypertrophied hearts by real-time three-dimensional echocardiography versus magnetic resonance imaging *Am J Cardiol* 2005;95:1263-1267.
- 56] Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
- 57] Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232-2239.
- 58] Zemánek D, Tomašov P, Homolová S, Linhartová K, Veselka J. Sublingual isosorbide dinitrate for the detection of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* [Epub ahead of print].
- 59] Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ. Utility of cardiac magnetic resonance

imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855-861.

60] Fattori R, Biagini E, Lorenzini M, Buttazzi K, Lovato L, Rapezzi C. Significance of magnetic resonance imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;105:1592-1596.

61] Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-2264.

62] Briguori C, Betocchi S, Manganelli F, Gigante B, Losi MA, Ciampi Q, Gottilla R, Violante A, Tocchetti CG, Volpe M, Chiariello M. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:2249-2251.

63] Kubánek M, Málek I, Bytešník J, Frídl P, Riedlbauchová L, Karasová L, Lánská V, Kautzner J. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Fail* 2006;8:832-840.

64] Pudil R, Vašatová M, Lenčo J, Tichý M, Reháček V, Fučíková A, Horáček JM, Vojáček J, Pleskot M, Stulík J, Palička V. Plasma glycogen phosphorylase BB is associated with pulmonary artery wedge pressure and left ventricle mass index in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1193-1195.

65] Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, Goldstein SA, Hung J, Maron MS, Ommen SR, Woo A; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:473-498.

- 66] Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;147:218-223
- 67] Kovalová S, Nečas J, Čerbák R, Malik P, Vespalec J. Echocardiographic volumetry of the right ventricle. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:15-23.
- 68] Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:29-35.
- 69] López-Candales A, Dohi K, Iliescu A, Peterson RC, Edelman K, Bazaz R. An abnormal right ventricular apical angle is indicative of global right ventricular impairment. *Echocardiography* 2006;23:361-368.
- 70] Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-531.
- 71] López-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol* 2006;98:973-977.
- 72] Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K, Yuge K, Kisanuki A, Toyonaga K, Lee S, Murayama T, Nakashima H, Kumano-hoso T, Minagoe S, Tei C. Pseudonormalized Doppler total ejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91:527-531.
- 73] Meluzín J, Špinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, Kára T, Souček M. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001;22:340-348
- 74] Lindqvist P, Waldenström A, Henein M, Mörner S, Kazzam E. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study: Umeå General Population Heart Study. *Echocardiography* 2005;22:305-314.

- 75] Donal E, Roulaud M, Raud-Raynier P, De Bisschop C, Leclercq C, Derumeaux G, Daubert JC, Mabo P, Denjean A. Echocardiographic right ventricular strain analysis in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:449-456.
- 76] Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? *Echocardiography* 2007;24:522-532.
- 77] Meluzín J, Podroužková H, Pešl M, Leinveber P, Orban M. Speckle tracking echocardiography – a new tool for quantification of myocardial function. *Cor Vasa* 2008;50:28–33
- 78] Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:275-283.
- 79] Nesser HJ, Tkalec W, Patel AR, Masani ND, Niel J, Markt B, Pandian NG. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography* 2006;23:666-680.
- 80] Helbing WA, Rebergen SA, Maliepaard C, Hansen B, Ottenkamp J, Reiber JH, de Roos A. Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease. *Am Heart J* 1995;130:828-837.
- 81] Popelová J, Benešová M, Brtko Miroslav, Černý Š, Krupička J, Čerbák R, Dominik J Marek T. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti. *Cor Vasa* 2007;49:K195–K234
- 82] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

83] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

84] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendation for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-133.

85] Mörner S, Lindqvist P, Waldenström A, Kazzam E. Right ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy as evidenced by the myocardial performance index. *Int J Cardiol* 2008;124:57-63.

86] Mandysová E, Niederle P. Influence of load changes on tricuspid inflow. *Physiol Res* 2007;56:299-305.

87] Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, Kissinger KV, Udelson JE, Manning WJ. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:1293-1298.

88] Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-366.

89] Mikkelsen KV, Møller JE, Bie P, Ryde H, Videbaek L, Haghfelt T. Tei index and neurohormonal activation in patients with incident heart failure: serial changes and prognostic value. *Eur J Heart Fail* 2006;8:599-608.

90] Veselka J, Procházková S, Bolomová - Homolová I, Duchoňová R, Tesař D. Effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive

cardiomyopathy on Doppler Tei index: a midterm follow-up. *Echocardiography* 2005;22:105-109.

91] Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-847.

92] Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:317-321.

93] Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:566-569.

94] Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-1327.

95] Berg S. Myocardial strain rate by Doppler ultrasound methods. Angle dependency and error estimation. Master's thesis, Department of Engineering Cybernetics, NTNU, Trondheim, Norway 2004.

96] Tumuklu MM, Erkorkamaz U, Ocal A. The impact of hypertension and hypertension-related left ventricle hypertrophy on right ventricle function. *Echocardiography* 2007;24:374-384.

97] Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:133-148.

98] D'Andrea A, Caso P, Bossone E, Scarafile R, Riegler L, Di Salvo G, Gravino R, Cocchia R, Castaldo F, Salerno G, Golia E, Limongelli G, De Corato G, Cuomo S, Pacileo G, Russo MG, Calabrò R. Right ventricular myocardial involvement in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: an ultrasound speckle-tracking two-dimensional strain analysis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:492-500.

99] Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm

J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.

100] Nagueh S F, Lakkis N M, Middleton K J, Killip D, Zoghbi WA, Quiñones M A at Spencer III WH. Changes in left ventricular diastolic function 6 months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:344-347.

101] van Ramshorst J, Mollema SA, Delgado V, van der Wall EE, Schalij MJ, Atsma DE, Bax JJ. Relation of immediate decrease in ventricular septal strain after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy to long-term reduction in left ventricular outflow tract pressure gradient. *Am J Cardiol* 2009;103:1592-1597.

102] van Dockum WG, ten Cate FJ, ten Berg JM, Beek AM, Twisk JW, Vos J, Hofman MB, Visser CA, van Rossum AC. Myocardial infarction after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: evaluation by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:27-34.