

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

Využití moderních metod echokardiografie  
a magnetické rezonance v diagnostice srdeční amyloidózy

Michal Fikrle

2019

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

Obor: Zobrazovací metody v lékařství

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

Školící pracoviště: II. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Školitel: prof. MUDr. Tomáš Paleček Ph.D.

## **OBSAH :**

<b>Abstrakt</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>1. Úvod</b> .....	6
<b>2. Hypotézy a cíle práce</b> .....	6
<b>3. Metodika</b> .....	7
3.1. Magneticko-rezonanční část disertační práce.....	7
3.1.1. Studovaný soubor.....	7
3.1.2. Echokardiografie.....	7
3.1.3. Magnetická rezonance.....	8
3.1.4. Statistická analýza.....	8
3.2. Zjednodušené echokardiografické hodnocení relativního apikálního zachování longitudinálního strainu levé komory.....	9
3.2.1. Studovaný soubor.....	9
3.2.2. Echokardiografie.....	9
3.2.3. Statistická analýza.....	10
<b>4. Výsledky</b> .....	10
4.1. Výsledky magneticko-rezonanční části disertační práce.....	10
4.2. Výsledky zjednodušeného echokardiografického hodnocení relativního apikálního zachování longitudinálního strainu levé komory.....	12
<b>5. Diskuse</b> .....	16
<b>6. Závěry</b> .....	20
<b>7. Literatura</b> .....	21
<b>8. Seznam zkratk</b> .....	24
<b>9. Seznam publikací autora</b> .....	26

## **Abstrakt:**

Srdeční postižení je u všech typů amyloidóz hlavním faktorem, který limituje prognózu pacienta. Jeho diagnostika je však často obtížná. Cílem naší práce bylo zhodnotit využitelnost nových diagnostických postupů, konkrétně magnetické rezonance srdce s využitím pozdního sycení kontrastní látkou na bázi gadolinia a echokardiografického hodnocení tzv. strainu, tj. deformace myokardu levé komory, v diagnostice amyloidové kardiomyopatie. V první studii jsme vyšetřili 22 pacientů s kardiomyopatií při AL amyloidóze, a to jak echokardiograficky, tak magnetickou rezonancí srdce včetně tkáňové charakteristiky myokardu na základě techniky pozdního sycení kontrastní látkou. Srovnávali jsme morfologické parametry levé komory získané magnetickou rezonancí, jakožto zlatým standardem hodnocení morfologie a funkce srdečních oddílů, s parametry získanými echokardiografickým vyšetřením. Následně jsme vyhodnocovali přítomnost a typ pozdního sycení gadoliniové kontrastní látky. Prokázali jsme, že echokardiografické hodnocení ejekční frakce a jednorozměrných parametrů levé komory je srovnatelné s magnetickou rezonancí. Naopak, při hodnocení objemů a hmotnosti levé komory dochází k významným rozdílům, kdy echokardiografie ve srovnání s magnetickou rezonancí nadhodnocuje hmotnost levé komory a podhodnocuje její objemy. Při charakteristice myokardu pomocí techniky pozdního sycení kontrastní látkou se jako typická pro amyloidovou kardiomyopatii jeví být přítomnost globálních typů sycení, subendokardiálně či transmurně homo- nebo heterogenně, které jsme našli celkem v 78% případů. V druhé části naší práce jsme se zabývali echokardiografickým hodnocením longitudinálního strainu levé komory u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií, konkrétně posouzením diagnostické využitelnosti zjednodušeného přístupu hodnocení parametru relativního zachování strainu hrotu levé komory vůči jejím ostatním segmentům jen z apikální 4-dutinové projekce. Celkem jsme vyšetřili 60 nemocných se srovnatelným difuzním zesílením stěn levé komory způsobeným AL amyloidózou, arteriální hypertenzí a Fabryho chorobou. Zjistili jsme, že hodnoty zkoumaného parametru jsou u AL amyloidové kardiomyopatie statisticky významně vyšší než u nemocných s jinými formami koncentrické hypertrofie levé komory, vzhledem k výraznému překryvu hodnot jej však nelze využít jako jediného suverénního kritéria k diferenciaci těchto skupin nemocných. Nicméně naše analýza prokazuje významnou aditivní diagnostickou hodnotu relativního zachování hrotového strainu v kombinaci s jinými tradičními echokardiografickými a EKG markery AL amyloidové kardiomyopatie. Souhrnně konstatujeme, že výsledky předložené disertační práce potvrzují významný přínos zkoumaných metod, tj. techniky pozdního sycení kontrastní látkou při vyšetření magnetickou rezonancí a echokardiografického hodnocení deformace levé komory, v diagnostice srdeční amyloidózy.

## **Abstract:**

Heart affliction is the prognosis major limiting factor in all types of amyloid diseases. However, the diagnosis of heart involvement in amyloidosis may often be difficult. The aim of this thesis was to evaluate usefulness of novel diagnostic methods, namely cardiac magnetic resonance with gadolinium contrast agent enhancement and echocardiography with deformation analysis in diagnosing amyloid cardiomyopathy. In the first part of our study we examined 22 patients with light chain amyloidosis by echocardiography and with cardiac magnetic resonance also with myocardial tissue characterization by use of late gadolinium enhancement. We compared morphologic parameters acquired by magnetic resonance examination, which is considered a gold standard for morphologic and functional measurements, with values obtained by echocardiographic measurement. Afterwards we evaluated the presence and pattern of late gadolinium enhancement. We proved that the evaluation of ejection fraction as well as one-dimensional characteristics of the left ventricle is comparable between echocardiography and cardiac magnetic resonance. Nonetheless in evaluation of left ventricular mass and volumes we found significant differences between these examinations. Echocardiography overestimates left ventricular mass and underestimates its volume in comparison to cardiac magnetic resonance. Typical pattern of late gadolinium enhancement we detected in these patients was global enhancement, either subendocardial or transmural homo- or heterogeneous, which we ascertained in 78% of cases. In the second part of this thesis we analyzed left ventricular longitudinal strain in 60 patients with diffusely thickened heart walls with reconcilable thickness of these walls caused by light chain amyloidosis, Fabry disease or arterial hypertension. Our aim was to evaluate a diagnostic usefulness of measurement of relative sparing of longitudinal strain in apical segments of left ventricle from a by us proposed simplified approach of this measurement only from one, apical four chamber, echocardiographic projection. We conclude that the values of relative apical sparing of longitudinal strain in patients with light chain amyloidosis cardiomyopathy differ statistically significantly from the values obtained from the other groups of patients, however because of a significant overlap of these values among the studied groups, this parameter cannot be used as a single criterion to differentiate among them. Nonetheless our analysis proves that relative apical sparing of longitudinal strain of left ventricle has a substantial additive power to differentiate light chain cardiac amyloidosis from other types of diffuse concentric left ventricular thickening when combined with other traditional echocardiographic and electrocardiographic markers of amyloid cardiomyopathy. We summarize that the results of this thesis demonstrate a significant contribution of modern echocardiographic and magnetic resonance methods namely analysis of left ventricular deformation and use of late gadolinium enhancement to better diagnostics of cardiac amyloidosis.

## **1. Úvod**

Amyloidóza je onemocnění způsobené ukládáním patologického materiálu zvaného amyloid. Známe přes 20 různých bílkovin, jež mohou vést k tvorbě amyloidu, jen některé však způsobují srdeční postižení (Merlini G., Bellotti V., 2003; Elleder M., 2009). Pro všechny amyloidózy je společné, že případné srdeční postižení je hlavním negativním prognostickým markerem (Dubrey S. W. et al., 1998). Kardiální postižení se nejčastěji manifestuje srdečním selháním (Falk R. H., 2005; Dubrey S. W. et al., 2011). Postižení srdce je definováno buďto přímým průkazem deponovaného amyloidu ve vzorku srdeční tkáně, či je přítomno zesílení stěn levé komory (LK) nad 12mm při nepřítomnosti jiného onemocnění vyvolávajícího ztluštění stěn LK a současně je amyloid prokázán v extrakardiálním bioptickém vzorku (Gertz M. A. et al., 2005). Diagnóza srdeční amyloidózy není snadná a na její správnosti a včasnosti závisí osud pacienta. Echokardiografie a magnetická rezonance srdce (CMR) jsou důležitými vyšetřovacími metodami v diagnostickém postupu u pacientů se suspektní amyloidózou srdeční. Typickým nálezem bývá ztluštění stěn jedné či obou komor, progredující diastolická dysfunkce, dilatace srdečních síní, nacházíme i zesílení stěn síní i srdečních chlopní, dochází ke vzniku plicní hypertenze, často je přítomen perikardiální výpotek (Nishikawa H. et al., 1988; Klein A. L. et al., 1990; Siqueira-Filho A. G. et al., 1981). Zatímco celková ejekční frakce (EF) LK bývá poměrně dlouho zachována, longitudinální stažlivost jejích stěn bývá postižena již v časných fázích onemocnění a lze ji detekovat například deformační analýzou, jak o tom bude dále pojednáno (Porciani M. C. et al., 2009; Koyama J. et al., 2002). Vyšetření srdce CMR umožňuje nejen nej přesněji změřit rozměry, hmotnost i objemy LK, ale nabízí též unikátní možnost tkáňové charakteristiky myokardu, ať už s využitím kontrastní látky či bezkontrastními technikami jako je například T1 mapování (Goenka A. H., Flamm S. D., 2014; McCrohon J. A. et al., 2003; Moon J. C. et al., 2004; Elliott M. D., Kim R. J., 2005; Mahrholdt H. et al., 2005; Karamitsos T. D. et al., 2013; Hosch W. et al., 2007).

## **2. Hypotézy a cíle práce**

Echokardiografie a CMR jsou klíčovými neinvazivními zobrazovacími metodami v diagnostice srdeční amyloidózy. Z provedených studií u pacientů se srdeční amyloidózou je patrné, že některé nové modality hodnocení echokardiografickým či CMR vyšetřením mohou výrazně pomoci v její diagnostice. Jednou z významných součástí CMR vyšetření je užití tzv. pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (LGE), jež umožňuje tkáňovou charakteristiku myokardu ve smyslu detekce postižení jeho intersticia a mohlo by tak poměrně specificky odlišovat srdeční amyloidózu od jiných kardiomyopatií. Nicméně dosud provedené práce nebyly jednotné co do pozorovaného vzorce neboli typu LGE u amyloidové kardiomyopatie. (Maceira A. M. et al., 2005; Vogelsberg H. et al., 2008; Austin B. A. et al., 2009; Perugini E. et al., 2006; Syed I. S. et al., 2010). Taktéž novější modalitou při echokardiografickém vyšetření je hodnocení deformace myokardu, tzv. strainu. Při její analýze u pacientů s amyloidovou kardiomyopatií byl popsán tzv. relative apical sparing (RAS), tedy relativní zachování systolické deformace apikálních segmentů LK ve srovnání s bazálními a midventrikulárními segmenty (Belkin R. N. et al., 2010; Quarta C. C. et al., 2014; Baccouche H. et al., 2012; Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013). Tento náleží se jeví být taktéž poměrně specifický pro postižení srdce amyloidózou (Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013), nicméně způsob provádění vyšetření a hodnocení RAS se napříč uváděnými pracemi liší.

V této disertační práci jsme si stanovili následující cíle. V první části zabývající se CMR vyšetřením jsme chtěli porovnat měření některých morfologických a funkčních parametrů LK pomocí CMR oproti echokardiografii a zhodnotit přítomnost a typ LGE u pacientů s amyloidózou srdeční z lehkých řetězců imunoglobulinů (AL). Očekávali jsme, že podobně jako u jiných srdečních patologií budou echokardiograficky stanovené hodnoty objemů LK nižší ve srovnání s výsledky CMR, nicméně ejekční frakce bude srovnatelná. Vzhledem k předpokládanému difuznímu charakteru infiltrace myokardu amyloidem jsme dále předpokládali, že nejčastěji pozorovaným bude u amyloidové kardiomyopatie globální typ LGE.

V druhé části této práce bylo naším cílem ověřit diagnostickou využitelnost hodnocení RAS pouze z jedné, a to apikální čtyřdutinové projekce, která je nejsnáze echokardiograficky dostupná. Stanovili jsme hypotézu, že hodnoty RAS získané i tímto zjednodušeným přístupem se budou vzhledem difuznímu zesílení stěn LK u AL srdeční amyloidózy významně odlišovat od hodnot RAS u jiných příčin koncentrické hypertrofie LK.

Potvrzení obou výše uvedených hypotéz by pak vedlo ke zjednodušení a zpřesnění neinvazivní diagnostiky srdeční amyloidózy.

### **3. Metodika**

#### **3.1. Magneticko-rezonanční část disertační práce**

##### **3.1.1. Studovaný soubor**

V první magneticko-rezonanční části naší práce jsme vyšetřili celkem 22 pacientů s prokázanou AL amyloidovou kardiomyopatií, kteří neměli kontraindikace k provedení CMR. U 9 z těchto pacientů byla AL amyloidóza prokázána pomocí endomyokardiální biopsie (EMB), ve 13 případech pak biopsií extrakardiální.

##### **3.1.2. Echokardiografie**

Všichni studovaní pacienti splňovali echokardiografická kritéria srdečního postižení daného amyloidózou (Gertz M. A. et al., 2005). Jedinci byli vyšetřováni na přístrojích Vivid 7 či Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Všechna echokardiografická data byla hodnocena zprůměrováním daných měření ze tří konsekutivních srdečních cyklů. Dle doporučení American Society of Echocardiography (Lang R. M. et al., 2005) byly jednorozměrným či dvoudimenzionálním (2D) zobrazením v parasternální projekci na dlouhou osu LK měřeny následující ukazatele: tloušťka interventrikulárního septa (IVS), end-diastolický rozměr LK (LVEDD), tloušťka zadní stěny LK (PW) a rozměr levé síně (LAD). Postižení srdce amyloidózou bylo dle stávajících doporučení definováno jako nález zesílení průměrné tloušťky stěny LK (MLVWT), kalkulované jako  $(IVS+PW)/2$ , nad 12mm při nepřítomnosti arteriální hypertenze či jiného onemocnění způsobujícího srdeční hypertrofii (Gertz M. A. et al., 2005). Hmotnost LK byla kalkulována na základě Devereuxova vzorce (Devereux R. B. et al., 1986). End-diastolický (LVEDV) a end-systolický (LVESV) objem LK jsme měřili modifikovanou Simpsonovou metodou v apikálních projekcích a EF LK byla vypočtena dle standardního vzorce:  $EF = (LVEDV-LVESV)/LVEDV$  (Weyman A. E., 1982). Vyhodnocení diastolické funkce LK jsme provedli podle aktuálně platných doporučení (Nagueh S. F. et al., 2009) užitím záznamu rychlostí transmitrálního toku pulzně

dopplerovskou technikou a vyhodnocením rychlostí pohybu mitrálního anulu tkáňovou dopplerovskou echokardiografií (PW-TDE) v apikální čtyřdutinové projekci (A4C). Pseudonormalizované a restriktivní typy plnění LK byly považovány za pokročilé stavy diastolické dysfunkce.

### 3.1.3. Magnetická rezonance

Vyšetření CMR bylo provedeno na 1,5 T přístroji (Philips GyroscanIntera T1,5, Philips Medical Systems, Best, Netherlands). Při EKG gatovaném záznamu byly postupně nasnímány kinematické sekvence v projekci na horizontální i vertikální srdeční osu. S využitím těchto kinematických sekvencí byla následně naplánována série kinematických sekvencí v krátké ose LK pokrývající její dutinu od roviny mitrálního prstence až po hrot LK. Posléze byly provedeny kinematické sekvence čtyř-, troj- a dvoj-dutinové projekce. Parametry kinematických sekvencí byly: čas odezvy (echo time) 1.46ms, repetiční čas (repetition time) 2.9ms, úhel otočení (flip angle) 60°, matrix 204x192, zorné pole (field of view) 320-440mm, s fázovým zorným polem 0,75-1,0 a tloušťkou řezu 8mm. Následně po kinematických sekvencích byly v rozmezí 1 až 15 minut po intravenózním podání 0,2 mmol/kg Dotaremu (gadoteratemeglumine, Guerbet, S.A., Villepinte, France) zaznamenány sekvence inversion recovery fast gradient pokrývající LK v projekcích na dlouhou i krátkou osu LK s optimálním inverzním časem stanoveným dle sekvencí Looka a Lockera pro následné hodnocení přítomnosti a typu LGE. Parametry kontrastních sekvencí byly: čas odezvy (echo time) 1.19ms, repetiční čas (repetition time) 3.7ms, úhel otočení (flip angle) 15°, matrix 209x164, zorné pole (field of view) 310mm, inverzní čas 250-350ms (Maceira A. M. et al., 2005; Syed I. S. et al., 2010; Ruberg F. L. et al., 2009).

V bazálních řezech LK na krátkou osu jsme měřili rozměry LVEDD a IVS. Objemy, ejekční frakce LK a její hmotnost byly stanoveny na základě manuálního obtažení end-diastolických a end-systolických kontur endokardu a epikardu LK za využití dedikovaného softwaru (Extended MR WorkSpace 2.6.3.4, Philips, Netherlands). Papilární svaly nebyly do výpočtu hmotnosti LK zahrnuty. Hodnocení přítomnosti a typu LGE na pozdních postkontrastních skenech bylo prováděno na základě konsenzu dvou odečítajících lékařů. Nálezy LGE byly rozřazeny do těchto skupin: bez přítomnosti LGE, fokální pozitivita LGE, globální subendokardiální sycení, globální transmurní homogenní či globální transmurní heterogenní přítomnost LGE. Obtížné stanovování správného inverzního času, tzv. nulování myokardu, bylo taktéž bráno v úvahu.

### 3.1.4. Statistická analýza

Získaná data uvádíme jako průměrnou hodnotu  $\pm$  standardní odchylku či jako číslo a procento z celého počtu subjektů. Hodnoty získané echokardiograficky a vyšetřením CMR byly porovnány užitím Studentova t-testu. Za statisticky signifikantní byla považována hodnota  $p < 0,05$ . Statistická analýza byla provedena komerčně dostupným softwarem JMP 5.1. (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA).



## 3.2. Zjednodušené echokardiografické hodnocení relativního apikálního zachování longitudinálního strainu levé komory

### 3.2.1. Studovaný soubor

Retrospektivně jsme analyzovali klinická, laboratorní, EKG a echokardiografická data 20 pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií (ALAC), 20 jedinců s hypertrofií LK vzniklou na podkladě arteriální hypertenze (HLVH) a 20 nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií při Fabryho chorobě (FD). Jedinci s ALAC měli diagnózu stanovenou na základě splnění platných diagnostických kritérií (Gertz M. A. et al., 2005) včetně histologického průkazu amyloidu, a to u 11 pacientů EMB a u 9 pacientů extrakardiální biopsií. Pacienti vybraní k analýze RAS longitudinálního strainu (LS) museli mít přítomen sinusový rytmus a nesměli mít raménkovou blokádu na EKG, nesměli mít implantovaný kardiostimulátor, nesměli být po kardiochirurgické operaci, či mít přítomnu regionální poruchu kinetiky nebo významnou chlopenní vadu. Dalším zařazovacím kritériem byla přítomnost adekvátně technicky provedené a nahrané smyčky apikální čtyřdutinové projekce, umožňující spolehlivě hodnotit longitudinální strain ve všech segmentech mezikomorového septa a bočné stěny LK. Ke srovnání jsme v echokardiografické databázi vyhledali 40 kontrolních pacientů se srovnatelnou tíží koncentrické hypertrofie LK, definovanou pomocí průměrné tloušťky stěny LK (MLVWT), jež byla spočtena jako aritmetický průměr z tloušťky interventrikulárního septa a zadní stěny LK. 20 kontrolních jedinců byli nemocní s HLVH, kteří nesměli mít přítomnu jinou možnou příčinu srdeční hypertrofie než arteriální hypertenzi. Dalších 20 kontrolních jedinců představovali pacienti s FD, tj. koncentrickou formou hypertrofické kardiomyopatie při Fabryho chorobě. Fabryho chorobu měli tito pacienti diagnostikováni na základě deficitu aktivity  $\alpha$ -galaktosidázy A v leukocytech a plasmě a potvrzenou genetickou analýzou (Eng C. M. et al., 2006). Koncentrická hypertrofie LK byla definována podle současných doporučení jako hmotnost LK indexovaná tělesným povrchem (LVMI)  $> 115\text{g/m}^2$  pro muže a  $> 95\text{g/m}^2$  pro ženy při relativní tloušťce stěny (RWT) nad 0,42 (Lang R. M. et al., 2015). Relativní tloušťka stěny byla spočtena jako poměr dvojnásobku tloušťky zadní stěny (PW) k end-diastolickému rozměru LK (LVEDD) (Lang R. M. et al., 2015). I u těchto 40 kontrolních jedinců musely být před zařazením do kontrolní skupiny splněny podmínky uvedené výše.

### 3.2.2. Echokardiografie

Všechna echokardiografická vyšetření byla provedena na přístroji Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Echokardiografická vyšetření analyzovaných pacientů zahrnovala záznamy smyček umožňující adekvátní hodnocení longitudinálního strainu LK v apikální čtyřdutinové projekci metodou speckle trackingu. Analyzované smyčky musely být nahrány se snímkovací frekvencí nad 50 snímků za sekundu, nesmělo docházet k výpadkům, artefaktům či neadekvátní vizualizaci jakéhokoli ze septálních či laterálních segmentů zobrazovaných v apikální čtyřdutinové projekci v průběhu srdečního cyklu. Z dvojrozměrného zobrazení z parasternálních projekcí na dlouhou osu LK byly hodnoceny rozměry IVS, LVEDD, PW, LAD. Hmotnost LK byla spočtena modifikovanou rovnicí dle Devereuxe (Devereux R. B. et al., 1986) a indexována na tělesný povrch (LVMI). Hodnoty LVEDV a LVESV i objem levé síně následně indexovaný na povrch těla (LAVi) byly hodnoceny Simpsonovou metodou disků z apikální čtyřdutinové projekce (Weyman A. E., 1982). EF LK byla spočtena podle standardní formule  $(LVEDV-LVESV)/LVEDV$ . Pulzně

dopplerovskou technikou s umístěním vzorkovacího objemu na úrovni mezi vrcholy mitrálních cípů byl v apikální čtyřdutinové projekci registrován transmitrální tok, kde byly měřeny vrcholové rychlosti časně diastolického proudění (E) a pozdně diastolického proudění (A), decelerační čas vlny E (DT). Časně diastolické rychlosti septálního a laterálního mitrálního anulu byly měřeny tkáňovou pulzně dopplerovskou technikou v apikální čtyřdutinové projekci a jejich hodnoty byly zprůměrovány ( $e'$ ) (Nagueh S. F. et al., 2009). Za přítomnost perikardiálního výpotku byla považována echolucenční separace listů perikardu v diastole patrná v jakékoli projekci. Longitudinální strain byl vyhodnocován pomocí dedikovaného softwaru, který je standardní součástí pracovní stanice EchoPAC (EchoPAC V.113, Advanced Analysis Technologies, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). V apikální čtyřdutinové projekci byly manuálně označeny endokardiální kontury mezikomorového septa a bočné stěny LK. Automatickou analýzou založenou na technice speckle trackingu byla následně provedena detekce myokardiálních kontur v průběhu celého srdečního cyklu, která byla vždy zkontrolována hodnotitelem a případně manuálně korigována s následnou automatickou reanalýzou. Následně byly softwarem automaticky vyhodnoceny maximální systolické hodnoty LS z bazálních, midventrikulárních a apikálních segmentů interventrikulárního septa a laterální stěny LK. Jejich hodnoty jsme na jednotlivých úrovních LK zprůměrovali s cílem získat hodnoty průměrného longitudinálního strainu pro bazální, midventrikulární a apikální oblast komory. Relativní apikální zachování longitudinálního strainu LK (RAS LS) pak bylo hodnoceno jako poměr apikálního longitudinálního strainu ku součtu bazálního a midventrikulárního longitudinálního strainu:  $RAS\ LS = \text{apikální LS} / (\text{bazální LS} + \text{midventrikulární LS})$ .

### 3.2.3. Statistická analýza

Kontinuální proměnné uvádíme jako průměrnou hodnotu  $\pm$  standardní odchylku, nominální proměnné pak procentem z celku. Pro testování rozdílů základních kontinuálních proměnných jsme užili Kruskal-Wallisův test s post hoc testováním dle Dunna k porovnání jednotlivých skupin vzhledem k abnormálnímu rozložení těchto proměnných. Pro nominální data jsme užili Chi-kvadrát test či Fisherův test s post hoc korekcí dle Holma. Síla proměnných k odlišení ALAC od ostatních dvou skupin byla posouzena logistickým modelem, optimální cut-off hodnoty byly definovány na základě ROC analýzy se stanovením ploch pod křivkou (AUC). Pro multivariální modelování jsme užili vnořené (nested) logistické modely ke zjištění aditivní prediktivní síly RAS LS k již známým prediktorům srdeční amyloidózy, jakými jsou přítomnost perikardiálního výpotku, nízká voltáž na EKG, DT či poměr  $E/e'$  jakožto neinvazivní markery LK plnicích tlaků. Pro porovnání vnořených modelů bylo použito likelihood ratio (LR) testu. Statistická analýza byla provedena použitím R software (R software V 3.2.3, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Hodnota  $p < 0.05$  byla hodnocena jako statisticky významná.

## 4. Výsledky

### 4.1. Výsledky magneticko-rezonanční části disertační práce

Klinické nálezy, echokardiografické a morfologicko-funkční CMR parametry jsou přehledně uvedeny v tabulce (Tab.1). Většina pacientů byla ve funkční třídě NYHA III-IV, EF  $< 50\%$  byla dle echokardiografických parametrů detekována u 5 pacientů, dle vyšetření CMR u 6 jedinců. U žádného z vyšetřovaných nebyla přítomna dilatace LK.

Pokročilá stádia diastolické dysfunkce byla nalezena u poloviny pacientů. Statisticky jsme nezjistili rozdíly v echokardiografickém a CMR posouzení tloušťky IVS, LVEDD a EF LK. Byly přítomny statisticky signifikantní rozdíly mezi echokardiografickým a CMR měřením hmotnosti LK ( $p < 0.001$ ) a LVEDV ( $p < 0.01$ ).

**Tab. 1** Klinické, echokardiografické a morfologicko-funkční CMR parametry

věk (roky)	65 ± 9
pohlaví (muži)	15 (68%)
NYHA třída III nebo IV	13 (59%)
echokardiografické parametry	
IVS (mm)	14 ± 2
LVEDD (mm)	45 ± 5
hmotnost LK (g)	223 ± 53 *
LVEDV (ml)	92 ± 29 **
EF LK (%)	59 ± 11
pseudonormalizované či restriktivní plnění LK	11 (50%)
LAD (mm)	46 ± 7
CMR parametry	
IVS (mm)	15 ± 3
LVEDD (mm)	43 ± 6
hmotnost LK (g)	140 ± 47
LVEDV (ml)	123 ± 42
EF LK (%)	59 ± 11

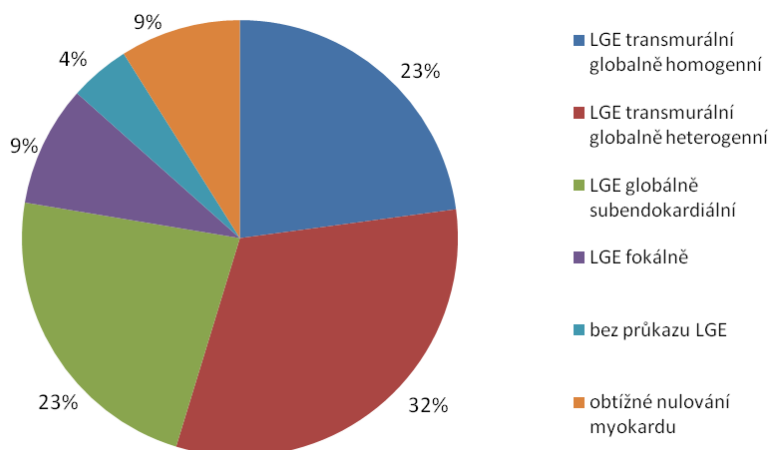
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka či jako počet subjektů a procento z celku.

\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$  pro echokardiografické vs. magneticko-rezonanční parametry

IVS – interventrikulární septum, LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory, LVEDV – end-diastolický objem levé komory, EF – ejekční frakce levé komory, LAD – rozměr levé síně

Přítomnost jednotlivých typů LGE u studované skupiny je přehledně vyjádřena na následujícím grafu (Graf.1).

**Graf. 1** Četnost jednotlivých typů LGE u studovaného souboru



Globální transmurální homogenní LGE jsme prokázali u 5 pacientů (23%) a globální transmurální heterogenní LGE u 7 pacientů (32%), globální subendokardiální LGE u 5 nemocných (23%). Celkově byl tedy globální LGE prokázán u 78% pacientů. U dalších 2 pacientů (9%) bylo přítomno obtížné nulování myokardu. U dalších 2 nemocných (9%) byl LGE přítomen ložiskově. U jednoho pacienta jsme přítomnost LGE neprokázali. Mezi pacienty s přítomným některým subtypem globálního LGE a ostatními pacienty jsme nenalezli ani echokardiograficky ani CMR jiný signifikantně odlišný parametr.

#### 4.2. Výsledky zjednodušeného echokardiografického hodnocení relativního apikálního zachování longitudinálního strainu levé komory

Klinické a laboratorní ukazatele všech studovaných jedinců jsou prezentovány v tabulce (Tab.2).

**Tab. 2 Klinické a laboratorní ukazatele studovaných jedinců**

	ALAC (n= 20)	FD (n = 20)	HLVH (n = 20)
věk (roky)	64 ± 12	54 ± 9*	62 ± 14
pohlaví (muži)	14 (70%)	11 (55%)	17 (85%)
tělesný povrch (m <sup>2</sup> )	1.90 ± 0.17	1.74 ± 0.12*	2.10 ± 0.17 <sup>†,“</sup>
tepová frekvence (min <sup>-1</sup> )	78 ± 15	64 ± 9*	69 ± 11
systolický krevní tlak (mmHg)	107 ± 16	133 ± 20*	141 ± 23 <sup>†</sup>
diastolický krevní tlak (mmHg)	64 ± 14	78 ± 10*	75 ± 15 <sup>†</sup>
NYHA třída III nebo IV	15 (75%)	2 (10%)*	1 (5%) <sup>†</sup>
diabetes mellitus	1 (5%)	0 (0%)	10 (50%) <sup>†,“</sup>
Hyperlipidémie	8 (40%)	7 (35%)	10 (50%)
hemoglobin (g/L)	127 ± 16	138 ± 13	138 ± 18
sérový kreatinin (μmol/L)	186 ± 135	126 ± 117*	143 ± 135

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, nebo jako počet subjektů a jejich procento z celku.

\* p < 0.05 FD vs. ALAC, †p < 0.05 HLVH vs. ALAC, “ p < 0.05 HLVH vs. FD

ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie LK

Pacienti s FD byli signifikantně mladší a měli nižší tepovou frekvenci než jedinci s ALAC. Hodnoty krevního tlaku byly u pacientů s ALAC významně nižší ve srovnání s oběma kontrolními skupinami. Přítomnost výraznějších známek srdečního selhání vyjádřených třídami NYHA III a IV byla vyšší u nemocných s ALAC oproti pacientům s FD i HLVH.

Standardní echokardiografická data a EKG parametry jsou uvedeny v tabulce (Tab.3).

**Tab. 3 Standardní echokardiografická data a EKG parametry studovaných jedinců**

	<b>ALAC (n = 20)</b>	<b>FD (n = 20)</b>	<b>HLVH (n = 20)</b>
IVS (mm)	15.5 ± 2.2	15.5 ± 3.1	14.6 ± 1.0
MLVWT (mm)	14.8 ± 2.0	14.5 ± 2.0	14.1 ± 0.7
RWT	0.64 ± 0.15	0.56 ± 0.12	0.52 ± 0.09 <sup>†</sup>
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	141 ± 32	178 ± 52 <sup>*</sup>	139 ± 13 <sup>“</sup>
LVEDD (mm)	45 ± 5	49 ± 5	53 ± 5 <sup>†,“</sup>
EF LK (%)	59 ± 9	67 ± 7 <sup>*</sup>	61 ± 8
LAD (mm)	47 ± 5	44 ± 6	45 ± 4
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	43 ± 9	47 ± 14	38 ± 6 <sup>†,“</sup>
E (cm/s)	90 ± 22	74 ± 16 <sup>*</sup>	70 ± 19 <sup>†</sup>
A (cm/s)	47 ± 25	71 ± 18 <sup>*</sup>	77 ± 20 <sup>†</sup>
E/A	2.61 ± 1.60	1.08 ± 0.31 <sup>*</sup>	0.94 ± 0.30 <sup>†</sup>
DT (ms)	187 ± 50	229 ± 52	259 ± 52 <sup>†</sup>
e` (cm/s)	4.5 ± 1.2	6.5 ± 1.5 <sup>*</sup>	9.6 ± 9.4 <sup>†</sup>
E/ e`	22.1 ± 10.1	12.1 ± 4.3 <sup>*</sup>	9.5 ± 4.2 <sup>†</sup>
perikardiální výpotek	15 (75)	0 (0) <sup>*</sup>	1 (5) <sup>†</sup>
nízká voltáž QRS	14 (70)	0 (0) <sup>*</sup>	1 (5) <sup>†</sup>
pseudoinfarkt na EKG	10 (50)	0 (0) <sup>*</sup>	1 (5) <sup>†</sup>

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, či jako počet subjektů a procento z celku.

\* p < 0.05 FD vs. ALAC, †p < 0.05 HLVH vs. ALAC, “ p < 0.05 HLVH vs. FD

A = rychlost pozdně diastolické (síňové) vlny transmitrálního toku, ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, DT = decelerační čas časně diastolické vlny transmitrálního toku, E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního toku, e` = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu, EF LK = ejekční frakce levé komory, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory, IVS = tloušťka interventrikulárního septa, LAD = rozměr levé síně, LAVi = objem levé síně indexovaný na tělesný povrch, LVEDD = end-diastolický rozměr levé komory, LVMi = hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch, MLVWT = střední tloušťka stěn levé komory, RWT = relativní tloušťka stěn levé komory

U pacientů s FD byla statisticky významně vyšší LVMi než u pacientů s ALAC či HLVH. Jedinci s HLVH vykazovali větší LVEDD a menší LAVi než ostatní dvě skupiny nemocných. Pacienti s FD měli významně lepší EF LK oproti nemocným s ALAC. Dopplerovské parametry diastolické funkce a plicních tlaků LK byly podstatně horší u nemocných s amyloidovým srdečním postižením ve srovnání s jedinci s HLVH i FD. Stejně tak přítomnost perikardiálního výpotku a obraz nízké voltáže QRS a pseudoinfarktu na EKG byly významně častěji přítomny ve skupině pacientů s amyloidózou.

Hodnoty maximálního systolického LS na všech třech úrovních LK a RAS LS v apikální čtyřdutinové projekci, hodnocené metodou speckle tracking, jsou uvedeny v následující tabulce (Tab.4)

**Tab. 4** Hodnoty maximálního systolického longitudinálního strainu a relativního zachování apikálního strainu v A4C projekci u studovaných jedinců

	ALAC (n= 20)	FD (n = 20)	HLVH (n = 20)
bazální LS (%)	5.2 ± 2.9	11.4 ± 2.0*	13.4 ± 3.3 <sup>†</sup>
midventrikulární LS (%)	9.4 ± 2.3	12.8 ± 2.6*	15.7 ± 3.1 <sup>†,“</sup>
apikální LS (%)	15.7 ± 3.3	18.1 ± 5.8	21.1 ± 4.9 <sup>†</sup>
RAS LS	1.23 ± 0.64	0.75 ± 0.19*	0.75 ± 0.23 <sup>†</sup>

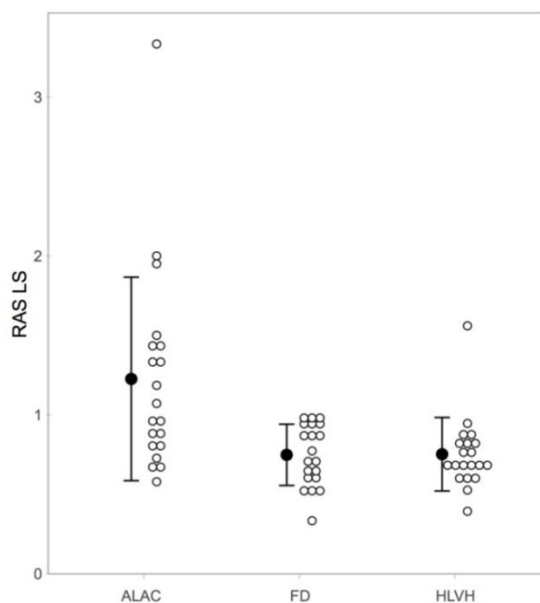
Výsledky jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota ± standardní odchylka.

\* p < 0.05 FD vs. ALAC, †p < 0.05 HLVH vs. ALAC, “ p < 0.05 HLVH vs. FD

A4C = apikální čtyřdutinová projekce, ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory, LS = longitudinální strain, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů,

Průměrné hodnoty maximálního systolického LS v bazálních a midventrikulárních segmentech LK byly signifikantně nižší u pacientů s ALAC oproti jedincům s FD i oproti nemocným s HLVH. Průměry maximálních systolických LS apikálních segmentů nebyly odlišné u pacientů s ALAC oproti pacientům s FD, ale u nemocných s HLVH byly maximální systolické hodnoty LS apikálních segmentů významně vyšší oproti jedincům s FD i ALAC. RAS LS byl ale signifikantně vyšší u pacientů s ALAC oproti oběma ostatním skupinám, jak je též graficky vyjádřeno v grafu (Graf.2). Na tomto grafu je ale též patrný významný překryv hodnot RAS LS mezi jednotlivými skupinami pacientů. Analýzou ROC byla stanovena optimální hodnota RAS LS pro odlišení pacientů s ALAC od jedinců s FD a HLVH, která činila 0,88 se 70% senzitivitou a 75% specificitou (AUC 0,79).

**Graf. 2** RAS LS u studovaných jedinců



ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů

Jako signifikantní univariální prediktory ALAC byly vyhodnoceny RAS LS, poměr E/A, DT, e', poměr E/e', přítomnost perikardiálního výpotku, nízká voltáž QRS komplexu a pseudoinfarktový obraz, jak je uvedeno v tabulce (Tab.5).

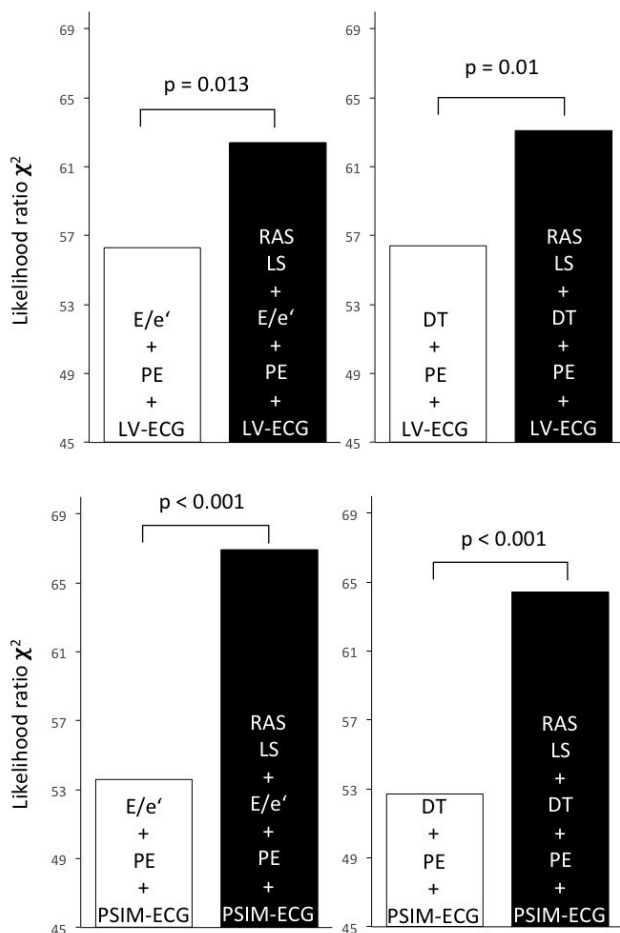
**Tab. 5 Signifikantní univariální prediktory ALAC**

	odds ratio (95% CI)	hodnota p	ROC AUC (95% CI)	optimální cut-off hodnota	senzitivita (%)	specifita (%)
RAS LS	67.9 (4.8-953.1)	0.002	0.79 (0.66-0.92)	> 0.88	70	75
E/A	7.4 (2.3-24.0)	< 0.001	0.80 (0.65-0.95)	> 1.67	65	98
DT	0.98 (0.96-0.99)	0.002	0.78 (0.65-0.91)	< 192	60	85
e'	0.37 (0.22-0.63)	< 0.001	0.87 (0.78-0.96)	< 5.0	75	79
E/e'	1.35 (1.14-1.59)	< 0.001	0.88 (0.78-0.98)	> 14.6	80	84
perikardiální výpotek	117 (18-2367)	< 0.001		přítomnost	75	98
nízká EKG voltáž	86 (14-1720)	< 0.001		přítomnost	70	97
pseudoinfarkt na EKG	3.6 (1.8 – 6.6)	0.001		přítomnost	50	97

A = rychlost pozdně diastolické (síňové) vlny transmitrálního toku, DT = decelerační čas časně diastolické vlny transmitrálního toku, E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního toku, e' = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů, ROC AUC = plocha pod křivkou v ROC analýze (z angl. receiving operator characteristics area under the curve)

Použitím multivariálního modelování byla demonstrována statisticky významná aditivní prediktivní síla RAS LS v diagnostice ALAC k známým prediktorům její přítomnosti, konkrétně nízké voltáži či nálezu pseudoinfarktu na EKG, přítomnosti perikardiálního výpotku a markerům plicních tlaků LK, DT a poměru E/e', jak je ukázáno v grafu (Graf.3).

**Graf. 3 Čtyři multivariantní modely demonstrující významnou aditivní diagnostickou hodnotu RAS LS LK v A4C projekci k zavedeným prediktorům AL amyloidové kardiomyopatie**



DT = decelerační čas časně diastolické vlny transmitrálního toku, E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního toku, e' = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu, LV-ECG = nízká voltáž QRS kmitu na EKG, PE = perikardiální výpotek, PSIM-ECG = přítomnost "pseudoinfarktu" na EKG, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů

## 5. Diskuse

Výsledky prezentované v této disertační práci přináší důležitá fakta pro neinvazivní diagnostiku AL amyloidové kardiomyopatie. Prokázali jsme, že měření síly IVS, rozměrů LK a její EF echokardiograficky a CMR je srovnatelné, ale echokardiografické vyšetření nadhodnocuje celkovou hmotnost LK a naopak podhodnocuje její objemy u pacientů s AL amyloidózou srdeční. Dosud se touto problematikou u AL amyloidózy nezabývala žádná jiná studie. Obecně jsou naše zjištění v souladu s výsledky dosud publikovaných srovnávacích prací provedených jak u normálních jedinců, tak u nemocných trpících jinými srdečními patologiemi, než je amyloidová kardiomyopatie (Allison J. D. et al., 1993; Bottini P. B. et al., 1995; Missouriis C. G. et al., 1996; Devlin A. M. et al., 1999). Echokardiografie nadhodnocuje hmotnost LK hlavně u pacientů s její hypertrofií (Bottini P. B. et al., 1995; Devlin A. M. et al., 1999). Výpočet hmotnosti LK z echokardiografického vyšetření je založen pouze na změření tří jednorozměrných údajů (Devereux R.



B. et al., 1986) a předpokládá určitý tvar LK, na jehož základě byl výpočet odvozen. Tento ideální tvar rotačního elipsoidu je však při hypertrofii LK narušen. Navíc v parasternální projekci na dlouhou osu LK z níž jsou rozměry standardně měřeny je zadní stěna LK více vzdálena od sondy. S postupující vzdáleností od sondy dochází ke zhoršení prostorového rozlišení, což dále přispívá k obtížnějšímu měření rozměru zadní stěny, a tak potenciálně k nadhodnocení hmotnosti LK. K těmto závěrům došli i zmiňovaní autoři, přičemž Bottini et al. zkoumali jedince s hypertrofií na podkladě arteriální hypertenze, Devlin et al. pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií. Naopak podhodnocení objemu LK echokardiograficky je zapříčiněno pravděpodobně dvěma hlavními faktory. Jedním je zkrácení dlouhé osy LK při echokardiografickém vyšetření, kde často není zachycena zcela apikální část LK. Druhým faktorem je vynechání objemu výtokového traktu LK, který není zobrazen při echokardiografickém vyšetření z apikální dvou- a čtyř- dutinové projekce, jež se standardně využívají pro kvantifikaci LK objemu Simpsonovou metodou disků (Bellenger N. G. et al., 2000; Wood P. W. et al., 2014). CMR volumetrie spočívá v součtu na sebe navazujících řezů orientovaných na krátkou osu LK a pokrývá tak její celkovou délku od baze k hrotu. Nedochozí ani ke špatnému hodnocení objemu hrotové části komory, ani není z celkového objemu LK vynechán objem jejího výtokového traktu (Schulz-Menger J. et al., 2013). Dalším momentem, který může přispívat ke zmenšení přesnosti echokardiografického hodnocení je obtížnější rozlišení hranice endokardu. Značnou výhodou bude jistě rutinní používání trojdimenzionální (3D) echokardiografie, která není zatížena uvedenými limitacemi a ve studiích se jeví být i pro kvantifikaci uváděných parametrů zcela srovnatelná s CMR (Chang S. A. et al., 2013).

Naše výsledky dále potvrzují významný přínos vyšetření CMR s využitím techniky LGE v diagnostice srdeční AL amyloidózy. Dosud provedené práce u pacientů s amyloidózou srdeční nebyly jednotné stran typu LGE pozorovaného u pacientů s amyloidovou kardiomyopatií. Někteří autoři prokazovali ve svých pracích difuzní subendokardiální typ LGE jako poměrně specifický právě pro amyloidovou srdeční infiltraci (Maceira A. M. et al., 2005; Vogelsberg H. et al., 2008; Austin B. A. et al., 2009). Po řadě prokázali tito autoři difuzní subendokardiální typ LGE u 69%, 80% a 76% pacientů s amyloidovou kardiomyopatií. Jiní autoři naopak popsali u pacientů s amyloidózou srdeční LGE ve výrazně variabilní distribuci (Perugini E. et al., 2006). Největší studií zabývající se LGE u pacientů s amyloidovou kardiomyopatií je dosud práce Syeda et al., v níž se jako nejspecifičtější typ LGE jevil nález globálního LGE transmurně či subendokardiálně, který byl nalezen u 83% jedinců (Syed I. S. et al., 2010). I námi získané výsledky jsou v soulase s daty posledně citované studie. Globální typ sycení LGE jsme pozorovali u téměř 80% našich pacientů s prokázanou srdeční AL amyloidózou. Na základě našich dat a v soulase s předchozími studiemi publikovanými na toto téma považujeme tedy jakýkoli typ globálního, difuzního LGE, ať už subendokardiální, homogenní transmurní či heterogenní transmurní za poměrně specifický nález svědčící v terénu zesílených stěn LK výrazně pro amyloidózu srdeční. U ostatních kardiomyopatií jsou nálezy lokalizace, resp. typů LGE odlišné.

Jsme si vědomi některých limitací této první části naší práce. Hlavní limitací je jistě relativně nízký počet studovaných pacientů. Nicméně srdeční amyloidóza je poměrně vzácnou diagnózou a počet námi zkoumaných pacientů se zásadně neodlišuje od počtu zařazených pacientů i v ostatních citovaných pracích (Maceira A. M. et al., 2005; Perugini E. et al., 2006; Austin B. A. et al., 2009). Další limitací je fakt, že ne u všech pacientů byla srdeční amyloidóza prokázána přímo EMB, což by samozřejmě zvýšilo validitu našich dat. Nicméně ani pro běžnou klinickou praxi není

k postavení diagnózy srdeční amyloidózy EMB vyžadována, pokud je přítomna pozitivita extrakardiální biopsie a jasně a přesvědčivě jsou splněna echokardiografická kritéria srdeční amyloidózy (Gertz M. A. et al., 2005). Též i ve většině ostatních zmiňovaných studiích nebyla EMB z těchto důvodů prováděna u všech pacientů (Maceira A. M. et al., 2005; Perugini E. et al., 2006; Syed I.S. et al., 2010; Austin B. A. et al., 2009). Limitací naší práce je i zahrnutí nemocných jen se srdečním postižením v rámci AL amyloidózy a nikoli s druhým nejčastějším typem amyloidové kardiomyopatie na podkladě transthyretinové amyloidózy. Je to dáno minimálním počtem diagnostikovaných jedinců s tímto typem srdeční amyloidózy v době studie. Na základě prací ostatních autorů (Maceira A. M. et al., 2005; Austin B. A. et al., 2009; Syed I. S. et al., 2010) lze ale předpokládat, že výsledky u nemocných s transthyretinovou amyloidózou a AL amyloidózou by nebyly významně odlišné.

Regionální rozdíly v kinetice stěn LK u pacientů s amyloidózou srdeční popsali poprvé Belkin et al. (Belkin R. N. et al., 2010). Změny kinetiky LK hodnotili pouze vizuálně, kvalitativně, a popsali zachované ztlusťování apikálních segmentů a hypokinezu midventrikulárních a bazálních segmentů LK. Fenomén RAS LS byl poprvé popsán Phelanem et al., kteří tento parametr hodnotili za užití metody speckle trackingu (Phelan D. et al., 2012) u 55 jedinců se srdeční amyloidózou a srovnávali je se skupinou dalších 30 pacientů se srovnatelnou tloušťkou stěn LK, ať už vzniklou na podkladě hypertrofické kardiomyopatie (15 pacientů) či aortální stenózy (15 pacientů). Hodnota RAS LS kalkulovaného ze všech tří apikálních projekcí >1,0 relativně spolehlivě, s 93% senzitivitou a 82% specificitou, v této práci odlišovala pacienty se srdeční amyloidózou od ostatních skupin nemocných. Korejští autoři (Lee G. Y. et al., 2015) vyhodnocovali také RAS LS u pacientů s amyloidovou kardiomyopatií. Následně na základě získaných výsledků generovali polární mapu, tzv. bull's eye, s barevným vyjádřením hodnot LS jednotlivých segmentů. Vypočtený RAS byl sice signifikantně odlišný u skupiny pacientů se srdeční amyloidózou oproti kontrolní skupině, nicméně vykazoval značný překryv hodnot mezi oběma skupinami a jako samostatný ukazatel ho nebylo dle autorů možno užít k odlišení pacientů s amyloidovou kardiomyopatií. Pokud bylo však hodnoceno zachování strainu apikálních segmentů jen kvalitativně na polárních mapách, tedy jako buďto přítomnost či absence RAS, zvyšoval tento ukazatel plochu pod křivkou v ROC analýze podstatně více. Přítomnost takto vizuálně hodnoceného RAS LS byla pozorována u dvou třetin pacientů se srdeční amyloidózou. RAS patrný z polární mapy je dle autorů snazším a praktičtějším ukazatelem, který je možno využít společně s dalšími ukazateli ke zlepšení diferenciální diagnózy amyloidové kardiomyopatie. Dalšími autory zabývajícími se regionálními změnami LS u pacientů s amyloidózou srdeční byli Liu et al. (Liu D. et al., 2013). Ti ve své práci demonstrovali u nemocných s amyloidovou kardiomyopatií přítomnost gradientu LS od baze k apexu i jen hodnocením pouze kinetiky interventrikulárního septa. Apiko-bazální gradient LS byl kalkulován odlišně než v dosud uvedených pracích jako poměr LS apikálního segmentu interventrikulárního septa k LS bazálního segmentu. Optimální cut-off hodnotou byla na základě ROC analýzy zvolena hodnota 2,1. Při kombinaci apiko-bazálního gradientu LS nad 2.1 společně s DT < 200msec dosahovali autoři v práci 88% senzitivity, 100% specificity, 100% pozitivní prediktivní hodnoty a 96% negativní prediktivní hodnoty.

Příčiny zjišťovaného apiko-bazálního gradientu LS nejsou zatím zcela jasné a mohou být multifaktoriální. Jednou ze zvažovaných příčin je pravděpodobně přímý cytotoxický vliv deponovaného amyloidu v terénu zvýšeného zatížení bazálních a midventrikulárních partií LK, které vyplývá z její nesféřičnosti (Grossman W. et al., 1975; Carasso S. et al.,

2009, Zhong L. et al., 2009; Brenner D. A. et al., 2004; Liu D. et al., 2013). Vzhledem k orientaci myokardiálních vláken se v oblasti apikálních srdečních segmentů může více uplatňovat kontrakce ve směru krátké srdeční osy. LS apikálních segmentů může být tak méně narušen díky přispívajícímu vlivu kontrakce v krátké srdeční ose, která bývá u pacientů se srdeční amyloidózou déle zachována než kontrakce longitudinální (Lee G. Y. et al., 2015). Velikým otazníkem zůstává stále histologicky neověřený předpoklad zvýšené depozice amyloidu predilekčně do bazálních popřípadě midventrikulárních segmentů. Pro tuto hypotézu svědčí nálezy výraznějšího zesílení stěn v bazálních a midventrikulárních segmentech LK oproti apikálním oblastem (Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013; Bravo P. E. et al., 2018). Tomuto odpovídá i zjištěný gradient LGE od baze k apexu popsáný v pracích Williamse et al. či Baccouche et al. (Williams L. K. et al., 2017; Baccouche H. et al., 2012). I scintigrafické studie zaměřené na průkaz deponovaného amyloidu svědčí pro větší akumulaci této patologické substance v bazálních až midventrikulárních oblastech (Bravo P. E. et al., 2018; Van Der Gucht A. et al., 2018; Sperry B. W. et al., 2018). Citované studie tak dokumentují předpokládanou predilekci depozice amyloidu převážně do bazálních a midventrikulárních segmentů LK, což je pravděpodobnou příčinou snížení longitudinálního strainu těchto oblastí. Nicméně k ověření tohoto předpokladu je potřeba ještě dalších prací, které by tuto myšlenku prokázaly i histopatologicky.

Výsledky naší echokardiografické studie jsou v soulase s dosud publikovanými pracemi a přinášejí z klinického pohledu velmi důležitý poznatek, že zjednodušeně hodnocený RAS LS pouze v apikální čtyřdutinové projekci se statisticky signifikantně odlišuje u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií od ostatních jedinců s koncentrickou hypertrofií LK, nelze jej však vzhledem k výraznému překryvu hodnot užít jako jediného suverénního kritéria k odlišení těchto skupin nemocných. Tento náš poznatek je shodný s pozorováním korejských autorů, jak již bylo uvedeno výše (Lee G. Y. et al., 2015). Zjednodušené hodnocení RAS LS lze však pro jeho významnou aditivní hodnotu s výhodou užít v diagnostice amyloidové kardiomyopatie v kombinaci s dalšími tradičními echokardiografickými (E/e', DT, perikardiální výpotek) a EKG (nízká voltáž QRS komplexu, nález tzv. pseudoinfarktu) prediktory přítomnosti AL amyloidózy srdce. Tento komplexní přístup jistě zvyšuje přesnost echokardiografické diagnostiky AL amyloidové kardiomyopatie a potenciálně amyloidózy srdce obecně.

V našem souboru pacientů s amyloidovou kardiomyopatií byli zahrnuti pouze pacienti s AL amyloidózou. Limitem tak může být absence pacientů s transthyretinovou amyloidózou. I zde je to dáno minimálním počtem diagnostikovaných jedinců s tímto typem srdeční amyloidózy v době studie. Nicméně zachování deformace apikálních srdečních segmentů u pacientů s transthyretinovou amyloidózou bylo již dokumentováno v pracích jiných autorů (Phelan D. et al., 2012; Smiseth O. A. et al., 2016). Lze tak předpokládat, že výsledky naší studie je možné extrapolovat i na populaci jedinců s tímto druhým hlavním typem amyloidózy postihujícím srdce. Další možnou limitací naší práce může být i fakt, že ne všichni pacienti s amyloidovou kardiomyopatií měli srdeční postižení prokázáno pomocí EMB. Avšak pacienti, jež neměli EMB provedenou, měli AL amyloidózu diagnostikovanu extrakardiální biopsií a zároveň jasně splňovali echokardiografická kritéria postižení srdce amyloidózou dle současných doporučení (Gertz M. A. et al., 2005). I v prakticky všech ostatních pracích, zabývajících se hodnocením RAS LS, nebyly EMB prováděny u všech nemocných, a část studovaných jedinců byla diagnostikována, stejně jako

v naší studii, na základě kombinace positivity extrakardiální biopsie a echokardiografických známek amyloidové kardiomyopatie.

## **6. Závěry**

Výsledky první části předkládané disertační práce prokázaly, že CMR hodnocení jednorozměrných parametrů LK a její EF je srovnatelné s echokardiografickými nálezy. Echokardiografie však oproti magnetické rezonanci významně nadhodnocuje hmotnost LK a podhodnocuje její objemy. Jakýkoli typ globálního LGE – subendokardiální nebo transmurální homogenní či heterogenní - lze prokázat u více než tří čtvrtin pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií. Byla tak potvrzena hypotéza, že globální LGE, reflektující předpokládanou difuzní infiltraci myokardu amyloidem, je nejčastějším typem LGE u jedinců s AL amyloidovou kardiomyopatií. Vyšetření magnetickou rezonancí se tak ukazuje jako relativně spolehlivá neinvazivní metoda k posouzení myokardiálního poškození u pacientů s AL amyloidózou, kdy globální transmurální či subendokardiální typ LGE v terénu koncentrického zesílení stěn LK může být považován za patognomonický pro AL amyloidovou kardiomyopatii.

V druhé části disertační práce byla potvrzena i další hypotéza, že hodnoty RAS LS získané zjednodušeným přístupem v echokardiografické apikální čtyřdutinové projekci se budou vzhledem difuznímu zesílení stěn LK u AL srdeční amyloidózy významně odlišovat od hodnot RAS zjištěných u jiných příčin koncentrické hypertrofie LK. Zjednodušené hodnocení parametru RAS LS pouze z apikální čtyřdutinové projekce tak představuje atraktivní nástroj ke zpřesnění echokardiografické diagnostiky AL amyloidové kardiomyopatie. Vzhledem k značnému překryvu hodnot RAS LS u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií a u jedinců s jinými příčinami koncentrické hypertrofie LK je však nutné v diferenciální diagnostice AL srdeční amyloidózy zjednodušenou analýzu RAS LS kombinovat s dalšími tradičními echokardiografickými a EKG prediktory srdeční AL amyloidózy.

Souhrnně konstatujeme, že výsledky předložené disertační práce potvrzují významný přínos zkoumaných metod, tj. techniky pozdního syčení kontrastní látkou při vyšetření magnetickou rezonancí a echokardiografického hodnocení deformace LK, v diagnostice AL srdeční amyloidózy, resp. obecně amyloidové kardiomyopatie.

## Literatura :

- ALLISON J.D., FLICKINGER F.W., WRIGHT J.C., FALLS D.G., et al., Measurement of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy using MRI: comparison with echocardiography, *Magn-reson Imaging* 11, 1993, 329 – 334.
- AUSTIN B.A., TANG W.H., RODRIGUEZ E.R., et al., Delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2, 2009, 1369–1377.
- BACCOUCHE H., MAUNZ M., BECK T., et al., Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography, *Echocardiography* 29, 2012, 668–677.
- BELKIN R.N., KUPERSMITH A.C., KHALIQUE O., et al., A novel two-dimensional echocardiographic finding in cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 27, 2010, 1171-1176.
- BELLENGER N.G., BURGESS M.I., RAY S.G., et al., Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J* 21, 2000, 1387 – 1396.
- BOTTINI P.B., CARR A.A., PRISANT L.M., et al., Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 8, 1995, 221 – 228.
- BRAVO P. E., FUJIKURA K., KIJEWski M. F., et al., Relative Apical Sparing of Myocardial Longitudinal Strain Is Explained by Regional Differences in Total Amyloid Mass Rather Than the Proportion of Amyloid Deposits, *JACC Cardiovascular imaging*, 2018 (doi: 10.1016/j.cmg.2018.06.016) [Epub ahead of print].
- BRENNER D.A., JAIN M., PIMENTEL D.R., et al., Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circulation Research* 94, 2004, 1008–1010.
- CARASSO S., COHEN O., MUTLAK D., et al., Differential effects of afterload on left ventricular long and short-axis function: insights from a clinical model of patients with aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Am Heart J* 2009;158:540–5.
- CARROLL J.D., GAASCH W.H., MCADAM K.P., Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation, *The American Journal of Cardiology* 49, 1982, 9–13.
- CHANG S.A., KIM H.K., LEE S.C., et al., Assessment of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography using single-beat capture image. *J Am Soc Echocardiogr* 26, 2013, 436 – 442.
- DEVEREUX R.B., ALONSO D.R., LUTAS E., et al., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *American Journal of Cardiology* 57, 1986, 450–458.
- DEVLIN A.M., MOORE N.M., OSTMAN-SMITH I., A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol* 72, 1999, 258 – 264.
- DUBREY S.W., CHA K., ANDERSON J., et al., The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 91, 1998, 141–157.
- DUBREY S.W., HAWKINS P.N., FALK R.H., Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 97, 2011, 75–84.
- ELLEDER M. Amyloid a amyloidosy. <http://www1.lf1.cuni.cz/udmp/web2/cell/amyloid.pdf> 2009.
- ELLIOTT M.D., KIM R.J., Late gadolinium cardiovascular magnetic resonance in the assessment of myocardial viability, *Coron Artery Dis* 16, 2005, 365–372.
- ENG C. M., GERMAIN D. P., BANIKAZEMI M., et al., Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement, *Genet Med*, 8, 2006, 539–548.
- FALK R.H., Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 112, 2005, 2047–2060.

GERTZ M.A., COMENZO R., FALK R.H., et al., Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, *American Journal of Hematology* 79, 2005, 319–328.

GOENKA A. H., FLAMM S. D., CardiacMagnetic Resonance Imaging for the Investigation of CardiovascularDisorders. Part 1: Current Applications, *Tex Heart Inst* 41(1), 2014, 7-20.

GROSSMAN W., JONES D., MCLAURIN L. P., Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle, *J Clin Invest*, 56, 1975; 56–64.

HOSCH W., BOCK M., LIBICHER M., et al., MR-relaxometry of myocardial tissue: significant elevation of T1 and T2 relaxation times in cardiacamyloidosis, *Invest Radiol* 42, 2007, 636–642.

KARAMITSOS T. D., PIECHNIK S. K., BANYPERSAD S. M., et al., Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 6(4), 2013, 488-497.

KLEIN A. L., HATLE L. K., TALIERCIO C. P., et al., Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis, *Journal of the American College of Cardiology* 16, 1990, 1135–1141.

KOYAMA J., RAY-SEQUIN P.A., DAVIDOFF R., et al., Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis, *The American Journal of Cardiology* 89, 2002, 1067–1071.

LANG R.M., BIERIG M., DEVEREUX R.B., et al., 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 theEuropean Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 2005, 1440–1463.

LANG R. M., BADANO L. P., MOR-AVI V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in Adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 2015, 1–39.

LEE G.Y., KIM H.K., CHOI J.O., et al., Visual Assessment of Relative Apical Sparing Pattern Is More Useful Than Quantitative Assessment for Diagnosing Cardiac Amyloidosis in Borderline or Mildly Increased Left Ventricular Wall Thickness. *Circ J* 79, 2015, 1575-1584.

LIU D., HU K., NIEMANN M., et al., Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy, *CircCardiovasclmaging* 6, 2013, 1066-1072.

LIU D., HU K., Niemann M., et al., Impact of Regional Left Ventricular Function on Outcome For Patients with AL Amyloidosis, *PlosOne* 8, 2013, 1-12.

MACEIRA A.M., JOSHI J., PRASAD S.K., et al., Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis, *Circulation* 111, 2005, 186–193.

MAHRHOLDT H., WAGNER A., JUDD R.M., et al., Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies, *Eur Heart J* 26, 2005, 1461 – 1474.

MCCROHON J.A., MOON J.C., PRASAD S.K., et al., Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardio-vascular magnetic resonance. *Circulation* 108, 2003, 54 – 59.

MERLINI G., BELLOTTI V., Molecular mechanisms of amyloidosis, *The New England Journal of Medicine*349, 2003, 583-596.

MISSOURIS C.G., FORBAT S.M., SINGER D.R., et al., Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 14, 1996, 1005 – 1010.

MOON J.C., REED E., SHEPPARD M.N., et al., The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 43, 2004, 2260 – 2264.

- NAGUEH S. F., APPLETON C.P., GILLEBERT T.C., et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography, *Journal American Society Echocardiography* 22, 2009, 107 – 133.
- NAGUEH S. F., SMISETH O. A., APPLETON C. P., et al., Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 17, 2016, 1321–1360.
- NISHIKAWA H., NISHIYAMA S., NISHIMURA S., et al., Echocardiographic findings in nine patients with cardiac amyloidosis: their correlation with necropsy findings, *Journal of Cardiology* 18, 1988, 121–133.
- PERUGINI E., RAPEZZI C., PIVA T., et al., Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance, *Heart* 92, 2006, 343–349.
- PHELAN D., COLLIER P., THAVENDIRANATHAN P., et al., Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 98, 2012, 1442-1448.
- PORCIANI M. C., LILLI A., PERFETTO F., et al., Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis, *Amyloid* 16, 2009, 63–70.
- QUARTA C. C., SOLOMON S. D., URAIZEE I., et al., Left ventricular structure and function in TTR-related versus AL cardiac amyloidosis, *Circulation* 129, 2014, 1840–1849.
- RUBERG F.L., APPELBAUM E., DAVIDOFF R., et al., Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis, *The American Journal of Cardiology* 103, 2009, 544–549.
- SCHULZ-MENGER J., BLUEMKE D. A., BREMERICH J., et al., Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees taskforce on standardized post processing, *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 2013, 35.
- SIQUEIRA-FILHO A.G., CUNHA C.L., TAJIK A.J., et al., M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis, *Circulation* 63, 1981, 188–196.
- SMISETH O.A., TORP H., OPDAHL A., et al., Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 37, 2016, 1196-1207.
- SPERRY B. W., VRANIAN M. N., TOWER-RADER A., et al., Regional Variation in Technetium Pyrophosphate Uptake in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Impact on Mortality, *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 2018, 234-242.
- SYED I.S., GLOCKNER J.F., FENG D., et al., Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis, *JACC Cardiovascular Imaging* 3, 2010, 155–164.
- URHEIM S., EDVARDSEN T., TORP H., et al., Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function, *Circulation* 102, 2000, 1158–64.
- VAN DER GUCHT A., COTTEREAU A. S., ABULIZI M., et al., Apical sparing pattern of left ventricular myocardial <sup>99m</sup>Tc-HMDP uptake in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, *J NuclCardiol*, 25, 2018, 2072-2079.
- VOGELSBERG H., MAHRHOLDT H., DELUIGI C.C., et al., Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy, *Journal of the American College of Cardiology* 51, 2008, 1022 – 1032.
- WEYMAN A.E., Leftventricle, In: *CrossSectional Echocardiography* 1982, 267.
- WILLIAMS L.K., FORERO J.F., POPOVIC Z.B., et al., Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 2017, 61.
- WOOD P.W., CHOY J.B., NANDA N.C., et al., Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 31, 2014, 87-100.

## Seznam zkratek :

2D = dvourozměrný

3D = trojrozměrný

A = rychlost pozdně diastolické (síňové) vlny transmitrálního průtoku

A4C = apikální čtyřduťinová projekce (z angl. apical four chamber view)

AA = sekundární amyloidóza (z angl. serum amyloid A amyloidosis)

AL = amyloidóza z lehkých řetězců (z angl. light chain amyloidosis)

ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie (z angl. AL amyloid cardiomyopathy)

AUC = plocha pod křivkou (z angl. area under the curve)

CMR = vyšetření srdce magnetickou rezonancí (z angl. cardiac magnetic resonance)

DT = decelerační čas vlny E transmitrálního průtoku (z angl. deceleration time)

E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku

e' = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu

EMB = endomyokardiální biopsie

EF = ejekční frakce (z angl. ejection fraction)

FD = Fabryho choroba (z angl. Fabry disease)

HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory (z angl. hypertensive left ventricular hypertrophy)

IAA = izolovaná síňová amyloidóza (z angl. isolated atrial amyloidosis)

IVS = mezikomorové srdeční septum (z angl. interventricular septum)

LAD = rozměr levé síně (z angl. left atrium diameter)

LAVi = objem levé síně indexovaný na tělesný povrch (z angl. indexed left atrial volume)

LGE = pozdní syčení gadoliníem (z angl. late gadolinium enhancement)

LK = levá komora srdeční

LS = longitudinální strain

LV-ECG = nízká voltáž QRS kmitu na EKG (z angl. low voltage on ECG)

LVEDD = end-diastolický rozměr levé komory (z angl. left ventricular end-diastolic diameter)

LVEDV = end-diastolický objem levé komory (z angl. left ventricular end-diastolic volume)

LVESD = end-systolický rozměr levé komory (z angl. left ventricular end-systolic diameter)

LVESV = end-systolický objem levé komory (z angl. left ventricular end-systolic volume)

LVMi = hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch (z angl. left ventricular mass indexed)

MLVWT = střední tloušťka stěn levé komory (z angl. mean left ventricular wall thickness)

mTTR = mutovaná forma transthyretinu (z angl. Mutated transthyretin)

NYHA = klasifikace dušnosti pacientů se srdečním selháním (z angl. New York Heart Association classification)



PSIM-ECG = přítomnost „pseudoinfarktu“ na EKG (z angl. pseudoinfarkt pattern on ECG)

PW = zadní stěna levé komory (z angl. posterior wall)

PW-TDE = tkáňově dopplerovské měření (z angl. pulse wave tissue doppler imaging)

RAS = relativní apikální „zachování“ (z angl. relative apical sparing)

ROC = ROC analýza (z angl. receiver operating characteristics)

RWT = relativní tloušťka levé komory (z angl. relative wall thickness)

SSA = senilní systémová amyloidóza (z angl. senile systemic amyloidosis)

TTA = transthyretinová amyloidóza (z angl. transthyretin amyloidosis)

TTR = transthyretin

wTTR = divoká forma transthyretinu (z angl. wild-type transthyretin)

## Seznam publikací autora:

Publikace s IF, které jsou ve vztahu k tématu disertační práce:

**Fikrle M.**, Paleček T., Mašek M., et al., The diagnostic performance of cardiac magnetic resonance in detection of myocardial involvement in AL amyloidosis, *Clinical Physiology and Functional Imaging* 36, 2016, 218-224. IF = 2.300 (2016)

**Fikrle M.**, Paleček T., Marek J., et al., Simplified apical four-chamber view evaluation of relative apical sparing of longitudinal strain in diagnosing AL amyloid cardiomyopathy, *Echocardiography*, 35, 2018, 1764-1771. IF = 1.197 (2018)

Paleček T., **Fikrle M.**, Němeček E., et al., Contemporary Treatment of Amyloid Heart Disease, *Current Pharmaceutical Design* 21, 2015, 491-506. IF = 3.052 (2015)

Publikace bez IF, které jsou ve vztahu k tématu disertační práce:

**Fikrle M.**, Paleček T., Kuchynka P., et al., Cardiac amyloidosis: A comprehensive review, *Cor et Vasa* 55, 2013, 60-75.

**Fikrle M.**, Kuchynka P., Mašek M., et al., The benefit of magnetic resonance for diagnosing cardiomyopathy and myocarditis [Přínos magnetické rezonance pro diagnostiku kardiomyopatií a myokarditidy (1. část)], *Vnitřní Lékařství* 62, 2016, 795-803.

**Fikrle M.**, Kuchynka P., Mašek M., et al., The benefit of magnetic resonance for diagnosing cardiomyopathy and myocarditis [Přínos magnetické rezonance pro diagnostiku kardiomyopatií a myokarditidy (2. část)], *Vnitřní Lékařství* 62, 2016, 976-984.

Publikace bez vztahu k tématu disertační práce:

Naňka O., Křížová P., **Fikrle M.**, et al., Abnormal myocardial and coronary vasculature development in experimental hypoxia, *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 291, 2008, 1187-1199. IF = 1.569 (2008)

Naňka O., Petrovová E., **Fikrle M.**, et al., Regulation of Embryonic Cardiac Wall Growth and Vascularization by FGF-2, *FasebJournal* 23, 2009, 642-3. IF = 6.401 (2009).

Kuchynka P., Paleček T., Havránek S., Vítková I., Němeček E., Trčkova R., Berenova D., Kršek D., Podzimková J., **Fikrle M.**, Daněk B. A., Linhart A., Recent-onset dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi* infection, *Herz* 40, 2015, 892-897. IF = 0.751 (2015)

Kuchynka P., Paleček T., Němeček E., **Fikrle M.**, Linhart A., New Therapeutic Aspects of Inflammatory Cardiomyopathy, *Current Pharmaceutical Design* 21, 2015, 459-465. IF = 3.052 (2015)

Paleček T., Kuchynka P., Mašek M., **Fikrle M.**, Podzimková J., Linhart A., Využití magnetické rezonance v diagnostice myokarditidy, *Kardiologie pre prax* 13, 2015, 108-112.