

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Ondřej Materna

Vývoj funkce kardiovaskulárního systému u pacientů

s funkčně jedinou komorou

Development of cardiovascular system function in patients

with a functionally single ventricle.

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 3. října 2021

MUDr. Ondřej Materna

Poděkování

Mé poděkování patří na prvním místě mému školiteli prof. MUDr. Janu Janouškovi, Ph.D. za vedení mé vědecké práce, četné konzultace, cenné rady a spoluautorství v řadě publikací souvisejících i nesouvisejících s tématem disertační práce. Dále bych rád poděkoval prof. MUDr. Václavu Chaloupeckému, CSc. za vydatnou pomoc při získávání patientských dat nezbytných pro náš výzkum, a za jeho podporu jak ve vědecké, tak klinické činnosti. Rovněž děkuji všem svým spoluautorům a dalším spolupracovníkům z Dětského kardiocentra, Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství a dalších pracovišť 2. LF UK a FN Motol, bez jejichž pomoci by vznik této práce byl obtížný nebo dokonce nemožný. Děkuji také za důležitou podporu celé své rodině.

Bibliografická identifikace

Vývoj funkce kardiovaskulárního systému u pacientů s funkčně jedinou komorou

Abstrakt

U pacientů s vrozenými srdečními vadami s funkčně jedinou komorou je chirurgická paliace možná pouze napojením dutých žil přímo na plicnici pomocí operace nazvané totální kavopulmonální spojení (total cavopulmonary connection, TCPC). Vzniká tak unikátní typ tzv. Fontanovské cirkulace, při níž je cenou za oddělení plicního a systémového oběhu chronicky zvýšený žilní tlak a nižší nárůst srdečního výdeje při fyzické zátěži. Cílem práce je zhodnocení dlouhodobých výsledků a vývoje zátěžové kapacity u populace pacientů s TCPC v České republice a možných prediktorů jejich přežití a funkčního výsledku, jakož i zhodnocení trvalé resynchronizace funkčně jediné komory jako jedné z nových metod k ovlivnění její funkce. Jedná se o retrospektivní observační studii provedenou v jediném národním centru poskytujícím tuto léčbu v dětském věku všem pacientům v ČR za použití dat z klinického informačního systému Dětského kardiocentra, matriky zemřelých a národních kardiovaskulárních registrů. Prokázali jsme, že celková průměrná pravděpodobnost přežití bez dosažení kompozitního end-pointu definovaného jako úmrtí, indikace k transplantaci nebo zrušení TCPC je 92.9 % po 20 letech od operace. Pacienti s TCPC mají významně sníženou zátěžovou kapacitu s lineárním charakterem poklesu, který je stejný, jako u zdravé populace. Rychlost poklesu je vyšší u žen a pacientů s rychlejším vzestupem trendu BMI z-skóre, není významně ovlivněna anatomickou morfologií funkčně společné komory ani předoperačními rozměry plicních tepen. Schopnost navyšovat tepový kyslík je zachována až do maximální zátěže. Trvalá resynchronizace pravé komory se jeví jako dlouhodobě efektivní metoda použitelná i u pacientů s funkčně jedinou komorou.

Klíčová slova

atrioventrikulární blok, dlouhodobé přežití, fenestrace, Fontanovská cirkulace, funkčně jediná komora, kardiostimulace, resynchronizace, totální kavopulmonální spojení, vrozená srdeční vada, zátěžová kapacita

Development of cardiovascular system function in patients with a functionally single ventricle.

Abstract

Total cavopulmonary connection (TCPC) is the only possible surgical palliative procedure in patients with a functionally single ventricle. It consists of the stepwise anastomosis of both caval veins with pulmonary arteries, creating a unique situation of so-called Fontan circulation, where the separation of the pulmonary and systemic circuit is traded for chronically elevated systemic venous pressure and impaired cardiac output increase during exercise. We aimed to evaluate long-term results and development of exercise capacity in the population of patients with TCPC in the Czech Republic, possible predictors of their survival and functional outcome, as well as analysis of permanent cardiac resynchronization as one of the new treatment options for dysfunction of the single ventricle. We present a retrospective study of all consecutive patients in the Czech Republic identified in the nationwide single-centre institutional database and matched with the National Death Registry and Cardiovascular Intervention Registries. We proved that overall mean survival probability until composite end-point of death, TCPC take-down or indication for a heart transplant was 92.9 % at 20 years after the operation. TCPC patients have significantly reduced exercise capacity with a linear decline, which is not different from the healthy population. The rate of decline is faster in females and is negatively affected by an increase in BMI, but not by ventricular morphology or pre-TCPC pulmonary artery size. Despite lower absolute values, the ability to augment oxygen pulse is maintained until maximal exertion. Permanent resynchronization appears to be an effective method of long-term improvement in single ventricle function in patients with electromechanical dyssynchrony.

Keywords

atrioventricular block, cardiac pacing, congenital heart disease, exercise capacity, fenestration, Fontan circulation, functionally single ventricle, long-term survival, resynchronization, total cavo-pulmonary connection

Seznam použitých zkratek a symbolů

AV	atrio-ventrikulární
BMI	body mass index
CI	confidence interval, interval spolehlivosti
CPET	cardio-pulmonary exercise test, zátěžové vyšetření
CRT	srdeční resynchronizační léčba
EF	ejekční frakce
HLHS	syndrom hypoplastického levého srdce
HR	hazard ratio, poměr rizik
IQR	inter-quartil range
MPI	myocardial performance index
PLE	protein-losing enteropatie
PVR	plicní cévní rezistence
SD	standardní odchylka
TCPC	totální kavopulmonální spojení
VO ₂	spotřeba kyslíku

Obsah

Prohlášení	2
Poděkování	3
Bibliografická identifikace	4
Seznam použitých zkratk a symbolů	6
Obsah	7
1. Vady s funkčně jedinou komorou, jejich výskyt a rozdělení	9
2. Princip Fontanovské cirkulace.....	9
3. Typy operací používaných historicky a v současnosti	12
4. Rizikové faktory Fontanovské cirkulace	13
5. Fenestrace a její význam.....	14
6. Dlouhodobé výsledky u pacientů s TCPC	14
7. Selhávající Fontanovská cirkulace	16
7.1. Dysfunkce funkčně společné komory	16
7.2. Dysfunkce komory na podkladě dyssynchronie	16
7.3. Poruchy srdečního rytmu	17
7.4. Hypoplazie plicního cévního řečiště	17
7.5. Zvýšená plicní cévní rezistence	18
7.6. Veno-venózní a aortopulmonální kolaterály.....	18
7.7. Exsudativní enteropatie, plastická bronchitida	19
7.8. Funkce parenchymatózních orgánů	20
8. Fyzická zátěž u Fontanovské cirkulace	20
8.1. Fyziologická adaptace při zátěži	20
8.2. Mechanismy snížené zátěžové kapacity u Fontanovské cirkulace	21
8.3. Svalová a dechová pumpa.....	23
8.4. Příčiny arteriální desaturace.....	23
8.5. Vliv tréninku na zdatnost	23
8.6. Predikce vývoje pacienta s TCPC na základě zátěžového vyšetření	24
9. Návrh hypotéz a cíle řešení	25

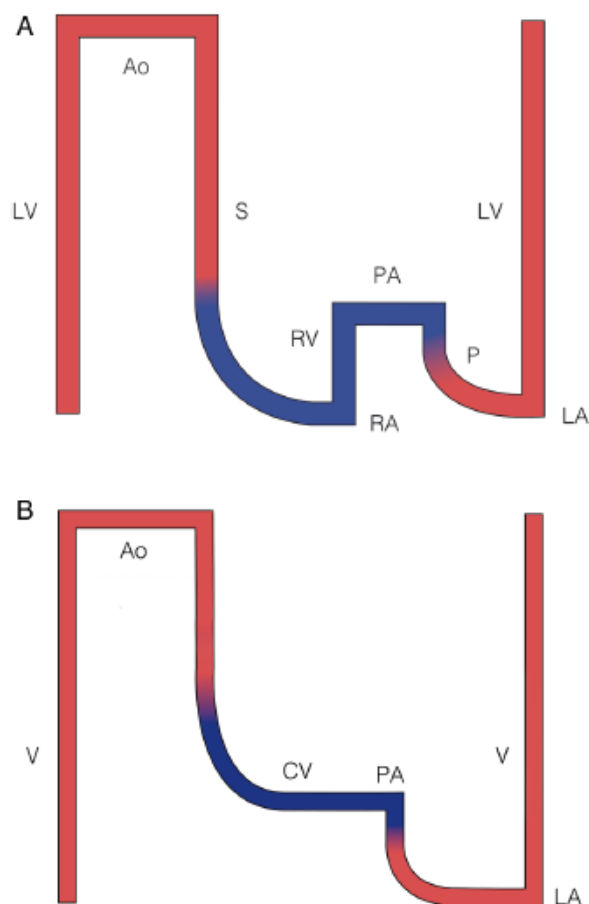
10. Metodika.....	26
10.1. Vliv fenestrace na dlouhodobé přežití pacientů s TCPC.....	26
10.2. Zátěžová kapacita po totálním kavopulmonálním spojení.....	27
10.3. Elektromechanická dyssynchronie jako příčina dysfunkce funkčně jediné komory a možnosti jejího ovlivnění	32
Resynchronizace pravé komory u dítěte se syndromem hypoplastického levého srdce	33
Trvalá epikardiální stimulace u dětí: dlouhodobé výsledky	33
11. Výsledky.....	37
11.1. Vliv fenestrace na dlouhodobé přežití pacientů s TCPC.....	37
11.2. Zátěžová kapacita po totálním kavopulmonálním spojení.....	44
11.1. Elektromechanická dyssynchronie jako příčina dysfunkce funkčně jediné komory a možnosti jejího ovlivnění	50
Resynchronizace pravé komory u dítěte se syndromem hypoplastického levého srdce	50
Trvalá epikardiální stimulace u dětí: dlouhodobé výsledky	54
12. Diskuse	57
12.1. Vliv fenestrace na dlouhodobé přežití pacientů s TCPC.....	57
12.2. Zátěžová kapacita po totálním kavopulmonálním spojení.....	59
12.3. Elektromechanická dyssynchronie jako příčina dysfunkce funkčně jediné komory a možnosti jejího ovlivnění	63
13. Závěr.....	68
Souhrn.....	70
Summary.....	72
Literatura	74
Publikace autora	81
Přílohy	85

1. Vady s funkčně jedinou komorou, jejich výskyt a rozdělení

Vrozené srdeční vady se vyskytují u 6,16 z 1000 živě narozených dětí. (Šamánek and Voříšková 1999) Menší část je tvořena skupinou několika různých vad, které souborně označujeme jako vady s funkčně jedinou komorou. Jsou to takové vady, u kterých žádným chirurgickým zákrokem nejsme schopni vytvořit dva oddělené krevní oběhy podporované dvěma komorami. Morfologicky sem patří dvojtoková levá nebo pravá komora, trikuspidální nebo mitrální atrézie, hypoplazie pravé nebo levé komory a další komplexní srdeční vady. Tyto srdeční vady se po narození projevují různým způsobem. Obecně je lze dle principu jejich hemodynamiky rozdělit na vady s nízkým, přiměřeným nebo zvýšeným plicním průtokem, a na vady s obstrukcí nebo bez obstrukce systémového srdečního výdeje.(Chaloupecký 2006) Jediným řešením pro tyto pacienty je série paliativních kardiokirurgických zákroků, jejichž cílem je vytvoření tzv. Fontanovské cirkulace. První operaci je třeba ve většině případů provádět již u novorozence a jejím smyslem je zabezpečit dostatečný systémový výdej, přiměřený plicní průtok s dostatečnou systémovou arteriální saturací a zamezit přetrvávání plicní hypertenze nebo obstrukce plicního žilního návratu.

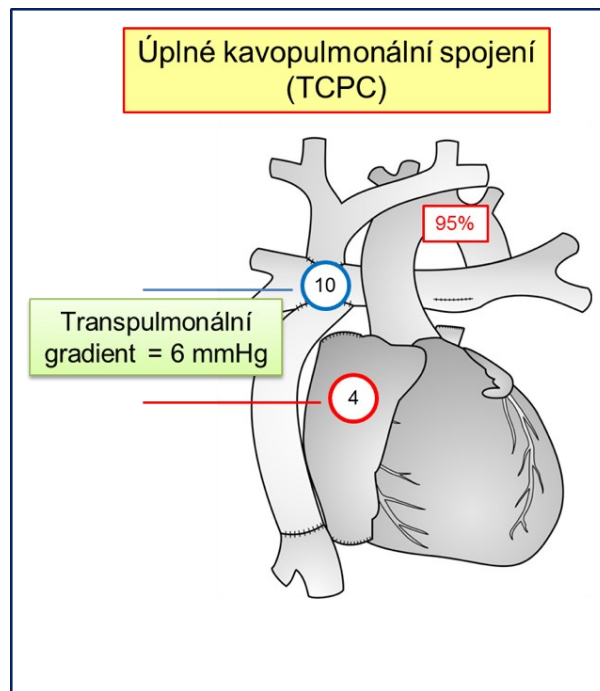
2. Princip Fontanovské cirkulace

Fontanova operace byla poprvé provedena v roce 1968 a publikována kardiokirurgem Francisem Fontanem v roce 1971.(Fontan and Baudet 1971) Princip Fontanovské cirkulace se významně odlišuje od normální hemodynamiky člověka i jiných živočichů. Zatímco normální kardiovaskulární systém sestává z dvou oběhů, plicního a systémového, které jsou propojeny v sérii za sebou a jsou poháněny dvěma synchronně pracujícími pumpami, u Fontanovské cirkulace zcela chybí subpulmonální pumpa a systémové žíly jsou napojeny přímo na plicní tepny. Krev je tak do plic poháněna zbývající postkapilární energií a svalovou a dechovou pumpou. Plicní řečiště klade venózní krvi odpor, což způsobuje systémovou venózní kongesci. Zároveň je limitováno plnění systémové komory, které probíhá především pasivně přítokem plicní žilní krve. Systémová komora není schopna krev z plic nasávat. Fontanovská cirkulace je tak obdobou portálního řečiště, ve kterém jedno kapilární řečiště zásobuje následně krví druhé kapilární řečiště, aniž by mezi oběma řečišti byla včleněna pumpa.(Gewillig and Brown 2016)



Obrázek 1: Schéma normálního krevního oběhu (A) a Fontanovské cirkulace (B). P – plicní oběh, S – systémový oběh, Ao – aorta, CV – duté žíly, LA – levá síň, LV – levá komora, PA – plicnice, RV – pravá komora, V – společná komora. Převzato z Gewillig M, The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. Heart. 2016.

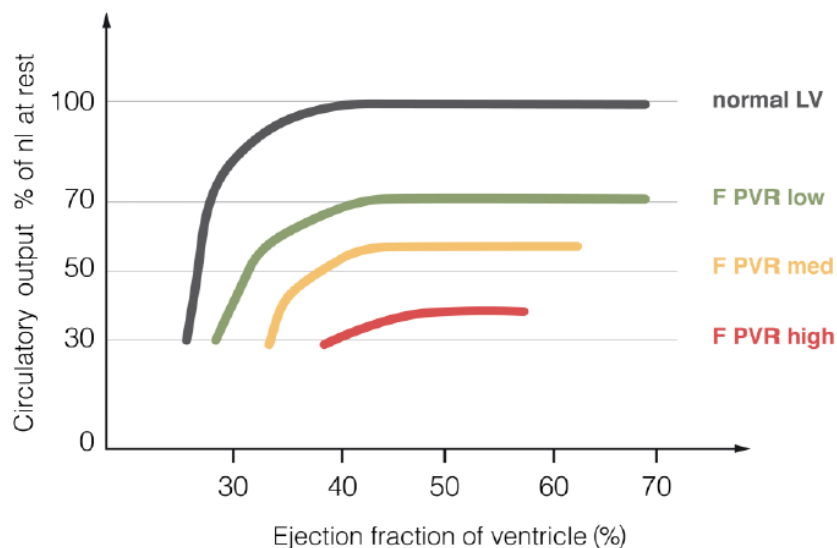
Dobře fungující Fontanovská cirkulace je charakterizována jen mírně sníženým srdečním výdejem a jen mírně zvýšeným centrálním žilním tlakem. Naproti tomu selhávající Fontanovská cirkulace se projevuje významně sníženým srdečním výdejem a centrálním žilním tlakem zvýšeným k dlouhodobě netolerovatelným hodnotám.



Obrázek 2: Schéma totálního kavopulmonálního spojení (TCPC). Centrální žilní tlak je zvýšen na hodnoty okolo 10 mmHg, normální střední tlak v síni plicních žil je okolo 4 mmHg, transpulmonální gradient 6 mmHg. Saturace krve v aortě je téměř normální. Převzato z Chaloupecký V, Dětská kardiologie. Galén. 2006.(Chaloupecký 2006)

Hlavní charakteristikou Fontanovské cirkulace je tedy existence „úzkého hrdla“, které limituje průtok systémem. Ten je tak určován tlakem těsně nad a pod úzkým hrdlem a jeho resistencí. V případě Fontanovské cirkulace se jedná o tlak v systémových a plicních žilách a resistenci plicního řečiště. Lidské tělo toleruje pouze malé zvýšení tlaku v systémových žilách (maximálně do 20 mmHg) a rovněž relativně úzký rozsah v plicním tlaku systémové komory. Proto se odpor plicního řečiště stává kritickým bodem, který rozhoduje o průtoku systémem. Systémová srdeční komora, která celý okruh pohání, nemá možnost kompenzovat přílišnou restrikcí v úzkém hrdle, kterým je plněna, musela by skutečně aktivně nasávat krev skrz plíce, což není fyziologicky možné.(La Gerche and Gewillig 2010)

Vztah mezi klidovým srdečním výdejem, kontraktilitou komory a plicní cévní resistencí je ukázán na obrázku 3. U pacientů s Fontanovskou cirkulací je klidový srdeční výdej primárně určen mírou rezistence plicního řečiště, zvýšení kontraktility komory nevede ke zvýšení klidového srdečního výdeje.



Obrázek 3: U normálního oběhu (černá linka) má funkce komory malý vliv na klidový srdeční výdej, pokud není snižena opravdu výrazně. U Fontanovské cirkulace (barevné linky) je klidový výdej ovlivněn především plicní rezistencí (PVR). Čím je PVR vyšší, tím je klidový srdeční výdej nižší, i když je funkce systémové komory normální. Převzato z Gewillig M, The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. Heart. 2016.

3. Typy operací používaných historicky a v současnosti

Samotné technické řešení Fontanovské cirkulace prošlo historickým vývojem s celou řadou modifikací původní Fontanovy operace. Ta spočívala u pacienta s trikuspidální atrézií v napojení horní duté žíly na pravou větev plicnice a v napojení pravé síně na levou větev plicnice. Do okruhu byly vřazeny dvě chlopně, jedna mezi dolní dutou žílou a pravou síní, druhá mezi pravou síní a levou větev plicnice. Defekt síňového septa byl uzavřen. Pravá síň měla svými kontrakcemi přispívat k plicnímu průtoku. (Fontan and Baudet 1971) Další variantou bylo Kreutzerovo atriopulmonální spojení (publikováno v roce 1973), kde se využívalo napojení vlastní plicnice s chlopní nebo homograftu k propojení pravé síně s plicnicemi, do dolní duté žíly nebyla implantována chlopeň. (Kreutzer et al. 1973) V roce 1978 se začalo provádět atriopulmonální spojení i bez chlopně mezi pravou síní a plicnicí. K tomu vedlo pochopení, že tok kavopulmonálním spojením má charakter kontinuálního žilního toku, kde by chlopně byly trvale otevřené a měly určitou funkci pouze při Valsalvově manévru nebo při kašli. V letech 1987-1988 následoval koncept totálního kavopulmonálního

spojení (TCPC) s vytvořením intra-atriálního tunelu propojujícího v rámci pravé síně dolní dutou žílu s horní dutou žílou, která byla po transsekci napojena shora i zdola na pravou větev plicnice. Tato operace již zcela opustila myšlenku použití chlopní v rámci plicního oběhu a také možnost využití pravé síně jako pumpy, neboť se nepodařilo prokázat, že by vřazení této pumpy přinášelo pacientům jakýkoliv benefit.(De Leval et al. 1988) Naopak pacienti s původní Fontanovou operací nebo jejími modifikacemi trpěli řadou problémů způsobených zejména dilatací pravé síně, zvýšeným tlakem v koronárním sinu, útlakem plicních žil, výskytem arytmií a trombů. V důsledku těchto komplikací měli výrazně sníženou zátěžovou toleranci, recidivující výpotky a protein-losing enteropatii. Později pak byla řada z těchto pacientů reoperována a konvertována na novější typy kavopulmonálního spojení. (Marcelletti et al. 2000) Poslední, a v současnosti téměř výhradně užívanou modifikací, je v letech 1988-1989 popsané TCPC s extrakardiálním konduitem.(Marcelletti et al. 1990)

Od roku 1989 se kompletace Fontanovské cirkulace začala rozdělovat do dvou kroků. V prvním kroku se napojí na plicnice horní dutá žíla, tato operace se obvykle provádí ve věku 3 až 6 měsíců, přičemž záleží na anatomii konkrétní srdeční vady a typu iniciální novorozenecké operace. V současné době je nejčastěji prováděna bidirekční kavopulmonální anastomóza, tedy přímé napojení horní duté žíly na pravou větev plicnice s ponechanou kontinuitou do levé větve. Druhým krokem je pak nejčastěji ve věku 4 až 6 let doplnění extrakardiálního konduitu spojujícího dolní dutou žílu a pravou větev plicnice. Hlavním benefitem tohoto přístupu je snížení mortality v rizikovém období po iniciální novorozenecké paliaci a časnější snížení objemového přetížení systémové komory.(Norwood and Jacobs 1993)

4. Rizikové faktory Fontanovské cirkulace

Pro správnou funkčnost Fontanovské cirkulace je nezbytné splnění řady podmínek. K posouzení rizik bývá užíváno schéma dle Fishera, které semikvantitativně na škále 0–3 body hodnotí několik parametrů. Patří mezi ně věk, morfologie komory, obstrukce výtokového traktu systémové komory, obstrukce plicního venózního návratu, hypoplazie nebo stenózy plicnic, tlak v plicnici, plicní cévní rezistence, regurgitace atrioventrikulárních chlopní, porucha systolické nebo diastolické funkce systémové komory, hypertrofie systémové komory. Za pacienta s nízkým rizikem je považován pacient se skóre ≤ 3 , skóre

4–5 značí střední riziko, kdy je zvažováno TCPC s fenestrací (viz další kapitola), skóre >5 nebo hodnota 3 v jedné z kategorií již TCPC kontraindikuje. Důležité je posoudit, zda některý z přítomných rizikových faktorů není odstranitelný. (Fisher et al. 1995) Pacient, který je připravován k TCPC musí být podrobně vyšetřen. Kromě detailního echokardiografického vyšetření je poměrně rutinně prováděna diagnostická katetrizace s angiografií, případně je možné katetrizaci nahradit vyšetřením magnetickou rezonancí. Ta poskytuje nejen morfologická data, ale celou řadu funkčních parametrů, jako je objem a funkce komor, průtoky cévami a chlopněmi, z čehož je možné následně vypočítat systémový a plicní průtok.

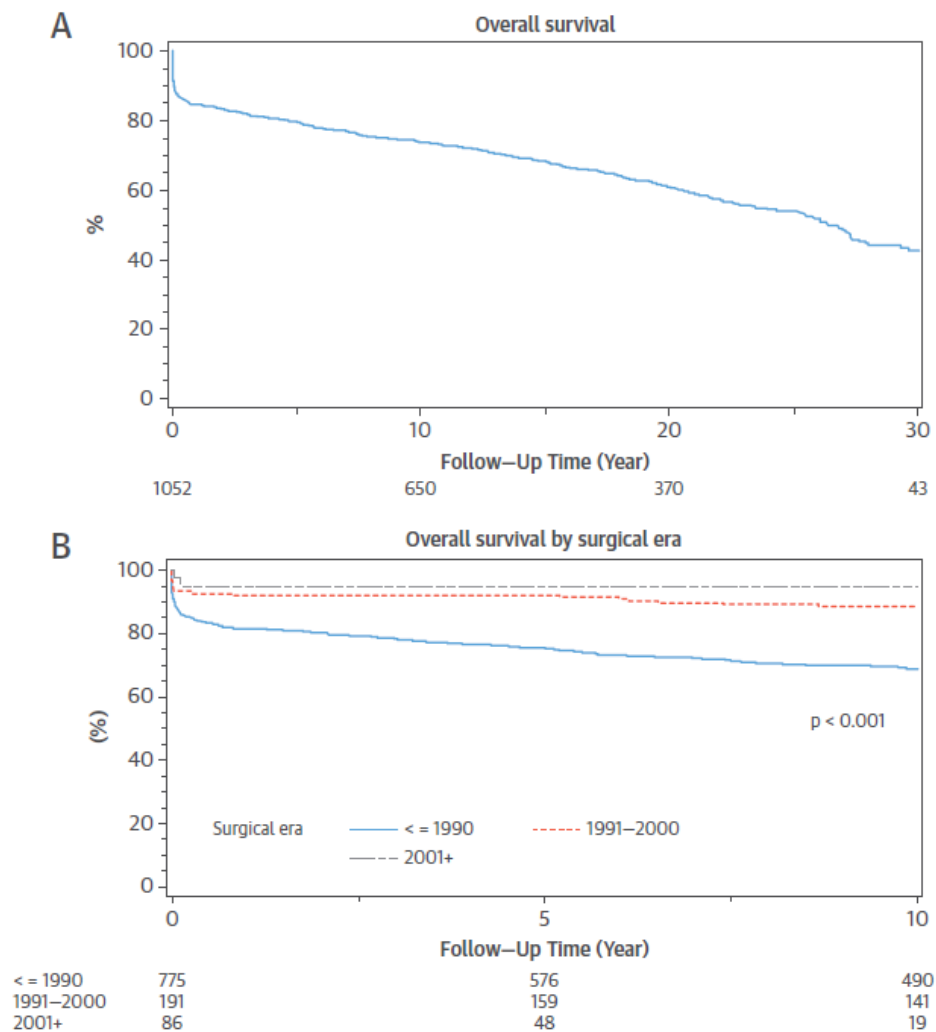
5. Fenestrace a její význam

Pro pacienty se zvýšeným rizikem je obvykle při totálním kavopulmonálním spojení vytvořen malý 3-4 mm otvor mezi tunelem TCPC a systémovou síní. Fenestrace snižuje tlak v systému TCPC za cenu určité arteriální desaturace. Přínos fenestrace je patrný v časném pooperačním období, kdy zvyšuje srdeční výdej, snižuje tlak v plicnici a zkracuje dobu nutnosti zavedení hrudních drénů. Nebyl však prokázán vliv na celkovou délku hospitalizace, riziko selhání Fontanovské cirkulace, riziko tromboembolických mozkových příhod ani časného úmrtí. (Bouhout et al. 2020) U části pacientů dochází v dlouhodobém sledování ke spontánnímu uzávěru fenestrace, u části pacientů s příznivými nálezy je indikován elektivní katetrizační uzávěr fenestrace, u rizikových pacientů se může fenestrace ponechat průchodná dlouhodobě. Pacienti po uzávěru fenestrace mají lepší zátěžovou arteriální saturaci a vyšší aerobní kapacitu. (Mays et al. 2008)

6. Dlouhodobé výsledky u pacientů s TCPC

Poměrně realistickou představu o dlouhodobých výsledcích pacientů s Fontanovským oběhem dává recentní velká studie z Mayo Clinic, která analyzuje stav celkem 1052 pacientů sledovaných po 15.1 let (medián, 34 dní – 37 let) od operace. (Pundi et al. 2015) Soubor pacientů je rozsáhlý, obsahuje ale logicky i velký podíl pacientů se staršími typy kavopulmonálního spojení (atriopulmonální spojení 59 %, laterální tunel 25 %, extrakardiální konduit 11 %, jiný typ 5 %). Přežití (bez transplantace srdce) 10, 20 a 30 let od operace je 74 (73) %, 61 (59) % a 43 (40) %. Na obrázku 4 je dobře vidět, že starší typy kavopulmonálního spojení vykazují signifikantně horší přežití. Faktory spojené s vyšším rizikem úmrtí nebo transplantace byly identifikovány jako předoperační zvýšený tlak

v plicnici (>17 mmHg), asplenie, nutnost předoperačního podávání diuretik, operace před rokem 1991, delší čas mimotělního oběhu, porucha sinusového rytmu během operace, zvýšený tlak ve Fontanově systému (>20 mmHg) nebo v levé síni (>13 mmHg) po ukončení mimotělního oběhu. Mezi závažné komplikace v dlouhodobém sledování patří selhání systémové komory, poruchy srdečního rytmu, protein-losing enteropatie, jaterní cirhóza a plastická bronchitida. Někteří pacienti vyžadují další reoperace. Pozitivní zprávou je alespoň to, že většina pacientů hodnotila subjektivně svůj zdravotní stav jako velmi dobrý.



Obrázek 4: A – celkové přežití, B – přežití dle chirurgické éry. Převzato z Pundi KN, 40 – Year Follow-Up After the Fontan Operation; Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. JACC. 2015.

7. Selhávající Fontanovská cirkulace

7.1. Dysfunkce funkčně společné komory

Funkčně jediná komora je v průběhu vývoje pacienta vystavena extrémním změnám podmínek, za kterých musí fungovat. V průběhu fetálního vývoje a následné novorozenecké iniciální paliace je objemově výrazně zatížena (až 250–350 % indexovaného normálního průtoku), což vede zvětšení komory, excentrické hypertrofii a v případě excesivního přetížení může dále vést k dilataci a dysfunkci komory. Po druhé fázi paliace (bidirekční kavopulmonální anastomóza nebo jiný typ napojení horní duté žíly na plicnici) následuje naopak poměrně výrazný pokles objemové zátěže k hodnotám 90 % / tělesný povrch. Po kompletní TCPC objemová zátěž dále klesá v případě absence chlopenních regurgitací nebo pravolevého zkratu i pod 80 % / tělesný povrch. Komora se tak ze situace objemového přetížení dostává do situace objemové deprivace. Redukce preloadu musí být kompenzována zvýšením afterloadu, tedy arteriální vazokonstrikcí. Objemově deprivované komory pacientů s Fontanovskou cirkulací vykazují známky systolické i diastolické dysfunkce, které jsou do značné míry způsobeny sekundárně. Snížený preload může pak dále vést k remodelaci komory, snížení její poddajnosti a ke zvýšení plicního tlaku. Tento mechanismus pak uzavírá bludný kruh tím, že dále snižuje preload komory, neboť jakékoliv zvýšení tlaku v síni plicních žil nutně vede k poklesu plicního průtoku a tím i poklesu systémového výdeje. Společná komora může vykazovat různé patologické parametry, jako je zvětšená sférická dutina, hypertrofie stěn komory a známky systolické a diastolické dysfunkce nereagující na běžné léčebné postupy aplikované u pacientů s dvěma funkčními komorami. (Gewillig and Brown 2016)

7.2. Dysfunkce komory na podkladě dyssynchronie

Srdeční resynchronizační terapie je běžně užívána u dospělých pacientů se selháním levé komory a s prokázanou elektromechanickou dyssynchronií. Obdobně může být dyssynchronní a dysfunkční pravá (subpulmonální) komora u pacientů s bloádou pravého Tawarova raménka po operaci vrozené srdeční vady, typicky Fallotovy tetralogie. (Dubin et al. 2003) (Hui et al. 2014) U anatomicky pravé komory v systémové pozici u pacientů s funkčně jedinou komorou může být rovněž určitý stupeň mechanické dyssynchronie daný kontraktlní disparitou. Tento fenomén byl potvrzen u dětských pacientů se syndromem hypoplastického levého srdce, kde byla prokázána významná mechanická dyssynchronie při srovnání s levou i pravou komorou u zdravých dětí. (Friedberg et al. 2007) Navíc může být

funkčně jediná komora postižena elektromechanickou dyssynchronií v případě raménkové blokády nebo konvenční komorové stimulace.(Cecchin et al. 2009) (Janoušek et al. 2004b)

7.3.Poruchy srdečního rytmu

Poruchy srdečního rytmu tvoří jednu z významných příčin úmrtí pacientů s funkčně jedinou komorou. Náhlé úmrtí nebo arytmie byly stanoveny jako příčina u 19 % zemřelých pacientů s Fontanovskou cirkulací.(Pundi et al. 2015) Výskyt síňových arytmií byl zaznamenán až u 39.8 % pacientů ve věku 30 (medián, ± 8.8) let. Mezi nejčastější typy arytmií u těchto pacientů patří síňový flutter (17.2 %), ektopická síňová tachykardie (17.2 %) a fibrilace síní (14.0 %). Vyšší riziko vzniku arytmií mají pacienti s atriopulmonálním typem Fontanovské cirkulace a pacienti s vyšším počtem reoperací.(Wan et al. 2020) Peroperační absence sinusového rytmu je rizikový faktor predikující horší přežití. Implantace kardiostimulačního systému nebo výměna některé jeho součásti jsou nejčastějším důvodem k reoperaci v rámci dlouhodobého sledování (23 % pacientů). 2 % pacientů vyžadují implantaci kardioverteru-defibrilátoru.(Pundi et al. 2015) Implantace kardiostimulátoru je u pacientů po TCPC složitější vzhledem k tomu, že obě duté žíly jsou odpojeny od srdce. Není tedy možné implantovat běžně používané endovazální elektrody a pacienti jsou odkázáni téměř výhradně na epikardiální stimulační systémy.

7.4.Hypoplazie plicního cévního řečiště

Velikost plicnic patří mezi klasické předoperační ukazatele, podle nichž se posuzuje rizikovost TCPC. Tradičně se používá k hodnocení McGoon index (poměr součtu hilových rozměrů plicnic k rozměru descendentní aorty v místě průchodu bránicí) a Nakata index (poměr součtu plochy plicnic v hilech k tělesnému povrchu).(Nakata et al. 1984) Za normální je považován McGoon index > 2.0 a Nakata index $> 250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$, přičemž výrazněji subnormální rozměry plicnic mohou být jedním z kritérií v rozhodování o potřebě vytvoření fenestrace. Těžká hypoplazie plicnic je kontraindikací ke kompletní TCPC. Podstatný je také rozsah a lokalizace zúžení a jeho případná chirurgická či intervenční odstranitelnost.

Je však pravdou, že samotný izolovaný rozměr plicnic nemá již v éře moderních chirurgických a pooperačních postupů vliv na funkčnost TCPC ve střednědobém horizontu. Studie srovnávající hemodynamické a funkční parametry 2.8 ± 2.7 let po TCPC – tlak v plicnici, v síni plicních žil, transpulmonální gradient, arteriální saturaci, srdeční index,

hladinu mozkového natriuretického peptidu a maximální spotřebu kyslíku (VO_2) při ergometrii – mezi skupinami pacientů po TCPC s normálním a subnormálním Nakata indexem nenašla žádné signifikantní rozdíly.(Adachi et al. 2007)

Rovněž problematický je samotný růst plicnic v průběhu vývoje dítěte s funkčně jedinou komorou. Pouze v období iniciální novorozenecké paliace jsou plicnice vystaveny pulzatilnímu toku, po napojení horní duté žíly na plicnici i dále po kompletaci Fontanovské cirkulace již do plicnic přitéká pouze nepulzatilní tok krve žilního charakteru. Relativní rozměr plicnic v poměru k velikosti těla se u těchto pacientů již jen snižuje.(Kansy et al. 2013)

7.5.Zvýšená plicní cévní rezistence

Hlavní charakteristikou Fontanovské cirkulace je absence subpulmonální komory, která by poháněla krev skrze plicní cévní řečiště. Význam plicní cévní rezistence proto výrazně narůstá, ta se stává naprosto zásadním faktorem ovlivňujícím systémový srdeční výdej. Bylo prokázáno, že srdeční výdej v klidu i v zátěži není ani tak závislý na kontrakci komory, jako na nízké klidové plicní cévní rezistenci a možnosti jejího dalšího poklesu při zátěži.(Shachar et al. 1982) Umělá plicní ventilace pozitivním přetlakem u pacientů po TCPC zvyšuje plicní cévní rezistenci a snižuje tak srdeční výdej v časném pooperačním období. Plicní cévní řečiště však může u Fontanovských pacientů vykazovat i mikroskopické abnormality. U pacientů s tlakem v plicnici vyšším než 18 mmHg bylo při histologickém vyšetření zjištěno ztlustění stěny plicních arteriol, obdobné změny byly ale nalezeny i u 51 % pacientů s normálním plicním tlakem.(Lévy et al. 2002) (Gewillig et al. 2010)

7.6.Veno-venózní a aortopulmonální kolaterály

U pacientů s Fontanovskou hemodynamikou se vyvíjejí dva typy kolaterál. Prvním typem jsou venózní kolaterály propojující nejčastěji přítoky horní duté žíly (často levou brachiocefalickou žílu) s plicními žilami nebo koronárním sinem. Tyto kolaterály tak odvádějí část desaturované krve do síně plicních žil a působí tak jako přirozená fenestrace, dle své velikosti mohou snižovat tlak v systému TCPC a způsobovat arteriální desaturaci. Výskyt těchto kolaterál je poměrně častý, u katetrizovaných dospělých pacientů byly nalezeny venózní kolaterály u 58 % osob.(Lluri et al. 2015) Ve většině případů je možné tyto kolaterály katetrizačně uzavřít (za podmínky normálního tlaku v plicnici), což zvýší arteriální saturaci.

Veno-venózní kolaterály propojující povodí horní a dolní duté žíly se vyvíjejí u pacientů po bidirekční kavopulmonální anastomóze a přispívají k desaturaci v této fázi. Pokud je desaturace významná a pacient ještě není indikován ke kompletaci TCPC, je možné tyto kolaterály také uzavřít katetrizačně za předpokladu, že kapacita plicního řečiště je dostatečná a tlak v povodí horní duté žíly není příliš vysoký.(McElhinney et al. 1997)

Druhým typem jsou aortopulmonální kolaterály. Ty se vyskytují již u pacientů po bidirekční kavopulmonální anastomóze, kde přívod desaturované krve z aorty do plic částečně přispívá k efektivnímu plicnímu průtoku. Po kompletaci Fontanovské cirkulace přivádí do plic plně saturovanou krev a způsobují již jen objemovou zátěž pro systémovou komoru a přispívají k vyššímu síňovému tlaku. U pacientů s významnými aortopulmonálními kolaterálami detekovanými magnetickou rezonancí před TCPC byl zaznamenán složitější pooperační průběh s dlouhodobější sekrecí z pleurálních drénů a delší dobou hospitalizace.(Grosse-Wortmann et al. 2012) Větší aortopulmonální kolaterály je proto vhodné katetrizačně uzavřít. V rámci dlouhodobějšího sledování po TCPC se průtok těmito kolaterálami může spontánně snižovat.(Latus et al. 2020)

7.7.Exsudativní enteropatie, plastická bronchitida

Exsudativní nebo také protein-losing enteropatie (PLE) a plastická bronchitida jsou závažné komplikace vyskytující se u některých pacientů se selhávající Fontanovskou cirkulací. Incidence PLE se pohybuje okolo 3.7 % pacientů.(Mertens et al. 1998) 5 leté přežití bylo dříve udáváno okolo 50 %, nicméně s moderní léčbou se zvýšilo na 88 % a 10 leté přežití na 72 %. PLE je charakterizována ztrátami bílkovin do střeva, pacienti mají snížené hladiny albuminu a diagnózu potvrzuje nález zvýšeného množství α 1-antitrypsinu ve stolici. V klinickém obraze dominují otoky, průjem a ascites. Léčba spočívá v maximální možné optimalizaci hemodynamiky a odstranění řešitelných reziduálních nálezů, medikamentózní léčbě (diuretika, vazodilatancia, kortikoidy), nízkotučné dietě s vysokým podílem bílkovin. Lze zvážit vytvoření fenestrace v TCPC nebo indikaci k transplantaci srdce. Nadějná je také intervenční léčba spočívající v invazivním průkazu patologie v lymfatickém systému a v nalezení eventuální lymfatické píštěle do zažívacího traktu a v jejím uzavření, tato léčba je však zatím dostupná jen na několika málo pracovištích ve světě.(Itkin et al. 2017)

Obdobně závažnou analogií je plastická bronchitida, kdy se v dýchacích cestách vytváří exsudativní odlitky, které ucpávají dýchací cesty a pacienti je vykašlávají. V léčbě se

uplatňuje dechová fyzioterapie, inhalační léky, systémové kortikoidy, bronchoskopie.(Schumacher et al. 2015) Obdobně jako u PLE se objevují úspěšně řešené případy lymfatických píštělí do dýchacích cest.(Hubrechts et al. 2020)

7.8.Funkce parenchymatózních orgánů

Jedním z významných problémů je chronicky zvýšený tlak ve splachnické oblasti, který má prokazatelný negativní vliv na břišní orgány i u pacientů po TCPC, kteří jsou relativně časně po operaci a jsou v celkově dobrém stavu. U skupiny pacientů teprve 5 let (medián) po TCPC byly prokázány laboratorní známky mírné cholestázy a změny v profilu v játrech syntetizovaných koagulačních faktorů.(Chaloupecký et al. 2005)

Zvýšený centrální žilní tlak vede k dilataci sinusoid, jejich následné fibróze a později k cirhóze. Postižení jater u Fontanovské hemodynamiky vede také k portálnímu poškození, jehož mechanismus není zcela jasný. Z dlouhodobých studií je patrné, že 30 let po Fontanovské operaci je pouze 57 % pacientů bez známek cirhózy. Počátek tohoto onemocnění je patrný již v dětství. K dispozici jsou neinvazivní diagnostické metody, jako je ultrazvuková elastografie a řada biochemických markerů, ty jsou však vhodné k dlouhodobému sledování vývoje, zatímco k přesnému posouzení závažnosti postižení je nutná jaterní biopsie.(Rathgeber et al. 2020)

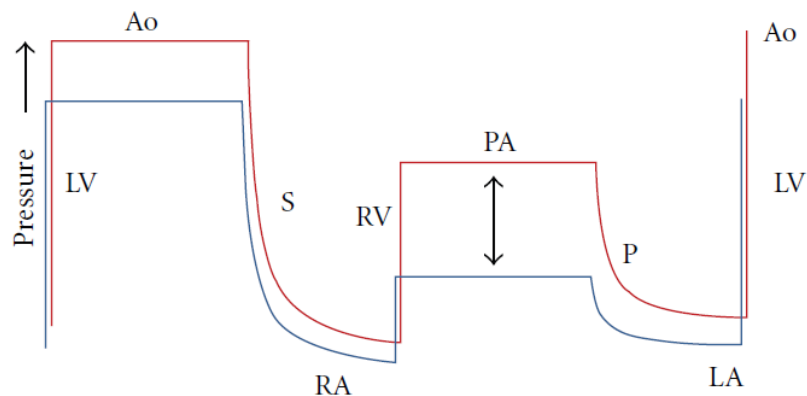
Pacienti trpí i chronickým postižením ledvin, o mechanismech je zatím relativně méně informací, nicméně mezi 16. a 25. rokem věku byla zjištěna renální dysfunkce (glomerulární filtrace $<90 \text{ ml/min/1.72m}^2$) u 20 % pacientů.(Khuong et al. 2020) U skupiny pacientů ve věku nad 18 let byl podíl pacientů se sníženou glomerulární filtrací až 53 % a u třetiny byla detekována mikroalbuminurie.(Lee et al. 2018)

8. Fyzická zátěž u Fontanovské cirkulace

8.1.Fyziologická adaptace při zátěži

U zdravých osob stoupá srdeční výdej při zátěži troj až pětinasobně, u trénovaných atletů ještě výrazněji. Toto zvýšení výdeje je dáno čtyřmi hlavními faktory: Zvýšením preloadu, zvýšením srdeční frekvence, zvýšením myokardiální kontraktility, redukcí afterloadu. Zvýšení preloadu má za následek zvýšení srdečního výdeje, přičemž podstatnější se jeví snížení end-systolického objemu levé komory, zatímco end-diastolický objem se zvyšuje jen

minimálně. Podstatnou roli v plnění levé komory hraje funkce pravé komory a vlastnosti plicního oběhu. Srdeční frekvence hraje zásadní roli zejména v pozdější fázi zátěže, kde se již snižuje možnost dalšího navyšování tepového objemu. V případě problému s plněním levé komory je však navyšování srdeční frekvence neefektivní. Kontraktilita a schopnost její změny u pravé a levé komory je u zdravých osob velmi odlišná. Za klidových podmínek je objem svaloviny a kontraktilita pravé komory 1/3 až 1/5 v porovnání s levou komorou. Nárůst tlaku v plicním řečišti při zátěži je relativně vyšší a pokles cévní rezistence je relativně nižší proti systémovému řečišti. Zátěž přináší tak relativně větší nároky na pravou komoru. Snížení afterloadu v systémovém řečišti je dáno zejména vazodilatací v kosterních svalech a systémová cévní rezistence může klesnout velmi výrazně. Naproti tomu plicní cévní rezistence je velmi nízká již v klidu a možnost její další redukce je odhadována jen o 20 až 50 %. Studie prováděné u zdravých osob prokázaly, že systolický tlak v plicnici v zátěži může stoupnout i na více než 60 mmHg, tedy i trojnásobek klidové hodnoty. (La Gerche and Gewillig 2010),(Bidart et al. 2007)

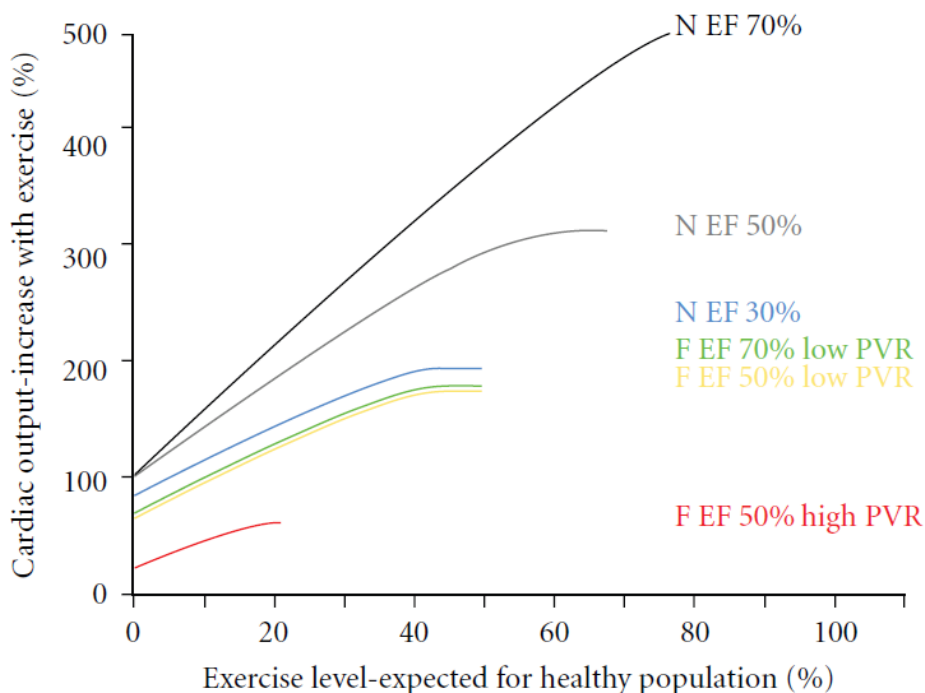


Obrázek 5: Schématické znázornění tlakových změn v krevním oběhu v klidu (modře) a v zátěži (červeně). Převzato z La Gerche A, What limits cardiac performance during exercise in normal subjects and in healthy Fontan patients? Int. J. Pediatr. 2010.

8.2. Mechanismy snížené zátěžové kapacity u Fontanovské cirkulace

U pacientů s Fontanovskou hemodynamikou je reakce na fyzickou zátěž v důsledku absence subpulmonální komory velmi odlišná. Zásadním limitujícím faktorem pro potřebné navýšení

tepového objemu je neschopnost zvýšit preload systémové komory. Plicní rezistence má na výdej v zátěži větší vliv než funkce systémové komory. Snížená kontraktilita systémové komory tak na rozdíl od pacientů s normální srdeční anatomií limituje srdeční výdej až při významnějším stupni dysfunkce.



Obrázek 6: Porovnání srdečního výdeje u pacientů s biventrikulární hemodynamikou (N) a různou ejekční frakcí (EF) a Fontanovských pacientů (F) s různou EF a různě vysokou plicní cévní rezistencí (PVR). Převzato z La Gerche A, What limits cardiac performance during exercise in normal subjects and in healthy Fontan patients? Int. J. Pediatr. 2010.

Rozdíl je také ve snížené schopnosti redukovat afterload, kdy pokles systémové cévní rezistence je menší než u zdravé populace. To však může být pouze kompenzační mechanismus, jehož cílem je udržet dostatečný krevní tlak při snížené schopnosti zvýšit srdeční výdej. Toho je dosahováno zvýšeným sympatickým vasomotorickým tonem, nicméně ne vždy dostatečným, a u Fontanovské cirkulace může v zátěži dojít k poklesu tlaku. Chronotropní inkompetence bývá někdy připisována abnormální reflexní regulaci srdeční frekvence nebo adrenergní dysfunkci. I v tomto případě se však může jednat o kompenzační mechanismus a adaptaci na limitovaný preload, neboť vyšší srdeční frekvence

omezuje plnicí čas komory, a to může vést ke snížení srdečního výdeje.(La Gerche and Gewillig 2010)

8.3.Svalová a dechová pumpa

Dva možné mechanismy, které mohou alespoň částečně zvyšovat preload v zátěži v situaci absence subpulmonální komory, jsou svalová a dechová pumpa. Svalová pumpa zvyšuje žilní návrat kontrakcí kosterních svalů, dechová pumpa pomáhá během inspiria zvyšovat žilní návrat dolní dutou žilou. U Fontanovské cirkulace byl prokázán výrazný vliv svalové pumpy v zátěži a jen malý vliv zvýšeného inspiračního úsilí, tedy dechové pumpy. Byl však prokázán negativní vliv zvýšeného expiračního úsilí.(Avitabile et al. 2018) Efekt svalové pumpy je patrný i na pozitivní korelaci mezi objemem kosterního svalstva dolních končetin a srdečním výdeje při zátěži.(Shafer et al. 2012)

8.4.Příčiny arteriální desaturace

Známými příčinami arteriální desaturace u pacientů s Fontanovskou hemodynamikou jsou fenestrace nebo netěsnost (leak) v systému vedoucí k pravo-levému zkratu, žilní kolaterály ústící do plicních žil nebo přímo do srdce (cestou koronárního sinu, který je i sám o sobě také další příčinou desaturace) a plicní arterio-venózní píštěle. Mezi dalšími faktory bývá uváděna snížená difuzní kapacita plicní a ventilačně-perfúzní mismatch.(Cloutier et al. 1985) Studován byl zejména vliv uzávěru fenestrace. Při katetrizačním vyšetření dochází po uzávěru fenestrace akutně k vzestupu arteriální saturace, mírnému zvýšení centrálního žilního tlaku a snížení srdečního výdeje. Při srovnání zátěžových vyšetření před uzávěrem fenestrace a s časovým odstupem po uzávěru došlo ke zvýšení klidové i zátěžové arteriální saturace, zvýšila se i maximální VO_2 .(Mays et al. 2008) Jiná studie nepotvrdila zlepšení v maximální VO_2 , ale prokázala zlepšení ventilačních abnormalit zjištěných u Fontanovských pacientů.(Meadows et al. 2008)

8.5.Vliv tréninku na zdatnost

Existuje řada studií prokazující pozitivní vliv cvičení na Fontanovskou hemodynamiku. Studie srovnávající Fontanovské pacienty a jejich výchozí výkonnost a výkonnost po 20 týdnech cíleného tréninku ukázala signifikantní zlepšení v maximální VO_2 , svalové síle a svalové hmotě. 12 měsíců po ukončení tréninku došlo opět ke zhoršení parametrů (svalová hmota, maximální VO_2 , tepový kyslík a klidový tepový objem).(Cordina et al. 2013) Poněkud kontroverzní výsledky přináší trénink inspiračních svalů, kde některé studie

prokázaly pozitivní vliv tohoto cvičení (Laohachai et al. 2017) a některé ho naopak vyvracejí.(Fritz et al. 2020) Asi největší souhrn poznatků přináší přehledový článek 23 studií u 201 pacientů v různých tréninkových programech. Ve většině případů cvičení přineslo zlepšení v maximální VO_2 , tepovém kyslíku a svalové síle. Možným popisovaným mechanismem je také snížení plicní cévní rezistence v důsledku opakované vazodilatace a cévního recruitmentu. Za velmi důležité lze považovat, že nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky v souvislosti s tréninkem u Fontanovských pacientů.(Sutherland et al. 2015)

8.6.Predikce vývoje pacienta s TCPC na základě zátěžového vyšetření

Zátěžové vyšetření je citlivá neinvazivní metoda sloužící k posouzení funkčního výsledku u pacientů po chirurgické korekci vrozené srdeční vady. Bylo prokázáno, že maximální VO_2 predikuje neplánované hospitalizace a zároveň je nezávislým prediktorem morbidity a mortality u pacientů s TCPC.(Ohuchi et al. 2015) Zátěžové vyšetření je doporučováno provádět v pravidelných intervalech v rámci sledování této skupiny pacientů, neboť je obtížné odvozovat zátěžovou kapacitu těchto pacientů z jejich klidově měřených parametrů.(McCrindle et al. 2010) Vzhledem k tomu, že maximální VO_2 je u Fontanovských pacientů významně snížena proti zdravé populaci(Paridon et al. 2008), srovnávání jejich výsledků s existujícími normami zdravé populace může být obtížné a zavádějící. Normy pro dospělé Fontanovské pacienty byly stanoveny pouze u skupiny pacientů s různými (i historicky užívanými) typy kavopulmonálního spojení.(Kempny et al. 2012)

9. Návrh hypotéz a cíle řešení

Vzhledem k centralizaci péče o dětské pacienty s vrozenými srdečními vadami v České republice na jedno pracoviště máme unikátní možnost posoudit dlouhodobé výsledky těchto pacientů v rámci celé populace České republiky. Smysluplné je srovnání pouze v rámci homogenní skupiny pacientů s intra-kardiálním a extra-kardiálním TCPC, nikoliv se staršími typy atriopulmonálních spojení.

Hypotézy:

1. Dlouhodobé přežití pacientů s fenestrovaným TCPC a pacientů bez fenestrace se liší.
2. Zátěžová tolerance pacientů s TCPC je nižší než u zdravé populace a v dlouhodobém sledování nadále klesá.
3. Rychlost poklesu zátěžové tolerance lze predikovat pohlavím, antropometrickými parametry, morfologií systémové komory, předoperačními rozměry plicních tepen.
4. Měřené zátěžové parametry u pacientů s TCPC je možné použít k vytvoření specifických norem pro tuto populaci pacientů.
5. Dlouhodobá resynchronizační terapie s užitím epikardiálního stimulačního systému je efektivní i pro funkčně jedinou komoru.

10. Metodika

10.1. Vliv fenestrace na dlouhodobé přežití pacientů s TCPC

Materna O, Illinger V, Jičínská D, Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tax P, Reich O, Chaloupecký V, Janoušek J. Influence of fenestration on long-term Fontan survival. Cardiol Young. 2021. Doi: 10.1017/S1047951121003516. IF 1.093.

Cílem práce bylo posoudit rozdíl v dlouhodobém přežití (více než 20 let) mezi pacienty s nefenestrovaným a fenestrovaným TCPC a definovat potenciální prediktory nepříznivého výsledku. Studijní skupina byla sestavena ze všech pacientů, kteří podstoupili TCPC v České republice v letech 1992 až 2016. Medián stáří při operaci byl 4.7 (IQR 3.5-6.4) let. V tomto období podstoupilo TCPC celkem 351 pacientů (z toho 143 žen, pacienti, u nichž bylo TCPC nutno zrušit ještě v den operace byli vyřazeni z další analýzy). Pacienti byli vyhledáni z unikátní databáze Dětského kardiocentra 2. LF UK a FN v Motole, která obsahuje strukturovaná data o všech dětských pacientech s vrozenou srdeční vadou. Dětské kardiocentrum je zároveň jediným centrem v České republice, které kardiochirurgické zákroky u dětí provádí, máme tedy k dispozici úplná data o těchto pacientech na území České republiky. Kompozitní end-point studie byl stanoven jako úmrtí, take-down TCPC nebo indikace k transplantaci srdce. Skupina pacientů byla porovnána s Národním registrem zemřelých ke konci sledovaného období.

V souboru se vyskytují dva typy TCPC, intra-atriální tunel u 175 pacientů a extra-kardiální konduit u 176 pacientů. Šest pacientů zemřelo časně od operace (≤ 30 dní od operace). Tito pacienti byli vyřazeni z následné analýzy dlouhodobého přežití, celkový počet pacientů ve skupině byl tedy 345. Medián doby sledování po TCPC byl 14.4 (IQR 7.1-19.7) let. Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle přítomnosti fenestrace. Skupina 1 – pacienti bez vytvořené fenestrace, skupina 2 – pacienti s vytvořenou fenestrací, která byla následně uzavřena intervencí nebo zanikla spontánně, skupina 3 – pacienti s přetrvávající průchodnou fenestrací, kterou nebylo možné z různých hemodynamických příčin uzavřít.

Statistika byla provedena pomocí softwaru SigmaPlot for Windows 14.5 (Systat Software Inc., San Jose, California, USA). Rozdíly mezi skupinami ve spojitých proměnných byly analyzovány pomocí ANOVA on ranks. Párový t-test byl použit u porovnání intrapacientských dat. Proporcionalita byla testována pomocí χ^2 testu. Pravděpodobnost přežití byla analyzována LogRank testem a Coxovým regresním modelem rizika. Čtyři chirurgické éry

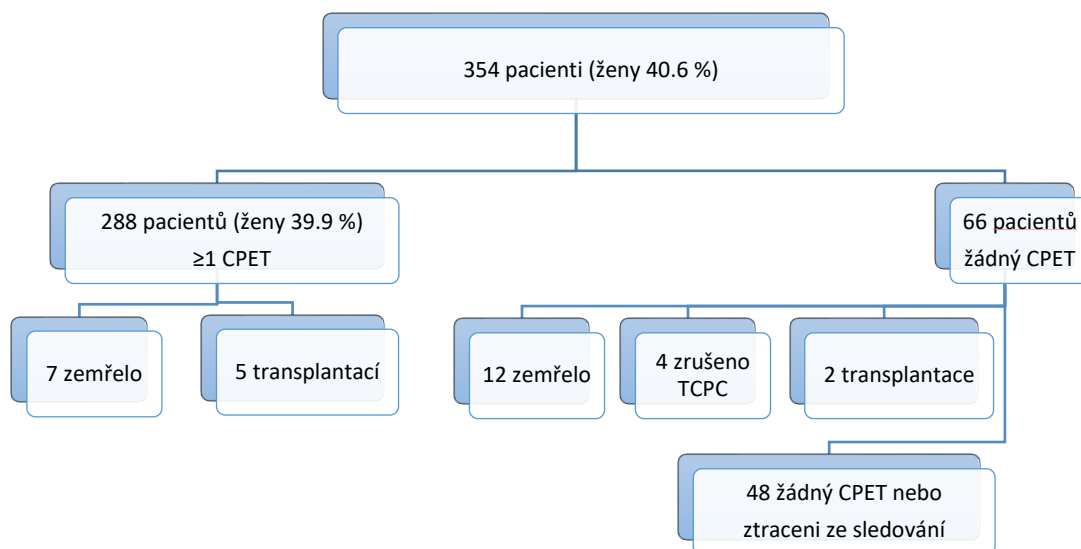
byly definovány rozdělením celkového počtu pacientů na kvartily, na základě data operace jsou pak: 1992-1996, 1996-2001, 2001-2009 a 2009-2016.

10.2. Zátěžová kapacita po totálním kavopulmonálním spojení

Illinger V, Materna O, Slabý K, Jičínská D, Kovanda J, Koubský K, Pokorný J, Procházka M, Antonová P, Hoskovec A, Radvanský J, Chaloupecký V, Janoušek J. Exercise capacity after total cavopulmonary anastomosis: a longitudinal paediatric and adult study. (článek v recenzním řízení v ESC Heart Failure, IF 4.411)

Cílem naší práce bylo analyzovat trendy v maximální VO_2 u pacientů po TCPC, identifikovat prediktory jejich vývoje a odvodit referenční hodnoty pro maximální VO_2 specifické pro tuto skupinu pacientů. Jednalo se o retrospektivní studii všech pacientů, kteří podstoupili TCPC v České republice v letech 1992 až 2016. V tomto období podstoupilo tuto operaci celkem 354 pacientů. Pacienti byli vyhledáni z databáze Dětského kardiocentra 2. LF UK a FN v Motole a ze záznamů Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN v Motole. Z celkového počtu bylo identifikováno 288 pacientů (115 žen = 39.9 %), u kterých byl alespoň jednou proveden zátěžový test (ergometrie, CPET). Ze zbývajících 66 pacientů celkem 12 zemřelo, u 4 muselo být TCPC zrušeno, 2 pacienti podstoupili transplantaci srdce a 48 pacientů nebylo schopno CPET podstoupit, k vyšetření nedostavili nebo nebyli dále sledováni v našem centru. Ze skupiny pacientů s alespoň jedním CPET (N = 288) zemřelo 5 pacientů a 7 bylo indikováno k transplantaci srdce nebo u nich transplantace již proběhla (**Graf 1**).

Graf 1: Struktura studijního souboru



Další analýzu jsme prováděli u skupiny pacientů s CPET (N = 288, 115 žen / 39.9 %). Tito pacienti měli různý typ systémové komory. Systémovou levou komoru mělo 148 pacientů (51.4 %), systémovou pravou komoru 130 (45.1 %), zbylých 10 pacientů mělo neurčitelný typ komory nebo funkčně společné obě komory. Základní strukturální diagnózy pacientů jsou uvedeny v **Tabulce 1**.

Tabulka 1: Přehled základních diagnóz

Diagnóza	Počet (N)	Podíl (%)
Trikuspidální atrézie	67	23.3
Společná komora/dvojtoková levá komora	52	18.1
Dvojtoková pravá komora	51	17.7
Syndrom hypoplastického levého srdce	26	9.0
Transpozice velkých tepen	18	6.2
Společná komora/dvojtoková pravá komora	18	6.2
Mitrální atrézie	16	5.6
Atrézie plicnice s intaktním mezikomorovým septem	14	4.9
Kongenitálně korigovaná transpozice velkých tepen	9	3.1
Kompletní defekt atrioventrikulárního septa	6	2.1
Hypoplastická pravá komora	3	1.0
Ostatní	8	2.8
Celkem	288	100.0

Pacienti měli dva typy TCPC, intra-atriální tunel byl konstruován u 153 (53.1 %) pacientů, extra-kardiální konduit byl použit u 135 pacientů (46.9 %). Fenestrace v systému TCPC byla vytvořena při operaci u 112 (38.9 %) pacientů, v době CPET byla průchodná pouze u 19 (6.6 %) pacientů, u ostatních buď byla v té době již uzavřená spontánně (N = 24) nebo uzavřena katetrizačně (N = 69). Z-skóre body mass indexu (BMI) při CPET bylo u této skupiny pacientů +0.13 (SD 1.33).

Někteří pacienti užívali v době svého posledního CPET farmakologickou léčbu – přehled užívaných léků je uveden v **Tabulce 2**.

Tabulka 2: Přehled farmakoterapie

Farmakoterapie	Počet (N)	Podíl (%)
Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu	90	31.2
Digoxin	41	14.2
Furosemid	22	7.6
Beta-blokátory	18	6.3
Spironolakton	9	3.1
Propafenon	4	1.4
Sotalol	4	1.4
Sildenafil	4	1.4
Bosentan	3	1.0
Blokátory kalciového kanálu	1	0.3

Echokardiografické vyšetření funkce atrioventrikulárních chlopní z období posledního CPET byla k dispozici u 240 (83.3 %) pacientů v našem souboru. Mírná nebo středně významná regurgitace atrioventrikulární chlopně byla detekována u 226 (78.5 %) pacientů, významná nebo velmi významná byla u 14 (4.9 %) pacientů. 7 (2.4 %) pacientů prodělalo kardiokirurgický zákrok pro regurgitaci atrioventrikulární chlopně následně po TCPC.

Předoperační rozměry plicních tepen byly změřeny angiograficky. Průměrný Nakata index ve studovaném souboru byl 305.8 (SD 132.5) mm²/m² a McGoon index 2.1 (SD 0.48).

Ejekční frakce systémové komory v době posledního CPET změřená pomocí 1.5-Tesla magnetické rezonance byla k dispozici u 81 (28.1 %) pacientů. Průměrná hodnota ejekční frakce byla 51.2 (SD 8.9) %.

Celkem bylo v období 1994 až 2019 proveden 1006 CPET, průměrný věk při vyšetření byl 19.0 (SD 6.9) let. Pouze 786 vyšetření (78.1 %) bylo prohlášeno za validní s dosažením skutečné maximální zátěže s validní analýzou vydechovaných plynů a splněním kritéria pro maximální úsilí pacienta (poměr výměny dýchacích plynů > 1.05 a dosažení minimálně 16. stupně vyčerpání na stupnici dle Borga). Tato data jsme dále použili k vytvoření specifických norem maximální VO_2 pro tuto populaci pacientů. Longitudinální data (≥ 2 CPET) byla k dispozici u 206 (58.2 %) pacientů, kteří absolvovali v průměru 3 (IQR 2-5) vyšetření. Průměrná délka sledování mezi prvním a posledním vyšetřením byla 8.9 (SD 5.5) let. Nejdelší sledované období mezi testy u jednoho pacienta bylo 25 let. Tepový kyslík (ml) byl vypočítán jako VO_2 (ml/min) dělená tepovou frekvencí (1/min). Hodnoty tepového kyslíku v submaximu a v maximu zátěže byly k dispozici u 59 (20.4 %) pacientů. Data pacientů byla porovnáвана s referenčními hodnotami pro zdravou populaci. (Máček et al. 1988)

Všechny CPET byly provedeny v jedné laboratoři (Oddělení tělovýchovného lékařství Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN v Motole) na bicyklovém ergometru (Ergoline 900 a 150, Bitz, Německo). Zahrnuty byly jen testy s provedenou rychlou analýzou vydechovaných plynů. Během sledovaného 25letého období byly postupně použity dva typy analyzátorů: Oxycon Beta (Mijnhardt, Nizozemí) a Oxycon Pro (Jaeger, Německo) s paramagnetickými a elektrochemickými kyslíkovými senzory. Starší testy s Douglasovými vaky a pomalými analyzátory byly vyloučeny. Byl použit protokol stupňované zátěže nebo kombinovaný protokol, test byl ukončen při vyčerpání pacienta. Validita všech testů byla retrospektivně ověřena sportovním lékařem zkušeným v zátěžové fyziologii.

Statistika: Data jsou prezentována jako průměr (SD) nebo medián (IQR) dle příslušného typu rozložení testovaného na normalitu Shapirovým testem. Z-skóre byla užita v odpovídajících situacích, patologické limity byly stanoveny jako hodnoty přesahující ± 2 SD (z-skóre ± 2). Výsledky maximální VO_2 byly rozděleny dle pohlaví a ke konstrukci percentilových grafů maximální VO_2 byla užita polynomičká kvantilová regrese 2. stupně. Individuální lineární trendy byly odvozeny metodou nejmenších čtverců. Parametry s normální distribucí byly

testovány pomocí Pearsonova korelačního koeficientu, neparametrické proměnné byly testovány Spermanovým testem. Multivariátní analýza byla prováděna pomocí generalizovaného aditivního modelu. Statistika byla počítána pomocí programovacího jazyka Python a R. Hodnoty $p < 0.05$ byly považovány za významné.

10.3. Elektromechanická dyssynchronie jako příčina dysfunkce funkčně jediné komory a možnosti jejího ovlivnění

Jak bylo detailně popsáno v úvodu práce, důležitým předpokladem pro dlouhodobou funkčnost Fontanovské cirkulace je dobrá funkce společné komory. Jednou z možných příčin její dysfunkce může být elektromechanická dyssynchronie. Ta se může objevit jednak v případě vzniklé blokády Tawarova raménka, jednak při dlouhodobé konvenční komorové kardiostimulaci.

Přestože dyssynchronie pravé komory byla identifikována jako jedna z možných příčin selhání komory u pacientů se syndromem hypoplastického levého srdce (HLHS) již dříve (Friedberg et al. 2007), jen raritně byla dosud uváděna jako léčebná možnost srdeční resynchronizační terapie (CRT). V námi dále popisovaném případě elektromechanické dyssynchronie vzniklé na podkladě chirurgického kompletního bloku pravého Tawarova raménka vedlo zavedení bifokální pravokomorové stimulace k setrvalému a dlouhodobému zlepšení funkce pravé komory, což následně umožnilo i dokompletování TCPC.

Vzhledem k anatomickým poměrům u pacientů po TCPC, tedy napojení obou dutých žil přímo na plicnice a z toho plynoucí nemožnosti zavedení endovazálních stimulačních elektrod, je jedinou možností stimulace pomocí epikardiálních elektrod implantovaných chirurgicky. V další práci jsme se tedy zabývali dlouhodobými výsledky epikardiální stimulace u dětí jak u pacientů s funkčně společnou komorou, tak u dětí stimulovaných při jiné základní diagnóze.

Resynchronizace pravé komory u dítěte se syndromem hypoplastického levého srdce

Materna O, Kubuš P, Janoušek J. Right ventricular resynchronization in a child with hypoplastic left heart syndrome. Heart Rhythm. 2014 Dec;11(12):2303-5. IF 5.287.

Popisujeme případ tříleté dívky s HLHS, která nejprve prodělala Norwoodovu operaci s modifikací dle Sana (bezchlopňový konduit z pravé komory do plicnice místo modifikované Blalock-Taussigové spojky), následovala bidirekční kavopulmonální anastomóza. V následujícím období musela vzhledem k velmi významné trikuspidální regurgitaci podstoupit náhradu této chlopně mechanickou protézou, což vedlo ke vzniku kompletního bloku pravého Tawarova raménka s trváním QRS komplexu 120 ms (původní šířka QRS byla 80 ms) a významné dysfunkci pravé systémové komory (frakční zkrácení plochy 15 %). I přes kombinovanou farmakologickou terapii srdečního selhání (furosemid 2 mg, digoxin 0.01 mg, captopril 1 mg a carvedilol 0.4 mg / kg / den) pacientka vykazovala zjevné známky srdeční nedostatečnosti, v laboratoři se projevující zvýšenou hladinou NT-proBNP 3487-5501 ng/l (normální hodnota 23-289 ng/l pro věkovou kategorii 2-6 let). Při absenci jiných odstranitelných hemodynamických příčin srdečního selhání jsme se rozhodli pro CRT ke zlepšení funkce pravé komory.

Trvalá epikardiální stimulace u dětí: dlouhodobé výsledky

Kubuš P, Materna O, Gebauer RA, Matějka T, Gebauer R, Tláskal T, Janoušek J. Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome. Europace. 2012 Apr;14(4):509-14. IF 3.401.

Cílem této populační studie bylo vyhodnocení dlouhodobých výsledků trvalé kardiostimulace u dětí (včetně pacientů s vrozenou srdeční vadou a funkčně společnou komorou) a identifikovat případné faktory ovlivňující životnost použitého typu stimulačního systému. Přístup k trvalé kardiostimulaci v dětském věku je ovlivněn předpokládaným růstem dítěte, přítomností vrozené srdeční vady, limitovaným žilním přístupem k srdci, rizikem žilní trombózy, výběrem optimálního stimulačního místa s ohledem na riziko vzniku stimulací způsobené dyssynchronní kardiomyopatie, a perspektivou nutné životnosti stimulačního systému v řádu desítek let.

Z databáze Dětského kardiocentra bylo identifikováno 119 pacientů (63 dívek), kterým byl implantován epikardiální stimulační systém před 18 rokem života (mezi lety 1997 a 2009) z celkového počtu 245 dětských pacientů s implantovaným kardiostimulátorem jakéhokoliv typu (**Obrázek 7A a B**). Medián věku při implantaci byl 1.8 (IQR 0.3-6.4) let a medián hmotnosti 10.0 (IQR 4.5-19.8) kg. S výjimkou 5 pacientů, kteří měli dříve implantován transvenózní stimulační systém, se jednalo o primo implantace kardiostimulátoru. Pacienti se smíšeným systémem (transvenózní i epikardiální elektrody) byli vyloučeni ze studie. Vrozená srdeční vada byla přítomna u 91 (76.5 %) pacientů. Systémová komora byla morfologicky levá u 81, pravá u 19 a společná u 19 ze 119 pacientů. U podskupiny 19 pacientů s funkčně společnou komorou byl kardiostimulátor implantován při mediánu věku 6.5 (IQR 3.7-10.9) let a mediánu hmotnosti 20.2 (IQR 12.9-43.0) kg.

Indikací k implantaci stimulátoru byly v celé sledované skupině děti: Atrioventrikulární (AV) blok 2. nebo 3. stupně u 103 (86.6 %, pooperační blok u 60/103) pacientů, dysfunkce sinusové automacie u 12 (10.1 %), syndrom brady-tachykardie u 2 (1.7 %) pacientů, kolapsový stav s asystolií u 1 (0.8 %) pacienta.

U pacientů s funkčně společnou komorou byla v 5/19 případech indikací ke stimulaci dysfunkce sinusové automacie a u 14/19 pacientů pokročilý nebo kompletní AV blok.

Pacienti byli sledováni po medián 6.4 (IQR 2.9-11.1) let od implantace. V první chirurgické éře (před rokem 2000) byl epikardiální systém implantován 48 pacientům a ve druhé (2000-2009) 71 pacientovi. Žádný z pacientů nebyl ztracen ze sledování.

Stimulační systém byl jedno-dutinový síňový (AAI/R) u 5 (4.2 %) pacientů, jedno-dutinový komorový (VVI/R) u 39 (32.8 %) pacientů, dvoj-dutinový u 64 (53.8 %, DDD/R = 57, VDD = 2, DDI = 5) pacientů a biventrikulární u 11 (9.2 %) pacientů.

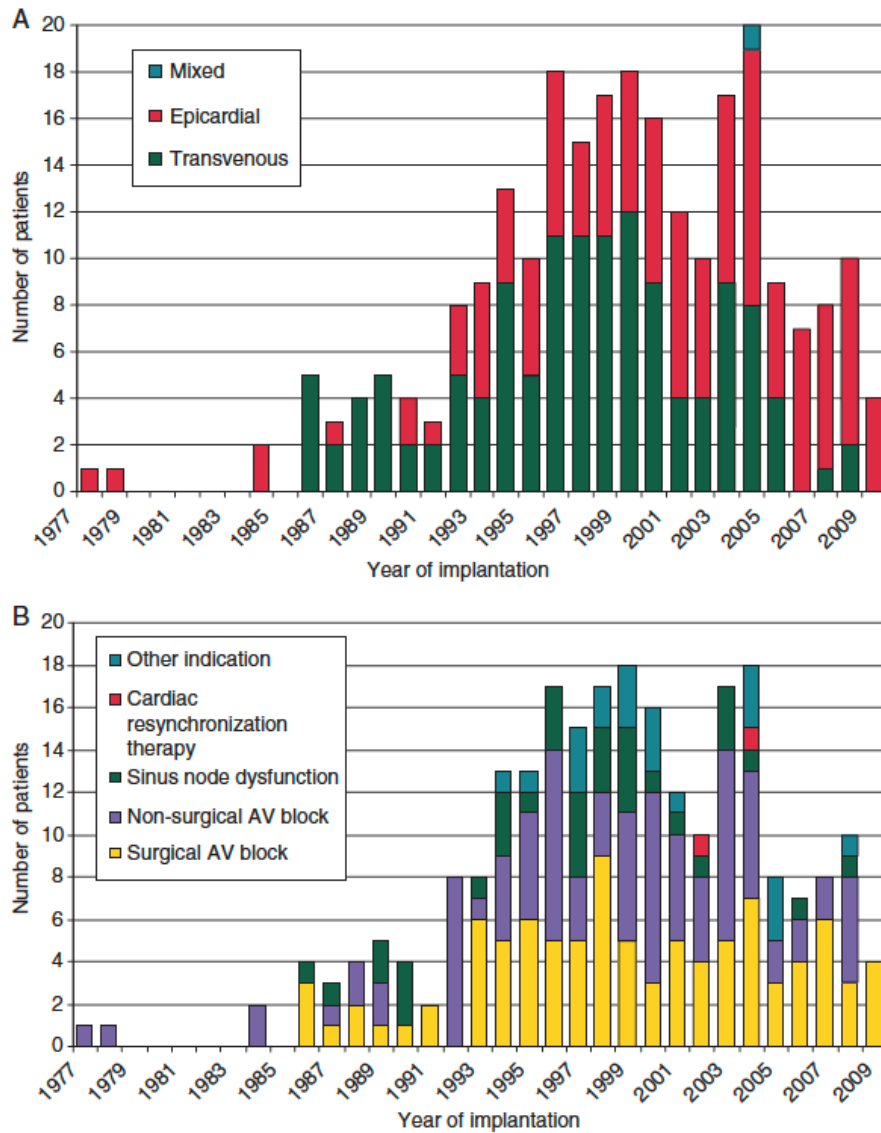
U pacientů s funkčně společnou komorou byl v době primoimplantace kardiostimulátoru použit jedno-dutinový síňový (AAI/R) u 2 pacientů, jedno-dutinový komorový (VVI/R) u 1 pacienta, dvoj-dutinový (DDD) u 16 pacientů, z toho 3 pacienti měli implantován stimulátor se zapojenými dvěma komorovými elektrodami.

K primárním implantacím a následným výměnám bylo v průběhu sledování použito celkem 207 generátorů. Bylo použito 89 síňových a 153 komorových elektrod, ty byly umístěny buď na subpulmonální (N = 92) nebo systémovou (N = 61) komoru. Z těchto elektrod bylo 166

(68.6 %) bipolárních a 202 (83.5 %) bylo steroidy-uvolňujících. Generátory byly implantovány do abdominální subrektální pozice ze subxiphoidní incize nebo ze střední sternotomie s výjimou dvou pacientů, kteří měli generátor umístěný v prepektorální kapse.

Byla provedena retrospektivní analýza patientských záznamů zahrnujících demografická data, informace o chirurgické implantaci či revizi systému a záznamy o sledování a vývoji parametrů stimulačního systému. Pro účely analýzy trvajících funkčnosti stimulačního systému bylo selhání kardiostimulátoru definováno jako: výměna generátoru, výměna elektrody či její revize nebo odpojení pro exit blok, významné zvýšení stimulačního prahu, zlomení elektrody nebo porušení její izolace, nedostatečnost délky elektrody při růstu pacienta, předčasné vyčerpání baterie generátoru (méně než předpokládaná minimální životnost generátoru při nominálním nastavení minus 2 roky), infekce systému. Analýza trvajících funkčnosti elektrod byla provedena pro všechny typy elektrod (N = 242) a také zvlášť pro nejčastěji užívaný typ elektrod Medtronic 4968/4965 (N = 196). Subanalýza výdrže baterie byla provedena u generátorů (N = 99) s podílem komorové stimulace > 90 %, bez změny typu komorové elektrody, a s dostupnou a aktivní funkcí AutoCapture (N = 18) nebo nedostupnou či neaktivní (N = 81).

Statistika byla provedena pomocí softwaru SigmaPlot for Windows 11.0 (Systat Software Inc., San Jose, California, USA). Pravděpodobnost přežití byla analyzována LogRank testem a Coxovým regresním modelem rizika.



Obrázek 7: A. Počet a typ implantovaných kardiostimulátorů v průběhu sledovaného období. B. Indikace k implantaci kardiostimulátoru.

11. Výsledky

11.1. Vliv fenestrace na dlouhodobé přežití pacientů s TCPC

Typ kavopulmonálního spojení (intra-atriální nebo extra-kardiální) byl závislý zejména na chirurgické éře (procento pacientů s extra-kardiálním konduitem bylo ve čtyřech chirurgických érách 1.1, 25.0, 76.1 a 97.7 %). Fenestrace v TCPC nebyla vytvořena u 237/345 (68.7 %, skupina 1) pacientů. Fenestrace byla vytvořena u 108/345 pacientů (31.3 %), kteří byli dle našich indikačních kritérií (Fisher skóre 4-5)(Fisher et al. 1995) považováni za rizikové kandidáty na TCPC, případně bylo o vytvoření fenestrace rozhodnuto až kardiochirurgem v průběhu operace na základě příliš vysokého centrálního žilního tlaku (>15 mmHg). Fenestrace byla vytvořena o velikosti 4 mm punkčně v případě intra-atriálního tunelu, nebo v případě extra-kardiálního konduitu 4 mm punkcí a anastomózou stranou ke straně. U 79 pacientů (22.9 %, skupina 2) byla následně fenestrace uzavřena intervenčně (N=66, katetrizačně nebo chirurgicky) nebo došlo k jejímu spontánnímu zániku (N=13). Z různých hemodynamických příčin nemohla být fenestrace uzavřena u 29 pacientů (8.4 %, skupina 3). Tyto tři skupiny se významně odlišovaly ve svých základních demografických, anatomických, hemodynamických a chirurgických parametrech (**Tabulka 3**). Velikost plicních tepen se snižovala a plicní cévní rezistence se zvyšovala od skupiny 1 ke skupině 3. Morfologicky pravá systémová komora se vyskytovala častěji ve skupině 3 při srovnání se sjednocenou skupinou 1 a 2 ($p = 0.035$). V první chirurgické éře bylo více pacientů s vytvořenou a následně uzavřenou fenestrací.

V průběhu dlouhodobého sledování zemřelo celkem 12 pacientů, u 3 bylo nutné TCPC zrušit (take-down) a 2 byli indikováni k transplantaci srdce. Nejvyšší podíl těchto pacientů se vyskytl ve skupině 3 (20.8 %, **Tabulka 4**). Pacienti, kteří dosáhli kompozitního end-pointu se od ostatních nelišili v předoperačních parametrech (věk při TCPC, McGoon index, Nakata index, plicní cévní rezistence, morfologie systémové komory, typ TCPC, **Tabulka 5**). Pravděpodobnost dlouhodobého přežití (nedosažení kompozitního end-pointu) 10 a 20 let od TCPC bylo 97.1 a 92.9 %. Skupiny se v dlouhodobém přežití mezi sebou lišily, přičemž pravděpodobnost přežití byla nižší u skupiny 3 při srovnání se skupinami 1 a 2 (**Obrázek 8**, $p < 0.001$). Naproti tomu se mezi sebou v dlouhodobém přežití nelišili pacienti ze skupin 1 a 2. Dlouhodobé přežití nebylo ovlivněno věkem při TCPC, McGoon indexem, Nakata indexem, plicní cévní rezistencí, pohlavím, morfologií systémové komory a typem TCPC. Rovněž při porovnání dlouhodobého přežití dle chirurgické éry nebyl nalezen rozdíl.

Přítomnost fenestrace, kterou nebylo možno uzavřít (skupina 3) z různých příčin (vysoký tlak v TCPC nebo zvýšená plicní cévní rezistence – 31 %, úzké větve plicnice – 31 %, snížená funkce komory nebo významná regurgitace atrioventrikulárních chlopní – 21 %, stenóza plicních žil – 7 %, ostatní – 10 %) s sebou nesla 5.72násobné riziko (HR, 95 % interval spolehlivosti 2.01-16.27, $p = 0.005$) dosažení kompozitního end-pointu při porovnání se sloučenou skupinou 1 a 2.

Při porovnání výsledků CPET provedeného (ne u všech pacientů) po mediánu 12.8 (IQR 7.65-18.23) let od TCPC byl nalezen významný rozdíl v z-skóre (Máček et al. 1988) maximální VO_2 mezi jednotlivými skupinami (**Tabulka 3**). Maximální VO_2 bylo také významně nižší u pacientů dosahujících kompozitního end-pointu při srovnání s ostatními pacienty (**Tabulka 5**), nicméně CPET vyšetření bylo provedeno pouze u 6/17 pacientů dosahujících kompozitní end-point. Maximální tepová frekvence dosažená při vyšetření se mezi skupinami nelišila. Klidová arteriální saturace hemoglobinu a maximální saturace při vyšetření byla významně nižší u skupiny 3 ve srovnání se skupinami 1 a 2 ($p < 0.001$ pro obě).

Doba do uzávěru fenestrace byla při srovnání pacientů s instrumentálním a spontánním uzávěrem fenestrace shodná (**Obrázek 9**). Katetrizační uzávěr (58 pacientů, 26 žen) byl proveden ve věku 6.7 (medián, IQR 5.47-10.31) let pomocí spirál (Flipper PDA Closure Detachable Coil u 34, Jackson Coil i 3 pacientů), okluderů (Rashkindův okluder u 12, Amplatzer Septal Occluder u 8 pacientů) a pomocí Covered CP stentu u 1 pacienta. V důsledku uzávěru stoupl tlak v TCPC a systémové arteriální saturace hemoglobinu z průměrně 9.8 (SD 2.2.) na 11.8 (2.1) mmHg a z 89.6 (5.6) na 94.9 (4.4) % (oboje $p < 0.001$, **Obrázek 10**). Při porovnání tlaku v TCPC a indexovaného systémového průtoku u 58/79 (73 %) katetrizovaných pacientů ze skupiny 2 a 17/29 (59 %) katetrizovaných pacientů ze skupiny 3, byl zjištěn vyšší tlak v TCPC ve skupině 3 ($p < 0.001$), ale skupiny se nelišily v indexovaném systémovém průtoku ($p = 0.083$, **Obrázek 10**).

Dostupné McGoon a Nakata indexy z angiografie při uzávěru fenestrace byly porovnány s předoperačními hodnotami. Nebyl zjištěn rozdíl v McGoon indexu (průměr (SD) 2.01 (0.50) vs 1.94 (0.35), $p = 0.222$), ale bylo zjištěno zhoršení Nakata indexu 279.1 (132.8) vs 223.1 (83.28) $mm^2 \cdot m^{-2}$, ($p < 0.001$).

Tabulka 3: Charakteristika skupin. *, +, # p < 0.05, \$ p = 0.013

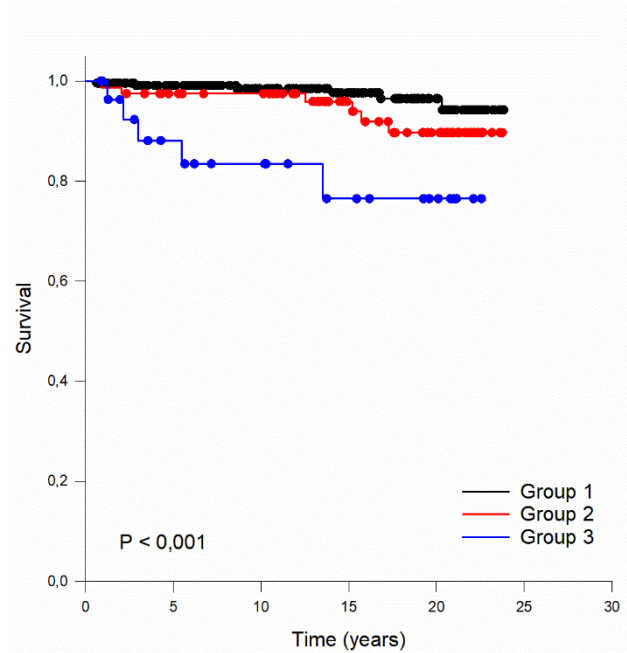
	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3	P
	Nefenestrování	Fenestrace uzavřená	Fenestrace otevřená	
N = 345	237	79	29	
Věk při TCPC (roky) median (IQR)	4.70 (3.55-6.14)	4.29 (3.09-6.95)	5.70 (4.08-9.2)	0.166
Chirurgická éra 1, 2, 3, 4: N	42, 64, 64, 67	33, 18, 18, 10	6, 6, 6, 11	< 0.05 pro éru
(%)	(51.9, 72.7, 72.7, 76.1)	(40.7, 20.5, 20.5, 11.4)	(7.4, 6.8, 6.8, 12.5)	1 vs. 2, 3, 4
McGoon index median (IQR)	2.10 (1.83-2.39) *, +	1.87 (1.63-2.33) *, #	1.58 (1.32-1.85) +, #	< 0.001
Nakata index (mm ² · m ⁻²) median (IQR)	280.5 (228.3-366) *, +	243.5 (190.5-348) *	228 (171.3-266.3) +	< 0.001
Plicní cévní rezistence (WU · m ²) median (IQR)	1.66 (1.23-2.06) *	1.88 (1.38-2.36)	2.27 (1.77-2.54) *	< 0.001
Maximální VO ₂ (z-skóre) median (IQR)	-2.81 (-3.59, -1.87) \$ (N = 156)	-3.12 (-4.27, -2.17) \$ (N = 59)	-3.40 (-4.10, -2.64) (N = 14)	0.036
Maximální tepová frekvence (1 · min ⁻¹)	175 (158-185)	170 (155-182)	167 (148-180)	0.105
Klidová SaO ₂ (%)	93 (91-96) *	93 (90-95) +	86 (85-92) *, +	< 0.001
SaO ₂ v maximu (%)	90 (87-94) *	90 (87-93) +	84 (79-87) *, +	< 0.001
Morfologie komory	levá pravá neurčená	42 (53.2 %) 34 (43.0 %) 3 (3.8 %)	8 (27.6 %) 19 (65.5 %) 2 (6.9 %)	0.062
TCPC typ	intra- atriální extra- kardiální	106 (44.7 %) 49 (62.0 %) 30 (38.0 %)	14 (48.3 %) 15 (51.7 %)	0.029
Délka sledování (roky) median (IQR)	13.68 (6.72-18.93) *	17.65 (12.95-21.16)*, +	10.21 (2.89-19.42) +	< 0.001

Tabulka 4: Dlouhodobé přežití v závislosti na přítomnosti fenestrace

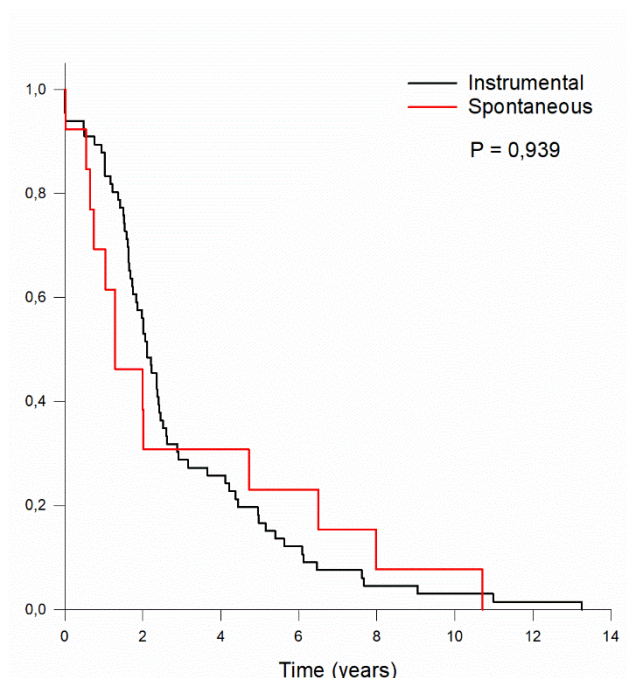
N = 345	End-point nedosažen	Kompozitní end-point			Celkem (N / %)
		Úmrtí	Take-down	Transplantace	
Skupina 1					
Nefenestrování	231	2	2	2	6 / 2.5 %
N = 237					
Skupina 2					
Fenestrace uzavřená	73	6	0	0	6 / 8.2 %
N = 79					
Skupina 3					
Fenestrace otevřená	24	4	1	0	5 / 20.8 %
N = 29					

Tabulka 5: Rozdíly v charakteristice pacientů dosahujících kompozitního end-pointu a ostatních pacientů

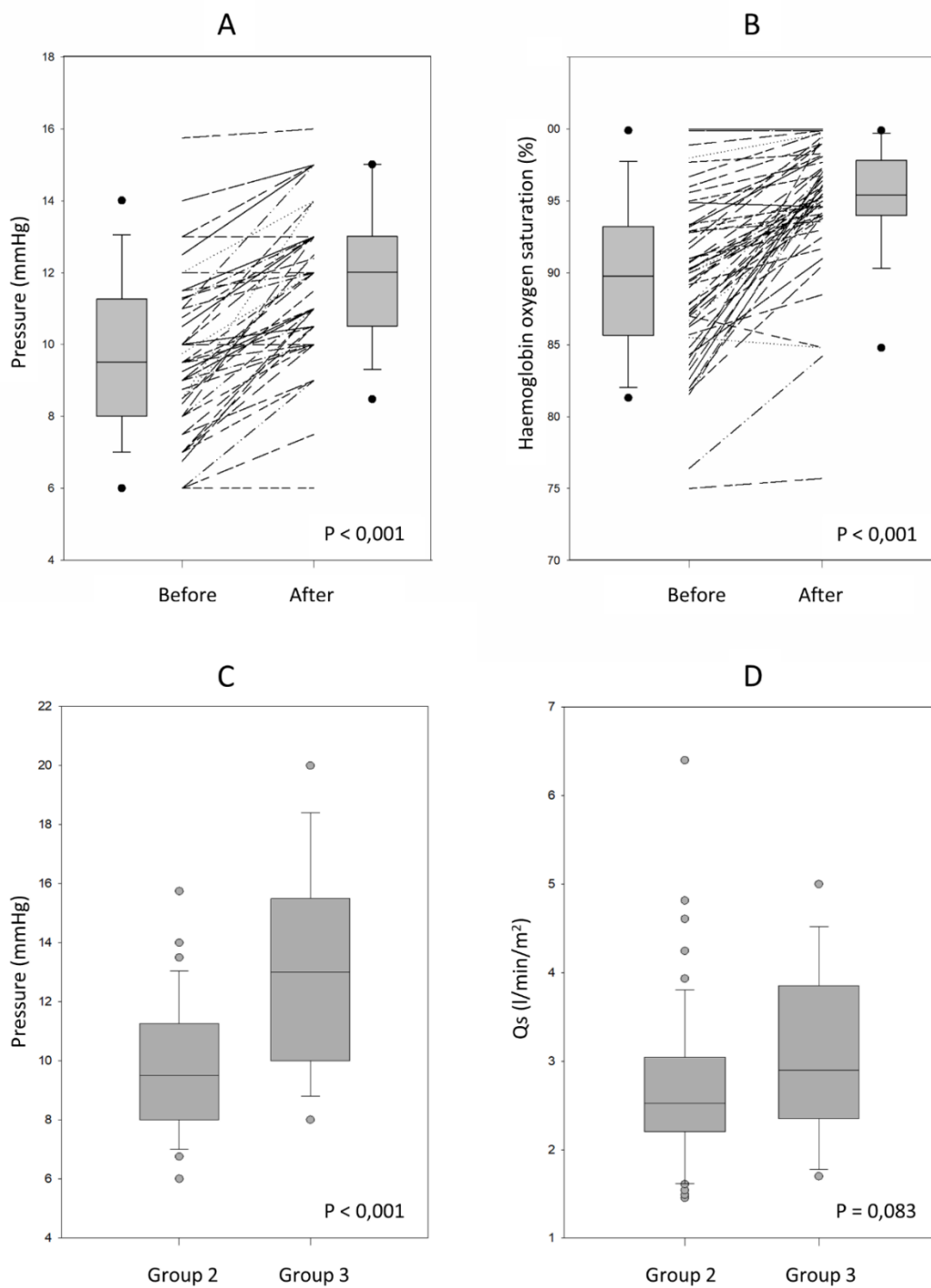
	End-point nedosažen	Kompozitní end-point	p
N = 345	328	17	
Věk při TCPC (roky) median (IQR)	4.71 (3.52-6.24)	4.27 (2.50-5.75)	0.552
McGoon index median (IQR)	2.0 (1.75-2.36)	2.15 (1.69-2.27)	0.947
Nakata index (mm ² . m ⁻²) median (IQR)	262 (214-344)	283 (225-357)	0.794
Plicní cévní rezistence (WU . m ²) median (IQR)	1.74 (1.31-2.24)	1.56 (1.18-2.23)	0.651
Maximální VO ₂ (z-skóre) median (IQR)	-2.91 (-3.87, -1.95) (N = 223)	-4.24 (-4.96, -3.75) (N = 6)	0.006
Maximální tepová frekvence (1 . min ⁻¹)	173 (156-183)	163 (144-185)	0.252
Klidová SaO ₂ (%)	93 (90-96)	91 (79-93)	0.060
SaO ₂ v maximu (%)	90 (87-94)	82 (77-90)	0.017
Morfologie komory			
levá	162	8	0.939
pravá	155	9	
neurčená	11	0	
TCPC typ			
intra-atriální	157	12	0.114
extra-kardiální	171	5	
Délka sledování (roky) median (IQR)	14.56 (7.38-20.10)	8.61 (2.10-15.44)	0.007



Obrázek 8: Pravděpodobnost přežití bez dosažení kompozitního end-pointu. Group 1 (Skupina 1) – nefenestrování. Group 2 (Skupina 2) – fenestrace uzavřená. Group 3 (Skupina 3) – fenestrace otevřená



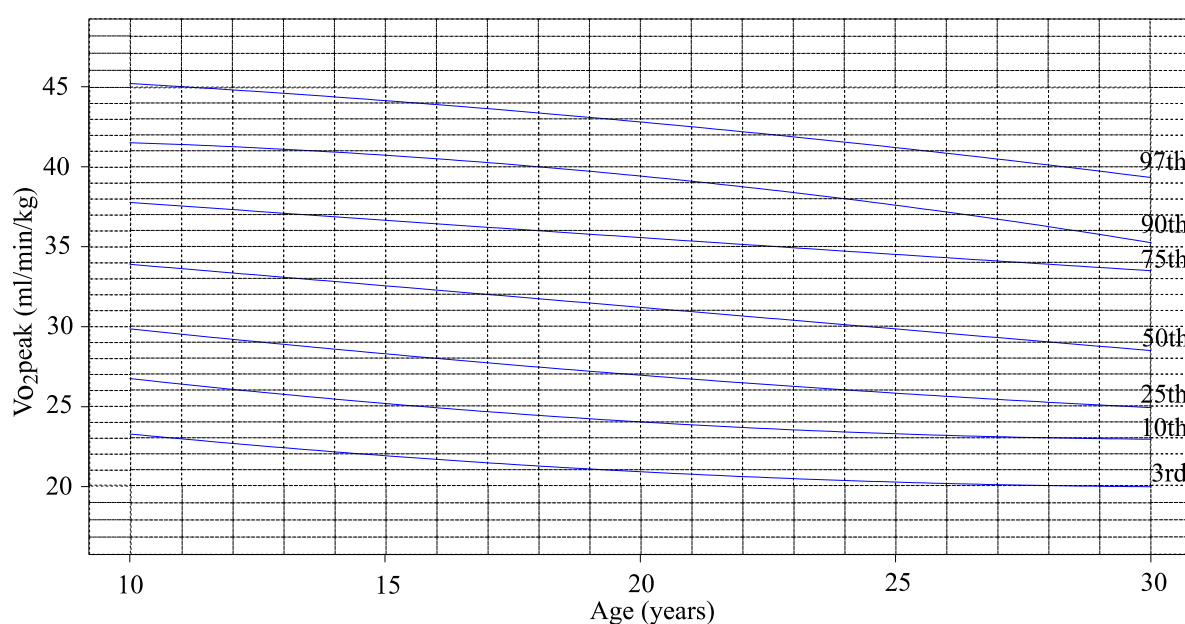
Obrázek 9: Pravděpodobnost zachování průchodnosti fenestrace



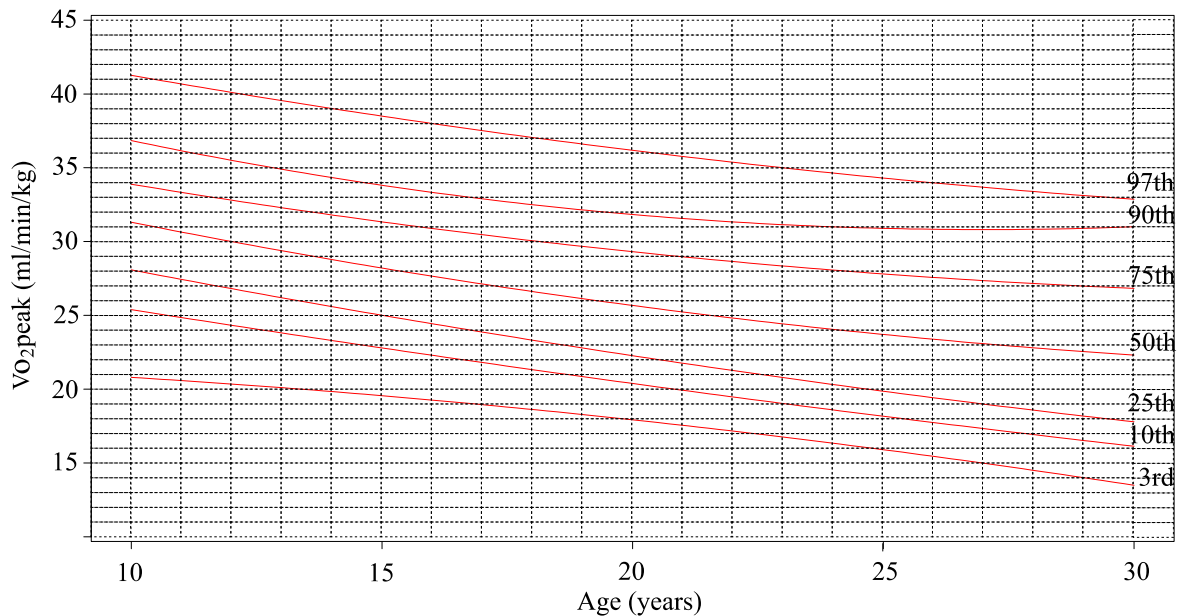
Obrázek 10: Hemodynamická data před instrumentálním uzávěrem a po něm. A. Tlak v TCPC. B. Arteriální saturace hemoglobinu. C. Tlak v TCPC ve Skupině 2 a 3 (Group 2, Group 3). D. Indexovaný systémový průtok (Qs) ve Skupině 2 a 3 (Group 2, Group 3).

11.2. Zátěžová kapacita po totálním kavopulmonálním spojení

Hodnoty maximální VO_2 vztažené k věku a pohlaví jsou zobrazeny na **Obrázku 11** a **Obrázku 12**. Nejvyšší hodnoty maximální VO_2 u mužů jsou patrné v časném dětství mezi 6. a 10. rokem a následně trajektorie vykazuje lineární pokles až do třetího decénia. Není zde vidět žádný vrchol zátěžové kapacity v pubertě tak, jako u zdravých chlapců. Pokles zátěžové kapacity je u žen v dětství a časně dospělosti prudší, relativně se pak stabilizuje ve třetím decéniu.



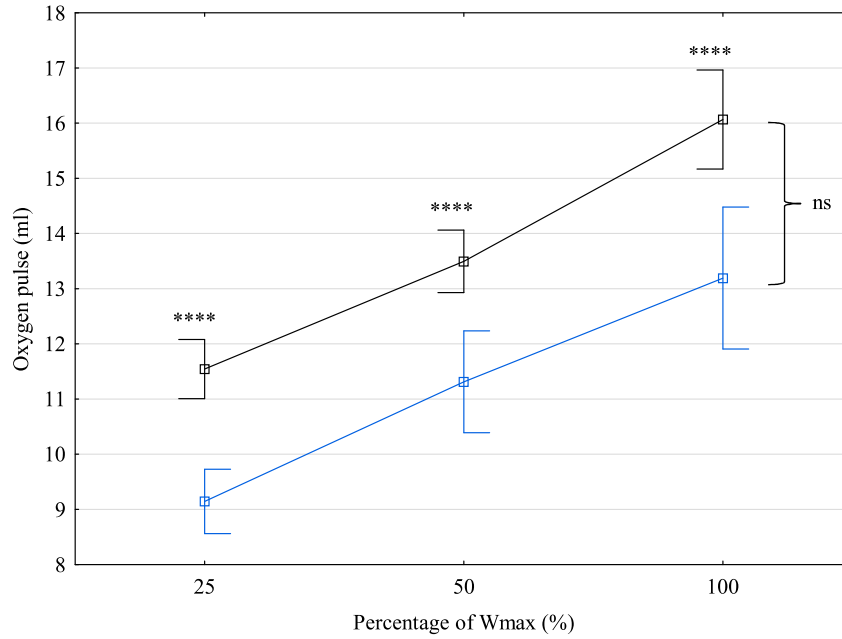
Obrázek 11: Kvantilová regrese maximální VO_2 pro muže s percentily, celkový počet vyšetření (N = 434)



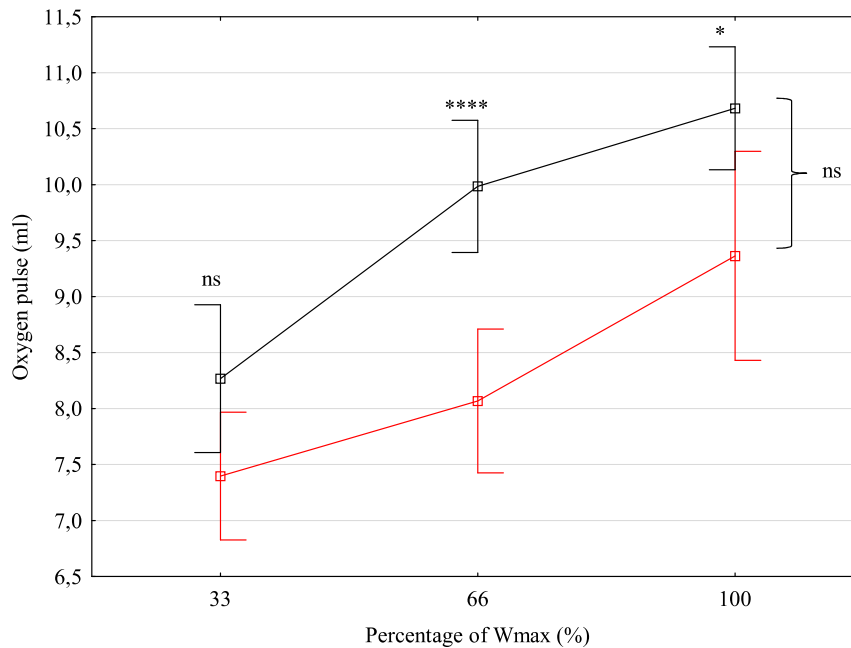
Obrázek 12: Kvantilová regrese maximální VO₂ pro ženy s percentily, celkový počet vyšetření (N = 312)

Průřezová data

Údaje o tepovém kyslíku při submaximální a maximální zátěži byly k dispozici u 59 pacientů (30 žen). Hodnoty tepového kyslíku jsou celkově významně nižší u mužů i žen při srovnání se zdravou populací na různých stupních zátěže (**Obrázek 13 a 14**). Vzestup hodnoty tepového kyslíku z nízké do maximální zátěže byl u TCPC pacientů nižší v porovnání se zdravou populací, u žen s TCPC 1.8 (1.1) ml vs. 2.3 (0.5) ml u zdravých žen, u mužů s TCPC 2.9 (1.7) ml vs. 4.4 (0.9) ml u zdravých mužů ($p = 0.03$, respektive $p = 0.0007$). Nicméně navzdory celkově nižším absolutním hodnotám zůstává u obou pohlaví zachována schopnost zvyšovat tepový kyslík až do maximální zátěže a strmost sklonu křivky se od zdravé populace neliší ($p = 0.50$ pro muže a $p = 0.08$ pro ženy).



Obrázek 13: Vzestup tepového kyslíku během zátěže u mužů s TCPC (modrá linka) při srovnání se zdravou populací (černá linka). Wmax = maximální výkon ve Wattech. ns = non-signifikantní. **** = $p < 0.00001$



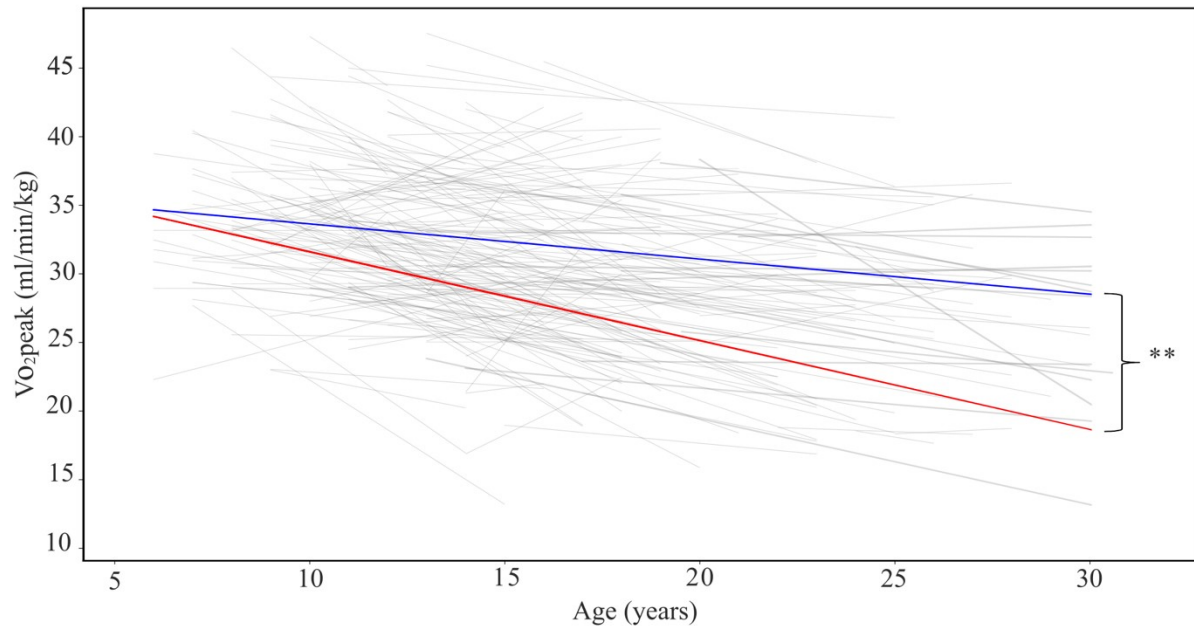
Obrázek 14: Vzestup tepového kyslíku během zátěže u žen s TCPC (červená linka) při srovnání se zdravou populací (černá linka). Wmax = maximální výkon ve Wattech. ns = non-signifikantní. * = $p < 0.01$. **** = $p < 0.00001$

Ejekční frakce systémové komory v době posledního CPET byla kvantifikována pomocí magnetické rezonance u celkem 81 pacientů (36 žen). Kontraktilita systémové komory neovlivňovala ani rychlost poklesu maximální VO_2 ($p = 0.25$), ani z-skóre maximální VO_2 měřené při posledním CPET ($p = 0.92$).

Hodnota koncentrace hemoglobinu době posledního CPET byla známá u 54 (18.8 %) pacientů. Průměrná hodnota byla 160.7 (17.8) g/L a rovněž nekorelovala s rychlostí poklesu maximální VO_2 ($p = 0.96$), ani se z-skóre maximální VO_2 měřené při posledním CPET ($p = 0.06$).

Longitudinální data

Individuální trajektorie maximální VO_2 byly studovány u 206 pacientů, kteří měli změřené alespoň dvě validní hodnoty maximální VO_2 během sledování. Jednotlivé hodnoty ze zátěžových testů byly transformovány na lineární vektory metodou nejmenších čtverců. Na **Obrázku 15** je pak možné vidět všechny individuální trajektorie a délku sledování. Průměrný trend poklesu maximální VO_2 pro všechny pacienty lze vypočítat podle rovnice $36.6 \text{ ml/min/kg} - 0.41 * \text{věk (roky)}$. Tento trend poklesu se signifikantně neliší od trendu u zdravé populace, kde má rovnice podobu $49.2 \text{ ml/min/kg} - 0.41 * \text{věk}$ ($p = 0.47$). Průměrný roční pokles predikované maximální VO_2 byl 0.39 (SD 2.20) % za rok. Průměrný rozdíl v zátěžové kapacitě mezi pacienty TCPC a zdravými kontrolami při daném věku byl 12.6 ml/min/kg VO_2 ($p < 0.00001$).



Obrázek 15: Individuální lineární trajektorie maximální VO_2 vytvořené metodou nejmenších čtverců od prvního k poslednímu CPET a vypočítané průměry pro obě pohlaví (šedé linky – individuální trajektorie, modrá linka – průměrná trajektorie pro muže, červená linka – průměrná trajektorie pro ženy). ** = $p < 0.001$

Vliv pohlaví

Lineární trajektorie byly rozděleny do dvou podskupin na základě pohlaví. Průměry s SD byly vypočítány pro muže a ženy. Rychlejší pokles zátěžové kapacity byl patrný u žen, kde rovnice pro maximální VO_2 byla $38.1 \text{ ml/min/kg} - 0.65 (0.81) * \text{věk}$, zatímco u mužů $36.2 \text{ ml/min/kg} - 0.26 (1.1) * \text{věk}$ ($p = 0.008$). V multivariátní analýze spolu s BMI vyšlo pohlaví jako signifikantní prediktor poklesu zátěžové kapacity v čase ($p = 0.016$).

Vliv morfologie systémové komory

U 206 pacientů jsme měli k dispozici alespoň dvě hodnoty maximální VO_2 a znali jsme morfologii systémové komory. U 109 pacientů byla morfologicky levá komora, 87 pacientů mělo morfologicky pravou komoru a u 10 pacientů byla neurčitelná komora. Strmost poklesu zátěžové kapacity v čase na morfologii komory závislá nebyla ($p = 0.23$).

Vliv předoperačních rozměrů plicních tepen

U 180 pacientů byly k dispozici alespoň dvě hodnoty maximální VO_2 a hodnota předoperačního Nakata indexu, u 169 pacientů byl znám předoperační McGoon index. Strmost poklesu zátěžové kapacity u těchto podskupin nebyla předoperačním rozměrem plicnic ovlivněna ($p = 0.64$ pro Nakata index a $p = 0.50$ pro McGoon index).

Vliv body mass indexu (BMI)

206 pacientů mělo alespoň dvě hodnoty BMI a maximální VO_2 z různých CPET. Průměrné z-skóre BMI bylo $+0.05$ (1.29) z u mužů a $+0.26$ (1.39) z u žen ($p = 0.22$). Průměrný celkový vzestup v z-skóre BMI byl 0.064 (0.17) z * věk u mužů a 0.053 (0.16) z * věk u žen ($p = 0.60$). Trajektorie maximální VO_2 negativně korelovala s trendem BMI ($p = 0.006$), ale v multivariátní analýze byl tento efekt méně prediktivní než vliv pohlaví ($p = 0.06$).

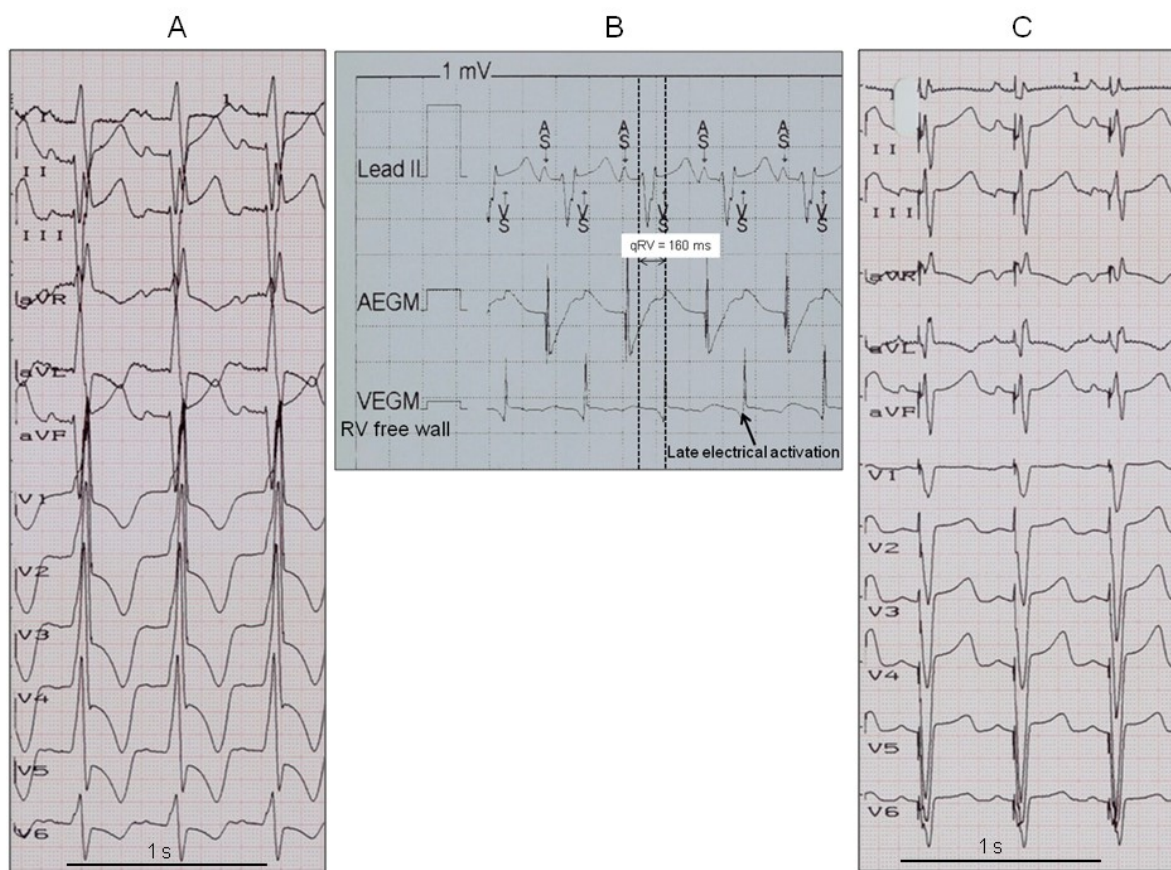
11.1. Elektromechanická dyssynchronie jako příčina dysfunkce funkčně jediné komory a možnosti jejího ovlivnění

Resynchronizace pravé komory u dítěte se syndromem hypoplastického levého srdce

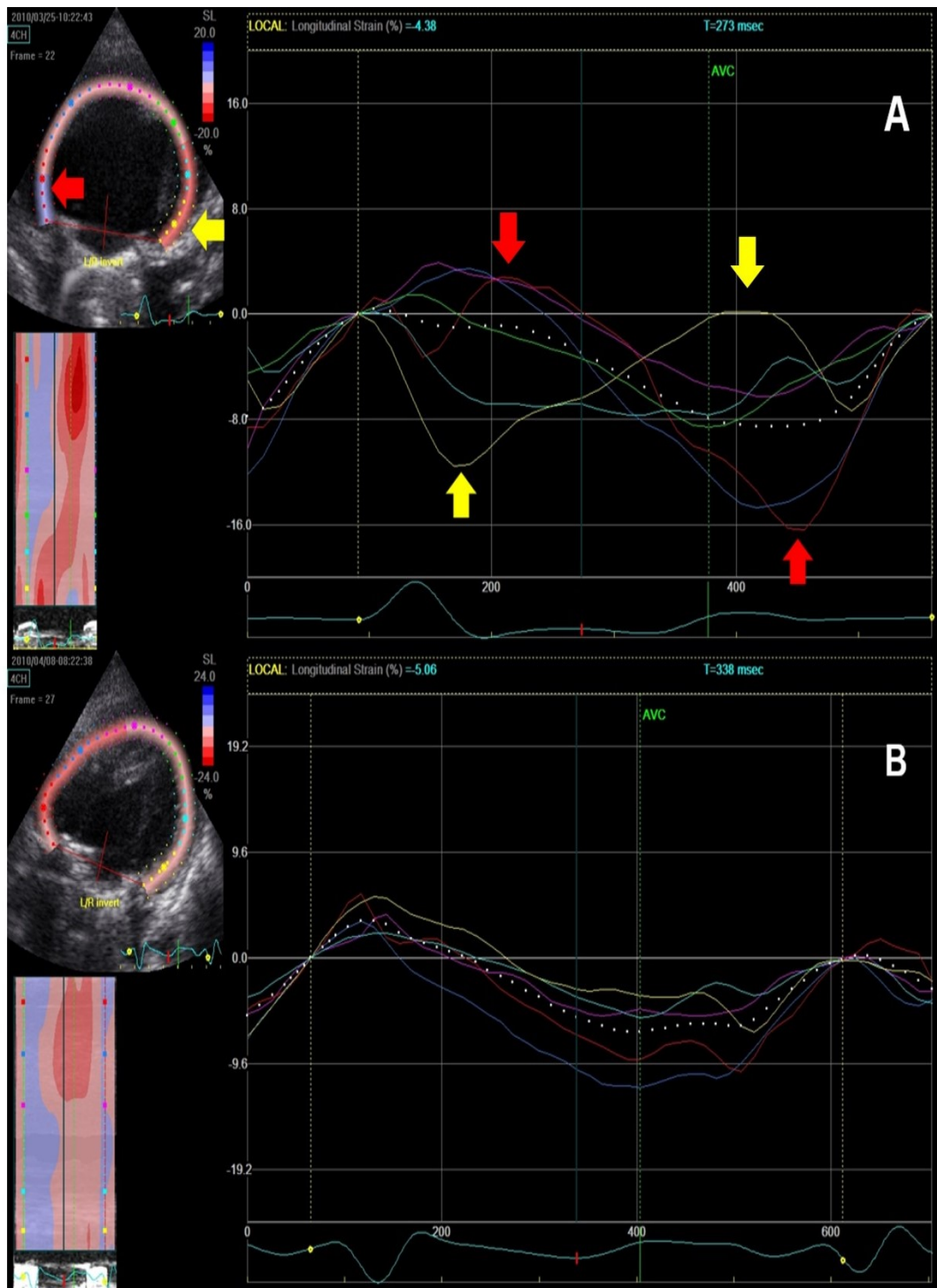
Délka PR intervalu a QRS komplexu před CRT byla 160 a 120 ms (**Obrázek 16A**). Echokardiografická analýza pomocí speckle-tracking (neinvazivní ultrazvuková metoda schopná hodnotit globální a regionální deformaci a rotaci myokardu, principem této metody je identifikace specifických ultrazvukových artefaktů vznikajících v důsledku odrazu ultrazvuku při průchodu tkání, interferencí s tkání myokardu a jejich odrazem, tyto specifické obrazce (speckle-skvrny) ve dvourozměrném zobrazení jsou unikátní pro danou vyšetřovanou oblast zájmu a semiautomaticky identifikované pomocí speciálního softwaru(Hutyra et al. 2008)) ukázala významnou mechanickou dyssynchronii pravé komory s časnou septální kontrakcí a současným předpětím volné stěny následovaným pozdní kontrakcí volné stěny pravé komory, která vede k postsystolickému napětí septa. Obraz odpovídá klasickému obrazu mechanické dyssynchronie korigovatelné pomocí CRT (**Obrázek 17A**). Pacientce byl implantován kardiostimulátor (Consulta CRT-P, Medtronic) a epikardiální elektrody (CapSure Epi 4986, Medtronic), které byly umístěny na pravou síň, hrot pravé komory a volnou stěnu pravé komory (**Obrázek 18**). Volná stěna pravé komory byla peroperačně mapována a bylo nalezeno místo nejpozdější elektrické aktivace s q-RV intervalem 160 ms a současně o 40 ms přesahující trvání QRS na povrchovém EKG (**Obrázek 16B**), na toto místo byla implantována elektroda. Užití bifokální pravokomorové stimulace synchronizované se síňovou stimulací nám umožnilo optimalizovat mechanické atrioventrikulární zpoždění a rovněž dosáhnout nitrokomorové synchronie, PR interval se zkrátil na 110 ms a trvání QRS komplexu na 90 ms (**Obrázek 16C**).

Echokardiografie ukázala významné a dlouhodobě přetrvávající zlepšení synchronie kontrakce pravé komory (**Obrázek 17B**) a zvýšení frakčního zkrácení na 22 %. Plnicí čas komory se prodloužil ze 135 ms na 160 ms při shodné srdeční frekvenci 120/minutu. Významné snížení Tei indexu (měřeného jako součet izovolumické kontrakční periody a izovolumické relaxační periody dělený ejekčním časem komory) z 0.99 na 0.60 a následně na 0.37 před kompletací TCPC potvrdilo zlepšení kontrakčních a relaxačních vlastností pravé komory. Jeden rok po implantaci kardiostimulátoru byl klinický stav dívky výrazně

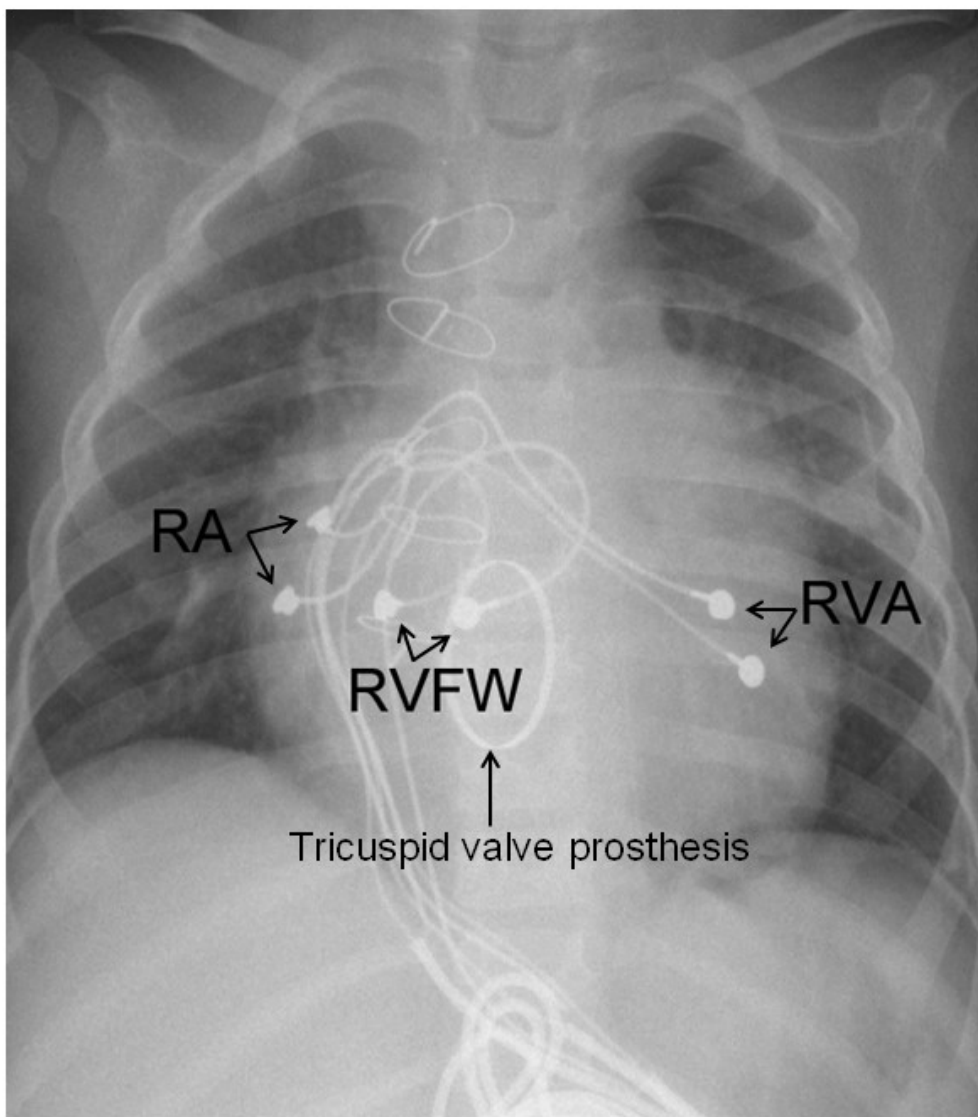
lepší a hladina NT-proBNP poklesla na 753 ng/l. TCPC s fenestrací bylo dokompletováno ve věku 4 let a fenestrace byla následně o 2 roky později intervenčně uzavřena, v té době NT-proBNP dále pokleslo na hodnotu 387 ng/l. Systolická funkce komory se dále zlepšila (frakční zkrácení 31 %).



Obrázek 16: A. Nativní 12svodové EKG s kompletním blokem pravého Tawarova raménka. B. q-RV interval 160 ms v místě implantace elektrody na volnou stěnu pravé komory. C. Síňově synchronizovaná bifokální pravokomorová stimulace vedoucí k zúžení QRS komplexu a zlepšení obrazu blokády pravého Tawarova raménka. AEGM = síňový elektrogram, VEGM = komorový elektrogram, RV = pravá komora.



Obrázek 17: Echokardiografie (speckle-tracking analýza). A. Před stimulací. Časná septální mechanická aktivace a rebound stretch septa (žluté šipky). Pre-stretch volné stěny pravé komory a její pozdní mechanická aktivace (červené šipky) se septo-laterálním zpožděním 260 ms. B. Významné zlepšení nitrokomorové synchronie po resynchronizaci.



Obrázek 18: Poloha elektrod na skiagramu hrudníku. RA = pravá síň, RVA = hrot pravé komory, RVFW = volná stěna pravé komory.

Trvalá epikardiální stimulace u dětí: dlouhodobé výsledky

Dysfunkce systémové komory

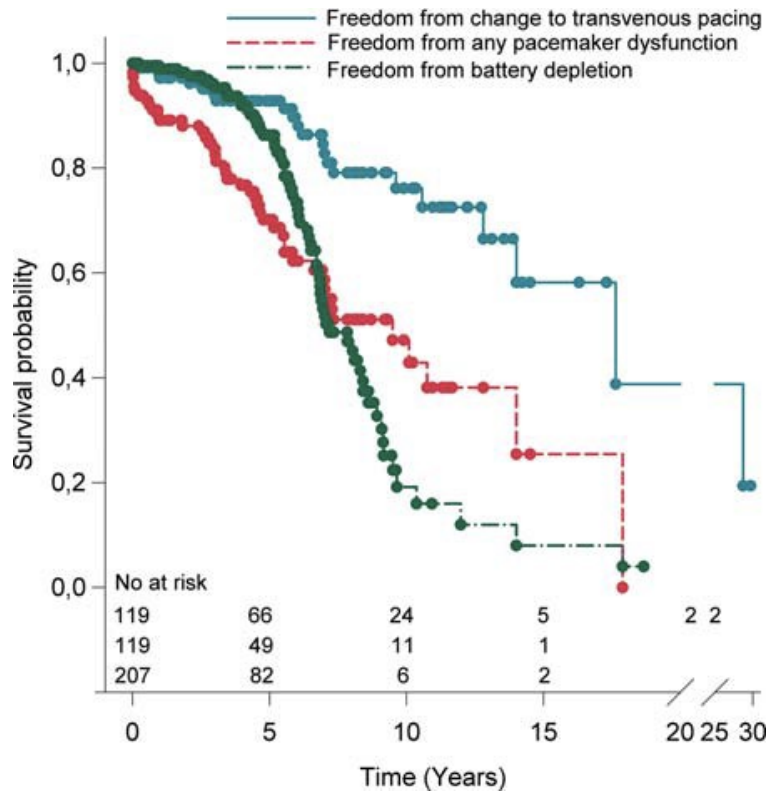
U celkem 10/77 (13 %) pacientů stimulovaných iniciálně z jednoho místa na subpulmonální nebo funkčně jediné komoře došlo k vývoji známek dyssynchronního selhání systémové komory, z toho vyplývající pravděpodobnost přežití bez dyssynchronního selhání systémové komory byla 90.4 a 82.1 % po 5 a 10 letech. U 8 pacientů byl následně stimulační systém upraven na biventrikulární (z toho 2 pacienti byli s funkčně jedinou komorou), u jednoho pacienta byl pacemaker vypnut a jeden pacient zemřel na srdeční selhání. Tato komplikace se nevyvinula u žádného z 37 pacientů, kteří byli primárně stimulováni ze systémové komory nebo biventrikulárně ($p = 0.05$ χ^2 test a $p = 0.08$ log rank). V univariátní analýze jsme neprokázali vliv žádné z následujících nezávislých proměnných na rozvoj dyssynchronní kardiomyopatie ($p > 0.2$ u všech): přítomnost strukturální srdeční vady, anatomický typ systémové komory, etiologie AV bloku, věk při implantaci, trvání stimulace, užití dvoudutinového stimulačního režimu.

Úmrtí

Celkem 14/119 (11.8 %) pacientů zemřelo v průběhu sledování, všichni tito pacienti měli vrozenou strukturální srdeční vadu. Příčinou úmrtí byly komplexní vrozená srdeční vada (N = 10), sepse (N = 3) a selhání systémové komory vyvolané stimulací (N = 1). Žádné úmrtí nebylo způsobené selháním stimulačního systému nebo infekcí stimulačního systému.

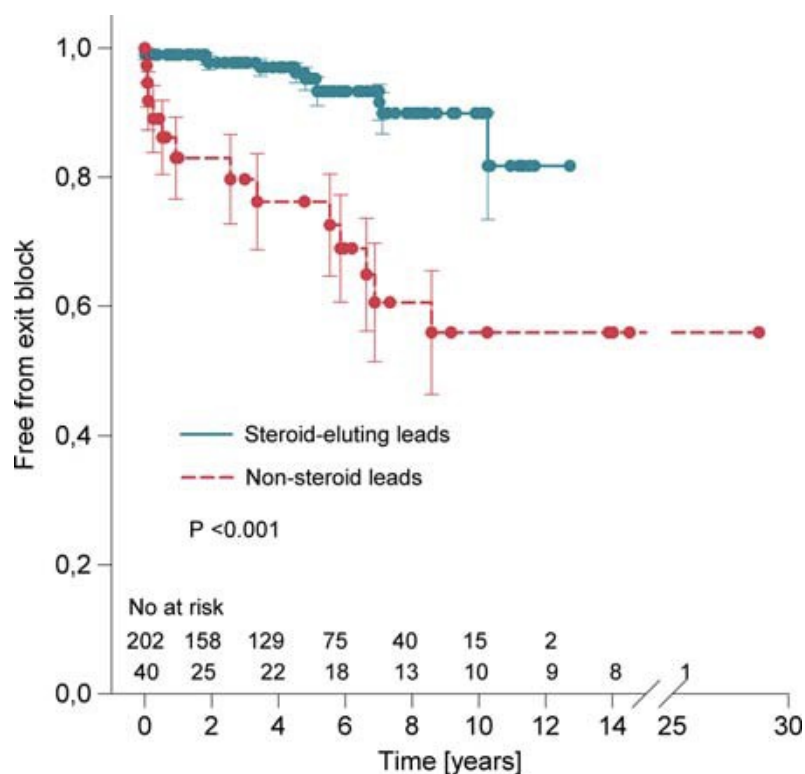
Životnost stimulačního systému

Celková pravděpodobnost absence dysfunkce stimulačního systému (všech definovaných událostí) po primární implantaci byla 70.1 % a 47.2 % po 5 a 10 letech sledování (**Obrázek 19**). Pravděpodobnost absence vyčerpání baterie byla 95.3, 73.4 a 32.7 % po 3, 6 a 9 letech od implantace (**Obrázek 19**). Celková pravděpodobnost trvající epikardiální stimulace (absence výměny za částečný / totální transvenózní systém) byla 92.8 a 76.1 % po 5 a 10 letech od implantace (**Obrázek 19**), při srovnání první a druhé chirurgické éry došlo ke zlepšení ze 71.5 na 86.8 % po 9 letech od implantace ($p = 0.040$).

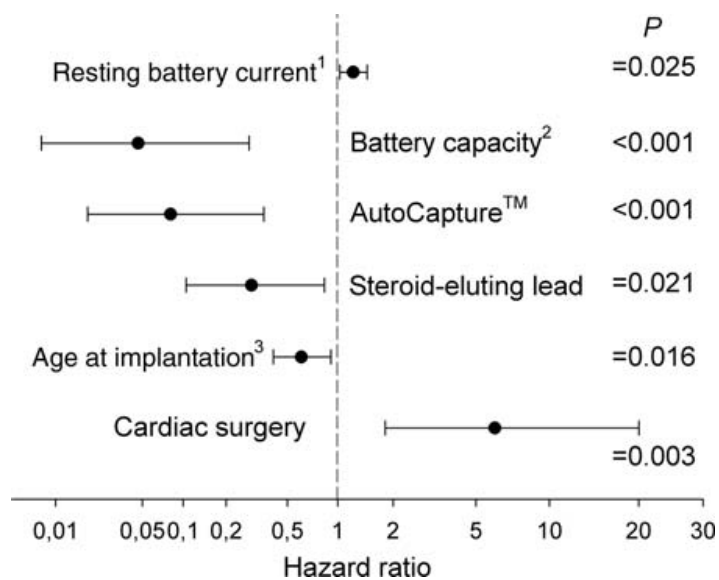


Obrázek 19: Pravděpodobnost přežití stimulačního systému. Počet pacientů v riziku v čase od implantace rozdělen do 3 skupin: Modrá – změna na trasvenózní systém, červená – jakákoliv porucha kardiostimulátoru, zelená – vyčerpání baterie generátoru.

Steroidy-uvolňující elektrody vykazovaly ve srovnání s nesteroidními elektrodami významně vyšší odolnost proti vzniku exit bloku (95.3 vs. 76.2 % po 5 letech, $p < 0.001$, **Obrázek 20**, HR 0.20, 95 % CI 0.09-0.44, $p < 0.001$). Bipolární elektrody Medtronic 4968 měly ve srovnání s unipolárními elektrodami 4965 nižší pravděpodobnost potřeby chirurgické reintervence z důvodu zlomení elektrody, porušení izolace, nedostatečné délky při růstu pacienta a vzniku exit bloku (HR 0.12, 95 % CI 0.04-0.40, $p < 0.001$, pravděpodobnost přežití elektrody 94.0 vs. 58.3 % po 8 letech, $p < 0.001$). Na **Obrázku 21** jsou pak znázorněny rizikové faktory ovlivňující vyčerpání baterie generátoru.



Obrázek 20: Pravděpodobnost přežití bez vzniku exit bloku. Počet pacientů v riziku v příslušné době sledování je uvedena pro obě křivky přežití.



Obrázek 21: Faktory ovlivňující výdrž baterie. Vysvětlivky: ¹na mikroamper, ²na amper hodinu, ³na zvýšení o každých 5 let

12. Diskuse

12.1. Vliv fenestrace na dlouhodobé přežití pacientů s TCPC

V literatuře jsou dokumentovány velmi odlišné strategie různých pracovišť k rozhodování o vytvoření fenestrace v systému TCPC. Kotani et al. (Kotani et al. 2014) popisují skupinu 326 pacientů, u kterých byla fenestrace vytvářena prakticky rutinně (94 % pacientů). V horizontu střednědobého sledování (medián 5.05 let) došlo ke spontánnímu uzávěru fenestrace u 25 % pacientů a u 62 % pacientů byl proveden katetrizační uzávěr fenestrace. Přestože se skupiny pacientů s uzavřenou a perzistující fenestrací nelišily v předoperačních rozměrech plicnic a v plicní cévní rezistenci, druhá skupina pacientů měla vyšší riziko úmrtí nebo selhání Fontanovské cirkulace. Zcela opačná strategie je popsána v práci Nakana et al. (Nakano et al. 2015), která popisuje 500 pacientů s extra-kardiálním TCPC, z nichž fenestrace byla vytvořena pouze u 6 (1.2 %) pacientů, 15 leté přežití bylo 92.8 %. Multicentrická studie provedená Atz et al. (Atz et al. 2011) shromáždila údaje celkem 536 pacientů, procento fenestrování pacientů se mezi jednotlivými centry výrazně lišilo (13 % až 91 %). Perzistující fenestrace byla zaznamenána u 19 % pacientů s fenestrováním TCPC po mediánu 8 let od operace, u 17 % pacientů informace o průchodnosti fenestrace chyběla. Ke spontánnímu uzávěru fenestrace došlo ve 40 % případů, katetrizační uzávěr byl proveden u 59 % a chirurgický uzávěr u 1 %. Tato retrospektivní studie byla provedena pouze u přeživších pacientů, kteří reagovali na výzvu k vyšetření, nedává tedy informaci o dlouhodobém přežití od operace. Gorla et al. (Gorla et al. 2018) popsali u skupiny 67 pacientů s fenestrováním TCPC spontánní uzávěr u 22 % z nich. Vyšší pravděpodobnost přetrvávání fenestrace byla zaznamenána u pacientů s vyšší předoperační plicní cévní rezistencí a s anamnézou pooperační systémové žilní trombózy.

Naše pracoviště dlouhodobě zastává strategii vytváření fenestrace pouze u pacientů se zvýšeným rizikem pro Fontanovskou cirkulaci, v našem souboru tedy fenestrování pacientů představují 31.3 %. Fisherovo skóre (Fisher et al. 1995) bylo u nás využíváno spíše jako pomocné vodítko v rozhodovacím procesu, nikoliv jako rigidní pravidlo. V rámci naší retrospektivní studie jsme již bohužel neměli k dispozici veškeré historické údaje zahrnuté ve výpočtu Fisherova skóre u jednotlivých pacientů. Analyzovali jsme proto alespoň základní parametry, které ukázaly rozdílnost mezi našimi třemi skupinami pacientů s klesající velikostí plicních tepen a vzrůstající plicní cévní rezistencí od skupiny 1 ke skupině 3. Skupina 3 také zahrnuje signifikantně více pacientů s anatomicky pravou

systémovou komorou. Navzdory těmto odlišným charakteristikám ve vstupních parametrech jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v dosažení kompozitního end-pointu (úmrtí, transplantace srdce, TCPC take-down) mezi pacienty bez vytvořené fenestrace (skupina 1) a pacienty s vytvořenou a následně uzavřenou fenestrací (skupina 2). U pacientů s katetrizačně uzavřenou fenestrací byl dokonce Nakata index v době uzávěru fenestrace nižší než při předoperačním vyšetření, což vylučuje možnost, že by tento rizikový faktor v průběhu času vymizel spontánním růstem plicnic. Tento nálezn je v souladu se studií Kansy et al. (Kansy et al. 2013), ve které bylo v rámci série angiografických vyšetření pacientů s Fontanovskou cirkulací prokázáno postupné snižování McGoon a Nakata indexu v průběhu jejich sledování. Rovněž Adachi et al. (Adachi et al. 2007) prokázali v rámci střednědobého sledování snížení Nakata indexu bez dopadu na přežití.

Přestože se skupiny 1 a 2 nelišily v dlouhodobém přežití, prokázali jsme mezi nimi statisticky významný rozdíl v zátěžové kapacitě (maximální VO_2) s nižšími hodnotami u skupiny 2. Tento nálezn poukazuje na odlišný funkční výsledek mezi těmito dvěma skupinami pacientů, přestože pravděpodobnost přežití je shodná. Tento rozdíl nebylo možné vysvětlit eventuálním reziduálním pravo-levým zkratem, neboť skupiny se nelišily ani v klidové ani v zátěžové arteriální kyslíkové saturaci. Roli by však mohla hrát nižší předoperační velikost plicnic u skupiny 2.

Pacienti s dlouhodobě perzistující fenestrací měli nejhorší dlouhodobé přežití. Nepodařilo se nám však identifikovat jiný další prediktor jejich horšího osudu, a to včetně velikosti plicnic, plicní cévní rezistence i morfologie společné komory. Roli mohou pochopitelně hrát další faktory, které jsme nemohli analyzovat, jako je funkce komory, nedomykavost atrioventrikulárních chlopní, aortopulmonální kolaterální oběh a další faktory, přičemž neuzavřená fenestrace nám zde slouží pouze jako obecný ukazatel špatně funkční Fontanovské cirkulace.

Nejčastějším způsobem uzávěru fenestrace byla v naší skupině pacientů intervenční katetrizace. K uzávěru byly v rámci historického vývoje metody používány různé typy uzavíracích implantátů počínaje Rashkindovým okluderem, následovaného obdobím uzávěru pomocí spirál, a konečně v současné době užívaného Amplatzova okluderu pro síňový defekt. V našem souboru se vyskytuje poměrně velké množství pacientů, u nichž byly použity k uzávěru fenestrace spirály (37/58 pacientů). Přestože tato metoda je technicky

poměrně jednoduchá, ve výsledku vedla k poměrně významnému počtu reziduálních zkratů s nutností další katetrizace (5/37 pacientů, tj. 13.5 %). Užití odpoutatelných spirál k uzávěru fenestrace v systému TCPC je v literatuře popisováno spíše u menších souborů pacientů. Sung et al. (Sung et al. 2006) zaznamenali kompletní uzávěr pouze u 5 pacientů z 13 během mediánu sledování 23 měsíců. Podobně Jeong et al. (Jeong et al. 2010) uvádí 3 kompletní uzávěry ze 7 pacientů s uzávěrem fenestrace spirálou.

Limitace naší studie spočívá v její retrospektivitě, což nám neumožnilo analyzovat všechny potenciální prediktory výsledku, a mohli jsme tedy testovat pouze dostupná data. Například echokardiografické informace o funkci komory nebo regurgitacích atrioventrikulárních chlopní jsou u velké části pacientů dostupné pouze ve formě semikvantitativních slovních popisů bez možnosti jejich seriózního statistického zpracování. Rozhodování o indikaci k fenestraci v systému TCPC se rovněž určitým způsobem vyvíjelo se zlepšováním dostupných chirurgických technik jako je například možnost plastiky atrioventrikulární chlopně, v současné době se častěji rozhodujeme až perioperačně na základě hemodynamického výsledku zákroku. Data analyzovaná v této studii také nejsou dostatečná k popisu dalších známých dlouhodobých následků Fontanovské cirkulace, jako je funkce jater (Chaloupecký et al. 2005) a ledvin (Lee et al. 2018; Khuong et al. 2020). Na druhou stranu jsou naše data do určité míry unikátní i v celosvětovém srovnání, neboť máme k dispozici informace z celé populace v jednom státu, a navíc informace o úmrtí jsou ověřena z Národního registru zemřelých.

12.2. Zátěžová kapacita po totálním kavopulmonálním spojení

Pacienti v naší studijní skupině vykazovali ve srovnání se zdravou populací odlišnou dynamiku v zátěžové kapacitě v průběhu dětství a dospívání. Zátěžová kapacita u chlapců s TCPC byla nejvyšší na začátku sledování ve věku 6-10 let, pak pomalu klesala v průběhu puberty, dospívání a časně dospělosti. Naproti tomu, u zdravých chlapců dosahuje zátěžová kapacita svého maxima mezi 14. a 16. roku v důsledku pubertálního nárůstu. Zátěžová kapacita u dívek s TCPC vrcholila rovněž na začátku sledování ve věku 6-10 let a poté progresivně klesla až do třetího decénia. Tento trend je obdobný jako u zdravých dívek, nicméně absolutní hodnoty u pacientů s TCPC jsou nižší. (Máček et al. 1988) K podobnému závěru dospěli také Müller et al. u 57 dětských pacientů s TCPC. (Müller et al. 2009)

Navrhujeme proto používání nomogramů specifických pro populaci pacientů s TCPC k lepšímu posuzování jejich funkčního statutu (**Obrázek 11 a 12**), neboť rutinní používání běžných populačních norem může být zavádějící.

Naše data ukazují, že zátěžová kapacita TCPC pacientů se ve stáří 15 až 30 let pohybuje mezi 60-70 % hodnot zdravé populace. V absolutních číslech je v průměru o 12.6 ml/min/kg nižší proti zdravé populaci v daném věku. Tyto údaje jsou v souladu s dosud publikovanými průřezovými studiemi, které rovněž popisují aerobní kapacity u Fontanovských pacientů v rozmezí 60-72 % předpokládané kapacity pro daný věk a pohlaví.(Paridon et al. 2008; Minter et al. 2019; Qu et al. 2020)

Na druhé straně, pozorovaná rychlost poklesu byla nižší, než jsme očekávali, a to pouze 0.39 (2.20) % predikované maximální VO_2 za rok. Předcházející studie uvádějí poměrně nekonzistentní rozmezí rychlosti poklesu. V první publikované sériové studii popisují Nir et al. pouze nesignifikantní pokles maximální VO_2 v průběhu 3.5 let u skupiny Fontanovských pacientů, která je ale poměrně malá zahrnuje 21 pacientů s atriopulmonálním spojením a 4 pacienty s atrioventrikulárním spojením.(Nir et al. 1993) Maximální VO_2 byla stabilní, ale nízká, na úrovni pouze 56-57 % předpokládané hodnoty během 2.2-5.9 let po operaci, což poukazuje na relativně špatný funkční výsledek v časně chirurgické éře. V následující studii prokázali Giardini et al. zhoršování v predikované maximální VO_2 o 2.6 % za rok. Tato studie zahrnovala smíšenou skupinu 53 Fontanovských pacientů s převahou atriopulmonálních spojení proti TCPC.(Giardini et al. 2008) Fernandes et al. prokázali pokles o 1.25 % predikované maximální VO_2 za rok ve skupině 78 pacientů po TCPC během 3 leté doby sledování.(Fernandes et al. 2010) Nověji publikovali Egbe et al. rychlost poklesu predikované maximální VO_2 o 1.7 % za rok během 3.8 letého sledování skupiny 71 pacientů, zároveň uvedli, že pokles o ≥ 3 % za rok je prediktorem 5 letého rizika kardiovaskulární příhody.(Egbe et al. 2017) V nové publikované studii Paediatric Heart Network procento predikované maximální VO_2 klesalo o 0.8 (1.7) % za rok, studie zahrnovala 95 pacientů a rychlost poklesu zátěžové kapacity je nejbližší námi zjištěné hodnotě.(Goldberg et al. 2020) Odlišné hodnoty v rychlosti poklesu v publikovaných pracích mohou být ovlivněny kratší délkou sledování, nižším počtem pacientů a smíšenými typy Fontanovských cirkulací z různých chirurgických období. Autoři navíc obvykle neuvádí zdroj referenčních hodnot pro predikci maximální VO_2 , což znesnadňuje přímé porovnání. Pokud bychom srovnávali pouze studie obsahující výhradně pacienty s TCPC, pak ty s delší dobou sledování a vyšším

počtem pacientů mají tendenci vykazovat nižší rychlost poklesu výkonnosti okolo 1.0 % za rok nebo i méně.

Nejsilnějšími nezávislými prediktory zhoršení maximální VO₂ v naší skupině pacientů byly ženské pohlaví a nárůst BMI během sledování. Spojení BMI se strmějším poklesem v maximální VO₂ bylo prokázáno také Lambert et al ve velké longitudinální antropometrické studii.(Lambert et al. 2020)

Předoperační rozměry plicních tepen neměly na pozorovaný pokles zátěžové kapacity žádný signifikantní vliv. Přestože Nakata a McGoon index hrají důležitou roli v perioperačním managementu pacientů, jejich hodnota nepredikovala dynamiku funkčního výsledku v populaci dětských a mladých dospělých pacientů.

Neprokázali jsme rovněž vliv anatomické morfologie funkčně jediné komory na pokles maximální VO₂. Vliv morfologie komory na výsledek Fontanovské cirkulace zůstává kontroverzní i v literatuře. Atz et al. neprokázali vliv typu komory na riziko úmrtí nebo srdeční transplantace.(Atz et al. 2017) Zajímavé je, že v naopak v práci Giardini et al. byly chirurgický typ Fontanovské cirkulace a morfologie komory identifikovány jako prediktory zhoršování zátěžové kapacity. Pomalejší zhoršování bylo pozorováno u pacientů s morfologicky levou komorou a TCPC.(Giardini et al. 2008) Moon et al. došli k závěru, že morfologicky pravá komora je negativně asociována s dlouhodobým přežitím po Fontanově operaci, jako možné vysvětlení uvádějí větší tendenci k progresi regurgitace atrioventrikulární chlopně a zhoršování funkce jediné komory.(Moon et al. 2020)

Prokázali jsme také signifikantně nižší hodnoty tepového kyslíku ve srovnání se zdravými vrstevníky, nicméně schopnost navyšovat tepový kyslík až do maximální zátěže zůstala zachována u obou pohlaví a ani sklon křivky se nelišil od populační normy. La Gerche et al. již dříve navrhovali hypotézu, že výkon systémové komory při absenci významné regurgitace atrioventrikulární chlopně není hlavním limitujícím faktorem kyslíkového transportu u pacientů s TCPC v dětském a mladém dospělém věku.(La Gerche and Gewillig 2010) Tuto hypotézu podporuje naše pozorování, že kontraktilita systémové komory neměla v naší skupině pacientů vliv na maximální VO₂. Rovněž zachovalá schopnost navyšování tepového kyslíku při stupňování zátěže tuto teorii podporuje. Přestože můžeme spekulovat o vlivu diastolického plnění, myokardiální kontraktility a periferní kyslíkové extrakce, které se nepochybně v souhře uplatňují v zátěžové adaptaci Fontanovské cirkulace, jednoznačné

vysvětlení bude vždy těžké podat bez invazivního měření. Relativně vzácně zmiňovaná data ze zátěžové echokardiografie podporují myšlenku navýšení periferní kyslíkové extrakce jako jednoho z hlavních faktorů.(Wittekind et al. 2018) Na druhé straně, data z magnetické rezonance srdce prováděné během zátěže ukazují na zvyšování srdečního indexu při cvičení vleže.(Van De Bruaene et al. 2014) Zkoumání dynamiky tepového kyslíku může být navíc komplikováno změnami saturace hemoglobinu v průběhu zátěže.

Vzhledem k významnosti maximální VO_2 pro celkovou prognózu pacientů s TCPC je velmi důležité hledat cesty, jak její hodnotu co nejdéle uchovat. Studie TEMPO(Hebert et al. 2014) porovnávala vliv bosentanu proti placebo a prokázala zvýšení hodnoty maximální VO_2 o 2.0 ml/min/kg vs. 0.6 ml/min/kg. U sildenafilu nebyl prokázán vliv na maximální VO_2 , ale při vyšetření pomocí zátěžové magnetické rezonance došlo ke zvýšení srdečního indexu, a to především při cvičení o vysoké intenzitě.(Goldberg et al. 2011; Van De Bruaene et al. 2014) Některé studie také přinášejí nadějně výsledky cílené kardio-rehabilitace s ohledem na zvýšení maximální zátěžové kapacity. Nedávno publikovaná studie Turquetto et al.(ALR et al. 2021) popisuje zvýšení maximální VO_2 o 6.3 ml/min/kg u Fontanovských pacientů po absolvování 4měsíčního cíleného aerobního tréninku. Z tohoto pohledu je žádoucí, aby se i pacienti s TCPC nevyhýbali školní tělesné výchově (za podmínek relativně individualizovaného plánu dle svých možností) a pokud možno si udržovali vhodné pohybové návyky do dospělosti. U pacientů s nadváhou je mimořádně důležitá snaha o normalizaci hmotnosti a všechny tyto pacienty je vhodné motivovat k účasti v kardio-rehabilitačních programech. Důležitou součástí péče o tyto pacienty je i fyzioterapie zaměřená na funkci hrudního koše a dýchacích svalů, a to zejména v souvislosti s pooperačním obdobím.

Limitace studie

Tato studie sleduje především trendy v čase, a nikoliv absolutní průřezové hodnoty. Údaje o funkci komory, koncentraci hemoglobinu a detailní analýze vydechovaných plynů byly k dispozici jen u části pacientů, což mohlo ovlivnit jejich interpretaci. Rovněž nebyla analyzována významnost regurgitací atrioventrikulárních chlopní, která byla u většiny našich pacientů mírná nebo středně významná. Vliv užívaných léků nebyl analyzován vzhledem k velké heterogenitě preparátů a léčebných režimů ve skupině pacientů.

12.3. Elektromechanická dyssynchronie jako příčina dysfunkce funkčně jediné komory a možnosti jejího ovlivnění

Popsaný případ dokumentuje první úspěšnou dlouhodobou resynchronizaci pravé komory u dítěte s HLHS. Předcházející studie popisující dočasný efekt v rámci krátkodobé pooperační resynchronizace u pacientů s funkčně jedinou komorou po paliativních zákrocích ukázaly akutní zlepšení v hemodynamických parametrech (Cohen et al. 2011; Havalad et al. 2014). V největší do té doby publikované skupině pacientů s funkčně společnou komorou (N = 13) Cecchin et al. (Cecchin et al. 2009) popsali střednědobé zlepšení funkce komory při maximální délce sledování 12 měsíců. Tato práce blíže nespécifikovala anatomické podtypy funkčně společných komor. Další práce popisuje trvalou resynchronizaci pravé komory u pacienta s HLHS s použitím stimulace z jedné komorové elektrody s fúzí vlastní komorovou aktivací, uváděná doba sledování je nicméně opět pouze jeden rok (Enomoto et al. 2012).

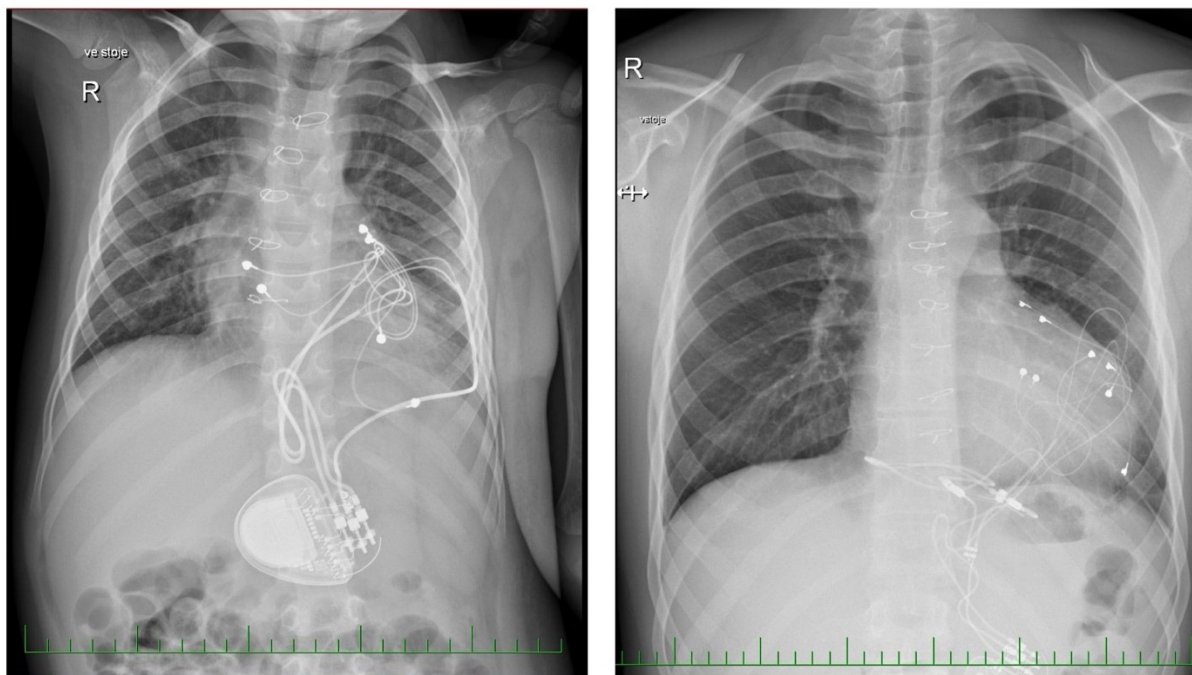
V našem případě jsme potvrdili dlouhodobou (4 roky) efektivitu CRT v podobné situaci, ale s užitím bifokální stimulace pomocí dvou komorových elektrod. CRT zde vedlo k dramatickému zlepšení funkce komory a umožnilo následnou kompletní TCPC. Vzhledem k tomu, že pacientům s TCPC nemohou být z anatomických důvodů implantovány endovazální elektrody, lze do budoucna v rámci růstu očekávat obtíže související s růstem pacientky a nedostatečnou délkou použitých epikardiálních elektrod.

Problematice dlouhodobé tolerance srdeční stimulace u pacientů s funkčně jedinou komorou se věnují Bulic et al. v poměrně nedávno publikované práci. (Bulic et al. 2017) Studie porovnávala vývoj echokardiografických parametrů mezi skupinou pacientů s funkčně jedinou komorou a potřebou komorové stimulace (> 50 % stimulovaných stahů) a skupinou nestimulovaných pacientů s odpovídajícími srdečními vadami, věkem a pohlavím. Pacienti s implantovaným kardiostimulátorem měli statisticky významně vyšší pravděpodobnost vývoje střední až těžké dysfunkce komory, vzniku významné regurgitace atrioventrikulární chlopně a vyžadovali častěji farmakologickou léčbu srdečního selhání. Chronická komorová stimulace představovala téměř pětinasobně vyšší riziko úmrtí nebo srdeční transplantace. Jako jedno z možných vysvětlení je zde diskutována i elektromechanická dyssynchronie. Předpokládá se, že pacienti s funkčně jedinou komorou mohou být proti pacientům s normální srdeční anatomií vulnerabilnější ke vzniku stimulací indukované dyssynchronopatie, přičemž možnými negativně působícími faktory mohou být vliv chronické hypoxie na myokard a neobvyklá tlaková či objemová zátěž srdce.

Naše studie dlouhodobých výsledků epikardiální stimulace přinesla další informace potřebné k pochopení příčin vzniku stimulací způsobené dyssynchronopatie. Stimulace z jednoho místa na subpulmonální nebo funkčně jediné komoře byla spojena s významným rizikem selhání systémové komory vyžadující terapii, nejčastěji CRT. Tento nežádoucí jev nebyl pozorován při stimulaci ze systémové komory u pacientů s biventrikulární cirkulací. Naše studie také potvrzuje dřívější pozorování poměrně špatné tolerance pravokomorové stimulace minimálně u podskupiny dětských pacientů se systémovou levou komorou a naopak zachování dobré funkce při levokomorové stimulaci. (Janoušek et al. 2004a; Thambo et al. 2004; Moak et al. 2006; Gebauer et al. 2009b)

Dlouhodobým efektem levokomorové apikální stimulace v kontextu elektromechanické synchronie u dětí s vrozenou srdeční vadou se také zabývala nová studie Kovandy et al. z našeho pracoviště. (Kovanda et al. 2020) Tato studie s použitím speckle-trackingu prokázala, že pacienti stimulovaní z hrotu levé komory sice nemají žádné významné mechanické zpoždění mezi kontrakcí septa a volné stěny komory, nicméně vykazují apiko-bazální mechanické zpoždění, které koreluje se sníženou efektivitou kontrakce levé komory. V parametrech ejekční frakce a globálního longitudinálního strainu levé komory se však nelišili od kontrolní skupiny zdravých pacientů. V tomto souboru se ale nevyskytovali pacienti s funkčně jedinou komorou.

Dosud nepublikovaná data z našeho pracoviště ukazují, že apiko-bazální dyssynchronie u stimulovaných pacientů s funkčně jedinou komorou může vést k vzniku komorové dysfunkce. U dvou pacientů s funkčně společnou komorou jsme identifikovali apiko-bazální zpoždění v délce 235 a 352 ms a významně sníženou ejekční frakci 34 a 28 %, myocardial performance index (MPI, hodnoty nad 0.5 jsou abnormální) byl zvýšený na 1.15 a 0.77. Po implantaci další elektrody a resynchronizaci komory došlo u prvního pacienta ke zkrácení apiko-bazálního zpoždění na 53 ms, zvýšení ejekční frakce na 50 % a poklesu MPI na 0.52. U druhého pacienta zůstalo apiko-bazální zpoždění a ejekční frakce bez signifikantního zlepšení, nicméně došlo k absolutnímu poklesu end-diastolického objemu komory a poklesu MPI na 0.51. Složitost takového resynchronizačního systému je poměrně vysoká, pozici elektrod je možné vidět na rentgenových snímcích pacientů na **Obrázku 22**.



Obrázek 22: RTG snímky pacientů s epikardiálním resynchronizačním kardiostimulátorem

Implantace epikardiálního stimulačního systému je u dětí indikována pochopitelně častěji v jiných případech, než je vrozená vada s funkčně společnou komorou. Jedná se obecně o situace s přítomností intrakardiálního zkratu, absencí příslušné srdeční dutiny a absencí nebo limitací žilního přístupu k srdci. Velikost pacienta je obvykle zvažována individuálně, řada pracovišť preferuje epikardiální stimulaci u malých dětí, zatímco některá využívají i časného transvenózního přístupu.(Fortescue et al. 2004, 2005; Silvetti et al. 2006) Z pohledu výdrže baterie a stimulačního prahu byla původní výhoda endokardiálních elektrod se zavedením steroidy-vylučujících epikardiálních elektrod prakticky eliminována.(Fortescue et al. 2005; Tomaske et al. 2008) Implantace epikardiálního stimulačního systému má tak potenciál ušetření žilního přístupu u malých dětí na pozdější dobu s ohledem na perspektivu potřeby funkční stimulace v horizontu desítek let. Navíc, nová data ukazují negativní efekt pravokomorové stimulace na synchronii a funkci levé komory(Janoušek et al. 2004a; Thambo et al. 2004; Moak et al. 2006; Gebauer et al. 2009b) a naopak benefit stimulace z hrotu nebo volné stěny levé komory, která však vyžaduje epikardiální přístup.(Gebauer et al. 2009a; Tomaske et al. 2009b, 2009a) Naproti tomu stojí vyšší riziko poškození/zlomení elektrody u epikardiálních systémů ve srovnání s endovazálními, což může představovat určité bezpečnostní riziko u pacientů závislých na stimulaci.(Fortescue et al. 2004) Výsledky

této studie přinášejí další informace důležité pro klinické rozhodování mezi epikardiálním a transvenózním přístupem u dětských pacientů.

Iniciální implantace epikardiálního systému umožnila odsunutí transvenózní stimulace do pozdějšího věku, a to i přes potřebu nutných chirurgických reintervencí. Pravděpodobnost funkčnosti epikardiálního systému dosáhla až 87 % po 9 letech od implantace, což je zejména zásluhou technického pokroku v konstrukci elektrod. Důležité je rovněž to, že tato pravděpodobnost nebyla ovlivněna věkem pacienta při implantaci systému. Proto i velmi malé děti mohou profitovat z epikardiálního systému, aniž by u nich byla nutná časná výměna za transvenózní stimulator. Mezi faktory pozitivně ovlivňujícími životnost baterie generátoru bylo užití funkce AutoCapture, jak bylo již publikováno dříve, (Bauersfeld et al. 1999) a také použití steroidy-vylučujících elektrod. Přestože bylo prokázáno, že stále přetrvává rozdíl v energii nutné k dosažení stimulačního prahu mezi moderními transvenózními a epikardiálními steroidy-uvolňujícími elektrodami, (Fortescue et al. 2005) za tento rozdíl byly převážně zodpovědné epikardiální elektrody unipolárního typu, které měly nižší stimulační impedanci způsobující vyšší odběr proudu. Bipolární epikardiální elektrody vykazovaly jen minimální rozdíl v nutné prahové energii, (Fortescue et al. 2005) který však nemohl být významný z hlediska životnosti generátoru, zejména v kombinaci s použitím automatických algoritmů měření stimulačního prahu. Přesto, některé faktory mohou ovlivnit životnost baterie, jako například nižší věk při implantaci vyžadující vyšší stimulační frekvence, nebo předcházející kardiochirurgický zákrok, způsobující vznik jizevnaté tkáně na povrchu srdce s potřebou vyšší stimulační energie. Neprokázali jsme však žádný rozdíl mezi jedno a dvoudutinovými pacemakery.

S příchodem steroidy-uvolňujících elektrod se téměř setřel rozdíl v životnosti mezi epikardiálními a transvenózními elektrodami. (Fortescue et al. 2004; Silveti et al. 2006) Naše studie prokázala až čtyřnásobně nižší riziko vzniku exit bloku při použití steroidy-uvolňujících elektrod, čímž jsme potvrdili i předcházející zjištění. (Sachweh et al. 2000; Cohen et al. 2001) Naše práce navíc jako první prokázala významný rozdíl v životnosti bipolárních elektrod Medtronic 4968 ve srovnání s unipolárními elektrodami 4965 stejného výrobce. Oba typy elektrod patří mezi nejčastěji užívané elektrody v dětském věku. Hlavní výhoda bipolární elektrody spočívá v robustnější konstrukci, kdy k případnému poškození dochází zejména na indifferenčním vodiči, což umožňuje přeprogramování stimulatoru do unipolárního módu a pokračování ve stimulaci i při částečně poškozené elektrodě bez

nutnosti její výměny. Bipolární elektroda Medtronic 4968 je pro pacienta rovněž bezpečnější při použití v unipolárním módu anebo při zapojení v generátoru schopném automatického přepnutí do unipolárního módu v případě detekce skokové změny impedance. V současné době obvykle při poškození elektrody ponecháváme non-dependentní pacienty s elektrodou v unipolární konfiguraci, u pacientů zcela dependentních na stimulaci zvažujeme možnosti chirurgické revize, případně změny na transvenózní systém, a to s ohledem na věk pacienta, jeho předpokládaný růst, délku elektrod a výběr stimulačního místa.

13. Závěr

Provedenými studiemi jsme potvrdili/vyvrátili hypotézy této práce.

Hypotézy:

1. Dlouhodobé přežití pacientů s fenestrovaným TCPC a pacientů bez fenestrace se liší.
 2. Zátěžová tolerance pacientů s TCPC je nižší než u zdravé populace a v dlouhodobém sledování nadále klesá.
 3. Rychlost poklesu zátěžové tolerance lze predikovat pohlavím, antropometrickými parametry, morfologií systémové komory, předoperačními rozměry plicních tepen.
 4. Měření zátěžové parametry u pacientů s TCPC je možné použít k vytvoření specifických norem pro tuto populaci pacientů.
 5. Dlouhodobá resynchronizační terapie s užitím epikardiálního stimulačního systému je efektivní i pro funkčně jedinou komoru.
1. Celková průměrná pravděpodobnost přežití bez dosažení kompozitního end-pointu definovaného jako úmrtí, indikace k transplantaci nebo TCPC take-down je u našeho souboru pacientů s TCPC 92.9 % po 20 letech od operace. Pacienti s přetrvávajícími rizikovými faktory zabraňujícími uzavření fenestrace v systému TCPC mají ve srovnání s ostatními pacienty významně vyšší riziko dosažení kompozitního end-pointu. Přežití pacientů s vytvořenou a následně uzavřenou fenestrací se neliší od přežití pacientů bez fenestrace i přes mírný nárůst systémového žilního tlaku po uzavěru fenestrace. Jejich maximální zátěžová kapacita je však statisticky významně nižší a mají tedy celkově horší funkční výsledek operace.
2. Pacienti s TCPC mají významně sníženou zátěžovou kapacitu s lineárním charakterem poklesu od dospívání do třetí dekády života.
3. Rychlost poklesu jejich zátěžové kapacity je vyšší u žen a není významně ovlivněna anatomickou morfologií funkčně společné komory ani předoperačními rozměry plicních tepen. Schopnost navyšovat tepový kyslík je zachována až do maximální zátěže, ačkoliv absolutní hodnota tepového kyslíku je ve srovnání se zdravou populací nižší. Vzestup v trendu BMI z-skóre negativně ovlivňuje maximální VO_2 , proto je důležité u této skupiny pacientů sledovat vývoj jejich tělesné hmotnosti, kde především u žen může udržení normální hmotnosti přispět k lepšímu uchování maximální zátěžové kapacity. Účast

v kardio-rehabilitačních programech by měla být integrální součástí péče o tento typ pacientů.

4. K posuzování longitudinálního vývoje pak považujeme za vhodné používat předložené percentilové nomogramy platné specificky pro populaci pacientů s TCPC, která se v tomto ohledu od zdravé populace značně odlišuje a užití běžných populačních norem může být zavádějící.

5. Trvalá resynchronizace pravé komory se jeví jako dlouhodobě efektivní metoda použitelná u pacientů se syndromem hypoplastického levého srdce a bloádou pravého Tawarova raménka. Použití epikardiálních elektrod je jedinou možností stimulace u pacientů se funkčně společnou komorou po TCPC vzhledem k absenci žilního přístupu do srdečních dutin. Ke snížení rizika vyplývajícího z možného poškození stimulačních elektrod přispívá použití moderních steroidy-uvolňujících epikardiálních bipolárních elektrod spolu s aktivací příslušných automatických algoritmů umožňujících přepnutí do unipolárního režimu v případě detekce skokové změny impedance elektrody. Na základě současných znalostí (Vanagt et al. 2004; Gebauer et al. 2009a) by komorové elektrody měly být umístovány na hrot systémové komory tak, aby byla zachována synchronie komory a její dobrá funkce. Pacienti s funkčně jedinou komorou však mohou mít zvýšené riziko vývoje dysfunkce komory i při tomto způsobu stimulace, a to na podkladě netolerované apiko-bazální dyssynchronie.

Souhrn

Cíle:

- Zhodnocení dlouhodobých výsledků u populace pacientů s TCPC v České republice a možných prediktorů jejich přežití a funkčního výsledku.
- Zhodnocení vývoje zátěžové kapacity u populace pacientů s TCPC v České republice a faktorů, které ji ovlivňují.
- Zhodnocení možnosti trvalé resynchronizace funkčně jediné komory jako jedné z metod k ovlivnění její funkce a dlouhodobých výsledků trvalé epikardiální kardiostimulace v dětském věku.

Metody:

- Retrospektivní observační studie hodnotící možné prediktory přežití a funkčního výsledku populace pacientů s TCPC v České republice.
- Retrospektivní observační studie hodnotící zátěžovou kapacitu populace pacientů s TCPC v České republice.
- Popis případu dlouhodobě příznivého efektu trvalé srdeční resynchronizační léčby u dítěte s funkčně jedinou komorou jakožto zcela inovativní terapeutické možnosti.
- Retrospektivní observační studie hodnotící dlouhodobé výsledky trvalé epikardiální kardiostimulace u dětí včetně skupiny pacientů s funkčně jedinou komorou v České republice s ohledem na výskyt dlouhodobých komplikací.

Výsledky:

- Celková průměrná pravděpodobnost přežití bez dosažení kompozitního end-pointu definovaného jako úmrtí, indikace k transplantaci nebo TCPC take-down je u našeho souboru pacientů s TCPC 92.9 % po 20 letech od operace.
- Pacienti s TCPC mají významně sníženou zátěžovou kapacitu s lineárním charakterem poklesu od dospívání do třetí dekády života.
- Srdeční resynchronizační léčba se jeví jako dlouhodobě efektivní metoda použitelná i u pacientů s funkčně jedinou komorou.
- Celková pravděpodobnost setrvalé epikardiální stimulace byla 92.8 a 76.1 % po 5 a 10 letech od implantace, při srovnání první a druhé chirurgické éry došlo ke zlepšení ze 71.5 na 86.8 % po 9 letech od implantace ($p = 0.040$).

Závěry:

- Celkové dlouhodobé přežití je v populaci pacientů s TCPC v České republice velmi dobré. Přežití je horší u podskupiny pacientů s přetrvávajícími rizikovými faktory zabráňujícími uzavření fenestrace v systému TCPC.
- Zátěžová kapacita pacientů s TCPC je významně snížena ve srovnání se zdravou populací, rychlost poklesu je však se zdravou populací srovnatelná. K posuzování funkčního statutu těchto pacientů je vhodné využívat vypracované percentilové grafy.
- Dlouhodobá resynchronizace je inovativní koncept v léčbě pacientů s dyssynchronní funkčně jedinou komorou. Epikardiální elektrody jsou jedinou možností u pacientů s TCPC a potřebou kardiostimulace, moderní bipolární steroidy-uvolňující epikardiální elektrody poskytují vynikající dlouhodobé výsledky.

Summary

Aims:

- Analysis of long-term results after surgical palliation for functionally single ventricle using total cavopulmonary connection (TCPC) in a national patient cohort and detection of possible predictors of survival and functional outcome.
- Analysis of longitudinal trend in exercise capacity in TCPC patients and its influencing factors.
- Evaluation of permanent cardiac resynchronization in functionally single ventricle using epicardial pacing as a novel treatment option for long-term management of ventricular dysfunction.

Methods:

- Retrospective observational study of the predictors of survival and functional outcome in the population of TCPC patients in the Czech Republic.
- Retrospective observational longitudinal study on exercise capacity in the population of TCPC patients in the Czech Republic.
- Description of initial experience with permanent cardiac resynchronization therapy in a child with functionally single ventricle.
- Retrospective observational study on long-term results of permanent epicardial pacing in children, including a subgroup of patients with functionally single ventricle.

Results:

- Overall mean survival probability until composite end-point of death, TCPC take-down or indication for a heart transplant was 92.9 % at 20 years after the operation.
- TCPC patients have significantly reduced exercise capacity with a linear decline from adolescence to the third decade of life.
- Permanent cardiac resynchronization appears to be an effective method of long-term management of single ventricular dysfunction in patients with electromechanical dyssynchrony.

- Overall probability of continued epicardial pacing was 92.8 and 76.1% at 5 and 10 years after the implantation and increased in the recent implantation era from 71.5 to 86.8% at nine years after implantation ($p = 0.040$).

Conclusions:

- Overall long-term survival in the population of TCPC patients in the Czech Republic is favorable. However, survival is worse in the subgroup of the patients with persisting risk factors preventing TCPC fenestration closure.
- The exercise capacity in TCPC patients is significantly lower compared to the healthy population; the steepness of the decline is however comparable. Therefore, we advise using the presented disease-specific reference datasets for oxygen consumption in TCPC patients as their lifetime VO_2 peak trends differ from healthy peers.
- Permanent cardiac resynchronization is an innovative concept in the therapy of patients with dyssynchronous functionally single ventricle. Epicardial pacing leads are the only possible option in the TCPC patients, who are indicated for pacemaker implantation. Modern bipolar steroid-eluting epicardial electrodes have excellent long-term results.

Literatura

- Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kobayashi J, et al. Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of Fontan operation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2007 Jul;32(1):156–62.
- ALR T, MR DS, DR A, ALC S, FR de S, LP A, et al. Aerobic exercise and inspiratory muscle training increase functional capacity in patients with univentricular physiology after Fontan operation: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2021 May 1;330:50–8.
- Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, Mahony L, Quartermain M, Williams R V., et al. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 14;57(24):2437–43.
- Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, D'agincourt N, Goldberg DJ, et al. Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 6;69(22):2735–44.
- Avitabile CM, Goldberg DJ, Leonard MB, Wei ZA, Tang E, Paridon SM, et al. Leg lean mass correlates with exercise systemic output in young Fontan patients. *Heart.* 2018 Apr 1;104(8):680–4.
- Bauersfeld U, Nowak B, Molinari L, Malm T, Kampmann C, Schönbeck MH, et al. Low-energy epicardial pacing in children: The benefit of autcapture. *Ann Thorac Surg.* 1999 Oct;68(4):1380–3.
- Bidart CM, Abbas AE, Parish JM, Chaliki HP, Moreno CA, Lester SJ. The Noninvasive Evaluation of Exercise-induced Changes in Pulmonary Artery Pressure and Pulmonary Vascular Resistance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Mar;20(3):270–5.
- Bouhout I, Ben-Ali W, Khalaf D, Raboisson MJ, Poirier N. Effect of Fenestration on Fontan Procedure Outcomes: A Meta-Analysis and Review. *Ann Thorac Surg.* 2020 May 1;109(5):1467–74.
- Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, De Meester P, Devroe S, Gillijns H, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Mar;7(2):265–73.
- Bulic A, Zimmerman FJ, Ceresnak SR, Shetty I, Motonaga KS, Freter A, et al. Ventricular pacing in single ventricles—A bad combination. *Hear Rhythm.* 2017;14(6):853–7.
- Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: Five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Jan;20(1):58–65.
- Chaloupecký V. *Dětská kardiologie.* Galén; 2006.
- Chaloupecký V, Svobodová I, Hadačová I, Tomek V, Hučín B, Tláskal T, et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid term follow up. *Heart.* 2005 Jan;91(1):73–9.
- Cloutier A, Ash JM, Smallhorn JF, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, et al. Abnormal

- distribution of pulmonary blood flow after the Glenn shunt or Fontan procedure: Risk of development of arteriovenous fistulae. *Circulation*. 1985;72(3):471–9.
- Cohen M, Saul JP, Batra AS, Friedman R, Janousek J. Acute cardiac resynchronization therapy for the failing left, right, or single ventricle after repaired congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2011 Jul 1;2(3):424–9.
- Cohen MI, Bush DM, Vetter VL, Tanel RE, Wieand TS, Gaynor JW, et al. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: Seventeen years of experience and 1200 outpatient visits. *Circulation*. 2001 May 29;103(21):2585–90.
- Cordina RL, O’Meagher S, Karmali A, Rae CL, Liess C, Kemp GJ, et al. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):780–8.
- Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: A novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation*. 2003 May 13;107(18):2287–9.
- Egbe AC, Driscoll DJ, Khan AR, Said SS, Akintoye E, Berganza FM, et al. Cardiopulmonary exercise test in adults with prior Fontan operation: The prognostic value of serial testing. *Int J Cardiol*. 2017 May 15;235:6–10.
- Enomoto Y, Aoki M, Nakamura Y, Hagino I, Fujiwara T, Nakajima H. Successful Fontan completion after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):e655-8.
- Fernandes SM, McElhinney DB, Khairy P, Graham DA, Landzberg MJ, Rhodes J. Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous fontan surgery. *Pediatr Cardiol*. 2010 Feb;31(2):175–80.
- Fisher DJ, Geva T, Feltes TF, Cecchin F, Nihill MR, Grifka R, et al. Lifelong management of patients with a single functional ventricle: A protocol. *Texas Hear Inst J*. 1995;22(4):284–95.
- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26(3):240–8.
- Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Alexander ME. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Hear Rhythm*. 2004 Jul;1(2):150–9.
- Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Alexander ME. Comparison of modern steroid-eluting epicardial and thin transvenous pacemaker leads in pediatric and congenital heart disease patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005 Oct;14(1):27–36.
- Friedberg MK, Silverman NH, Dubin AM, Rosenthal DN. Right Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Children with Hypoplastic Left Heart Syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Sep 1;20(9):1073–9.
- Fritz C, Müller J, Oberhoffer R, Ewert P, Hager A. Inspiratory muscle training did not improve exercise capacity and lung function in adult patients with Fontan circulation: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2020 Apr 15;305:50–5.
- Gebauer RA, Tomek V, Kubuš P, Rázek V, Matějka T, Salameh A, et al. Differential effects

- of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: Implications for lead placement. *Europace*. 2009a Dec;11(12):1654–9.
- Gebauer RA, Tomek V, Salameh A, Marek J, Chaloupecký V, Gebauer R, et al. Predictors of left ventricular remodelling and failure in right ventricular pacing in the young. *Eur Heart J*. 2009b May;30(9):1097–104.
- La Gerche A, Gewillig M. What Limits Cardiac Performance during Exercise in Normal Subjects and in Healthy Fontan Patients? *Int J Pediatr*. 2010;2010:1–8.
- Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: Update in physiology. *Heart*. 2016 Jul 15;102(14):1081–6.
- Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, et al. The Fontan circulation: Who controls cardiac output? Vol. 10, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010. p. 428–33.
- Giardini A, Hager A, Napoleone CP, Picchio FM. Natural History of Exercise Capacity After the Fontan Operation: A Longitudinal Study. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(3):818–21.
- Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1185–93.
- Goldberg DJ, Zak V, McCrindle BW, Ni H, Gongwer R, Rhodes J, et al. Exercise Capacity and Predictors of Performance After Fontan: Results from the Pediatric Heart Network Fontan 3 Study. *Pediatr Cardiol*. 2020 Sep;1–11.
- Gorla SR, Jhingoeri NK, Chakraborty A, Raja KR, Garg A, Sandhu S, et al. Incidence and factors influencing the spontaneous closure of Fontan fenestration. *Congenit Heart Dis*. 2018 Sep 1;13(5):776–81.
- Grosse-Wortmann L, Drolet C, Dragulescu A, Kotani Y, Chaturvedi R, Lee KJ, et al. Aortopulmonary collateral flow volume affects early postoperative outcome after Fontan completion: A multimodality study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec;144(6):1329–36.
- Havalad V, Cabreriza SE, Cheung EW, Aponte-Patel L, Wang A, Cheng B, et al. Optimized Multisite Ventricular Pacing in Postoperative Single-Ventricle Patients. *Pediatr Cardiol*. 2014 May 15;
- Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after fontan operation: The TEMPO (treatment with endothelin receptor antagonist in fontan patients, a randomized, placebo-controlled, double-blind study measuring peak oxygen consumption) stud. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2021–30.
- Hubrechts J, Dooms C, Maleux G, Gewillig M. Direct EBUS-guided transtracheal lymphosclerosis for plastic bronchitis after Fontan. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Sep 29;
- Hui W, Slorach C, Dragulescu A, Mertens L, Bijmens B, Friedberg MK. Mechanisms of right ventricular electromechanical dyssynchrony and mechanical inefficiency in children

- after repair of tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):610–8.
- Hutyra M, Skála T, Kamínek M, Horák D. Speckle tracking echokardiografie – nová ultrazvuková metoda hodnocení globální a regionální funkce myokardu. *Kardiol Rev Int Med*. 2008;10(1):8–13.
- Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, Rychik J, DeWitt A, Pinto E, et al. Protein-Losing Enteropathy in Patients With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 20;69(24):2929–37.
- Janoušek J, Tomek V, Chaloupecký V, Gebauer RA. Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: Improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004a Apr;15(4):470–4.
- Janoušek J, Tomek V, Chaloupecký V, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, et al. Cardiac resynchronization therapy: A novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004b Nov 2;44(9):1927–31.
- Jeong SI, Huh J, Lee HJ, Yang JH, Jun TG, Kang IS. Closure of conduit fenestration after extracardiac Fontan procedure using Amplatzer Vascular Plug: Comparison with detachable coil. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jan;31(1):44–9.
- Kansy A, Brzezinska-Rajszys G, Zubrzycka M, Mirkowicz-Malek M, Maruszewski P, Manowska M, et al. Pulmonary artery growth in univentricular physiology patients. *Kardiol Pol*. 2013 Jun 18;71(6):581–7.
- Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1386–96.
- Khuong JN, Wilson TG, Grigg LE, Bullock A, Celermajer D, Disney P, et al. Fontan-associated nephropathy: Predictors and outcomes. *Int J Cardiol*. 2020 May 1;306:73–7.
- Kotani Y, Chetan D, Saedi A, Zhu J, Grosse-Wortmann L, Coles JG, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec 1;148(6):2532–8.
- Kovanda J, Lozek M, Ono S, Kubuš P, Tomek V, Janoušek J. Left ventricular apical pacing in children: Feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace*. 2020;22(2):306–13.
- Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De Palma C, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973;66(4):613–21.
- Lambert LM, McCrindle BW, Pemberton VL, Hollenbeck-Pringle D, Atz AM, Ravishankar C, et al. Longitudinal study of anthropometry in Fontan survivors: Pediatric Heart Network Fontan study. *Am Heart J*. 2020 Jun 1;224:192–200.
- Laohachai K, Winlaw D, Selvadurai H, Gnanappa GK, d’Udekem Y, Celermajer D, et al. Inspiratory muscle training is associated with improved inspiratory muscle strength, resting cardiac output, and the ventilatory efficiency of exercise in patients with a fontan circulation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 1;6(8).

- Latus H, Kruppa P, Hofmann L, Reich B, Jux C, Apitz C, et al. Impact of aortopulmonary collateral flow and single ventricle morphology on longitudinal hemodynamics in Fontan patients: A serial CMR study. *Int J Cardiol.* 2020 Jul 15;311:28–34.
- Lee D, Levin A, Kiess M, Sexsmith G, Chakrabarti S, Barlow A, et al. Chronic kidney damage in the adult Fontan population. *Int J Cardiol.* 2018 Apr 15;257:62–6.
- De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *Experimental studies and early clinical experience.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):682–95.
- Lévy M, Danel C, Tamisier D, Vouhé P, Leca F. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(2):263–70.
- Lluri G, Levi DS, Aboulhosn J. Systemic to pulmonary venous collaterals in adults with single ventricle physiology after cavopulmonary palliation. *Int J Cardiol.* 2015 Jun 15;189(1):159–63.
- Máček M, Vávra J, Radvanský J. Spotřeba kyslíku při zátěži na bicyklovém ergometru. In: *Fyziologie a patofyziologie tělesné zátěže.* Prague: Avicenum; 1988. p. 280.
- Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(2):228–32.
- Marcelletti CF, Hanley FL, Mavroudis C, McElhinney DB, Abella RF, Marianeschi SM, et al. Revision of previous Fontan connections to total extracardiac cavopulmonary anastomosis: A multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Feb 1;119(2):340–6.
- Mays WA, Border WL, Knecht SK, Gerdes YM, Pfriem H, Claytor RP, et al. Exercise capacity improves after transcatheter closure of the fontan fenestration in children. *Congenit Heart Dis.* 2008 Jul;3(4):254–61.
- McCrinkle BW, Zak V, Sleeper LA, Paridon SM, Colan SD, Geva T, et al. Laboratory Measures of Exercise Capacity and Ventricular Characteristics and Function Are Weakly Associated With Functional Health Status After Fontan Procedure. *Circulation.* 2010 Jan 5;121(1):34–42.
- McElhinney DB, Reddy VM, Hanley FL, Moore P. Systemic venous collateral channels causing desaturation after bidirectional cavopulmonary anastomosis: Evaluation and management. Vol. 30, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 1997. p. 817–24.
- Meadows J, Lang P, Marx G, Rhodes J. Fontan Fenestration Closure Has No Acute Effect on Exercise Capacity but Improves Ventilatory Response to Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 8;52(2):108–13.
- Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the fontan operation: An international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(5):1063–73.
- Minter MM, Deshpande S, Ayers R, Stark M. Cardiopulmonary Exercise Performance In

- Children After Fontan. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2 MeetingAbstract):308–308.
- Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, Freedenberg V, Berger JT, Dirusso G, et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: Resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Oct;17(10):1068–71.
- Moon J, Shen L, Likosky DS, Sood V, Hobbs RD, Sassalos P, et al. Relationship of Ventricular Morphology and Atrioventricular Valve Function to Long-Term Outcomes Following Fontan Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 28;76(4):419–31.
- Müller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J*. 2009 Dec;30(23):2915–20.
- Nakano T, Kado H, Tatewaki H, Hinokiyama K, Oda S, Ushinohama H, et al. Results of extracardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2015 Dec 1;48(6):825–32.
- Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88(4):610–9.
- Nir A, Driscoll DJ, Mottram CD, Offord KP, Puga FJ, Schaff H V., et al. Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation: A serial study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(1):216–20.
- Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *Am J Surg*. 1993;166(5):548–51.
- Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, Sakaguchi H, Miyazaki A, et al. Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the fontan operation: A 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis*. 2015 Mar 1;10(2):105–16.
- Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams R V., Blaufox A, Li JS, et al. A Cross-Sectional Study of Exercise Performance During the First 2 Decades of Life After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 8;52(2):99–107.
- Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, et al. 40-Year Follow-Up after the Fontan Operation Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 13;66(15):1700–10.
- Qu J, Shi H, Chen X, Li K, Liang H, Cui Y. Evaluation of Physical Fitness in Children With Congenital Heart Diseases Versus Healthy Population. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Dec 1;32(4):906–15.
- Rathgeber SL, Guttman OR, Lee AF, Voss C, Hemphill NM, Schreiber RA, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Spectrum of Disease in Children and Adolescents. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 7;9(1).
- Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schöndube FA, Daebritz SH, Dörge H, Mühler EG, et al. Twenty years experience with pediatric pacing: Epicardial and transvenous stimulation.

- Eur J Cardio-thoracic Surg. 2000 Apr 1;17(4):455–61.
- Šamánek M, Voříšková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: A prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol.* 1999 Nov;20(6):411–7.
- Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, Yu S, Shaver A, Caruthers RL, et al. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis: characterizing current-era risk factors, course, and progression HHS Public Access. *J Pediatr.* 2015;166(4):970–7.
- Shachar GB, Fuhrman BP, Wang Y, Lucas R V., Lock JE. Rest and exercise hemodynamics after the Fontan procedure. *Circulation.* 1982 Jun;65(6):1043–8.
- Shafer KM, Garcia JA, Babb TG, Fixler DE, Ayers CR, Levine BD. The importance of the muscle and ventilatory blood pumps during exercise in patients without a subpulmonary ventricle (fontan operation). *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 13;60(20):2115–21.
- Silveti MS, Drago F, Grutter G, De Santis A, Di Ciommo V, Ravà L. Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. *Europace.* 2006 Jul;8(7):530–6.
- Sung HK, Kang IS, Huh J, Heung JL, Yang JH, Jun TG. Transcatheter closure of fenestration with detachable coils after the fontan operation. *J Korean Med Sci.* 2006;21(5):859–64.
- Sutherland N, Jones B, d’Udekem Y. Should We Recommend Exercise after the Fontan Procedure? *Hear Lung Circ.* 2015;24(8):753–68.
- Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation.* 2004 Dec 21;110(25):3766–72.
- Tomaske M, Breithardt OA, Balmer C, Bauersfeld U. Successful cardiac resynchronization with single-site left ventricular pacing in children. *Int J Cardiol.* 2009a Aug 14;136(2):136–43.
- Tomaske M, Breithardt OA, Bauersfeld U. Preserved cardiac synchrony and function with single-site left ventricular epicardial pacing during mid-term follow-up in paediatric patients. *Europace.* 2009b Sep;11(9):1168–76.
- Tomaske M, Gerritse B, Kretzers L, Pretre R, Dodge-Khatami A, Rahn M, et al. A 12-Year Experience of Bipolar Steroid-Eluting Epicardial Pacing Leads in Children. *Ann Thorac Surg.* 2008 May;85(5):1704–11.
- Vanagt WY, Verbeek XA, Delhaas T, Mertens L, Daenen WJ, Prinzen FW. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: Correlation with animal experience. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(6 PART II):837–43.
- Wan D, Grewal J, Barlow A, Kiess M, Human D, Krahn AD, et al. Atrial arrhythmias and thromboembolic complications in adults post Fontan surgery. *Open Hear.* 2020 Oct 15;7(2).
- Wittekind S, Mays W, Gerdes Y, Knecht S, Hambrook J, Border W, et al. A Novel Mechanism for Improved Exercise Performance in Pediatric Fontan Patients After Cardiac Rehabilitation. *Pediatr Cardiol.* 2018 Jun;39(5):1023–30.

Publikace autora

Odborné publikace související s tématem disertace:

- Materna O, Illinger V, Jičínská D, Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tax P, Reich O, Chaloupecký V, Janoušek J. Influence of fenestration on long-term Fontan survival. *Cardiol Young*. 2021. Doi: 10.1017/S1047951121003516 **IF 1.093 (2020)**
- Illinger V, Materna O, Slabý K, Jičínská D, Kovanda J, Koubský K, Pokorný J, Procházka M, Antonová P, Hoskovec A, Radvanský J, Chaloupecký V, Janoušek J. Exercise capacity after total cavopulmonary anastomosis: a longitudinal paediatric and adult study. **(článek v recenzním řízení, ESC Heart Failure, IF 4.411)**
- Materna O, Kubuš P, Janoušek J. Right ventricular resynchronization in a child with hypoplastic left heart syndrome. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2303-5. **IF 5.287 (2014)**
- Kubuš P, Materna O, Gebauer RA, Matějka T, Gebauer R, Tláškal T, Janoušek J. Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome. *Europace*. 2012 Apr;14(4):509-14. **IF 3.401 (2012)**
- Materna O, Janoušek J. Vývoj funkce kardiovaskulárního systému u pacientů s funkčně jedinou komorou. **(článek v recenzním řízení, ČS Fyziologie)**

Odborné publikace bez souvislosti s tématem disertace:

- Materna O, Kovanda J, Jičínský M, Tax P, Reich O. První zkušenost s novým zaváděcím kabelem Amplatz™ Trevisio™ při uzávěru defektu síňového septa u dítěte v České republice. *Interv Akut Kardiol*. 2021. 20(2):121-122.
- Fabián O., Havova M., Gebauer R., Poruban R., Materna O., Špatenka J., Burkert J., Chaloupecký V., Rohn V., Mikuš F., Obešlová E., Janoušek J. Microscopical assessment of explanted allograft heart valves: A limited contribution of histopathology to the pathogenic mechanism of the graft failure in long-term explants. *Cor et Vasa*. 2021, vol. 63, s. 339-344.
- Materna O, Koubský K, Pádr R, Janoušek J. Major left ventricular thrombi in an adolescent with COVID-19-associated inflammatory syndrome. *Eur Heart J*. 2021

Mar 18;ehab165. doi: 10.1093/eurheartj/ehab165. Epub ahead of print. PMID: 33734352. **IF 29.983 (2020)**

- Fabian O, Gebauer R, Tomek V, Hornofova L, Havova M, Materna O, Janousek J. Spectrum of post mortem autopsy findings in native and surgically corrected hearts with congenital malformations: A 10-year single center experience. *Cardiovasc Pathol.* 2020 Nov 12;107309. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107309. Epub ahead of print. PMID: 33189923. **IF 2.185 (2020)**
- Materna O, Tax P, Janoušek J, Reich O. Stenting tepenné dučeje a výtokového traktu pravé komory jako alternativa spojkových operací u cyanotických vrozených srdečních vad. *Cor et Vasa.* 2020, 62(6), pp. 574–577.
- Poruban R, Materna O, Gebauer R. Isolation of the right subclavian artery. Mini-invasive repair. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020 Feb;73(2):169. **IF 4.753 (2020)**
- Materna O, Suchanek V, Reich O. Unexpected ischemia during transcatheter patent arterial duct closure. *Cardiol Young.* 2019 Nov;29(11):1410-1411. **IF 1.000 (2019)**
- Materna O, Tax P, Antonová P, Rubáčková-Popelová J, Janoušek J, Reich O. Percutaneous pulmonary valve implantation | Zkušenosti s perkutánní implantací chlopně plicnice, *Interv Akut Kardiol.* 2018, 17(4), pp. 202-205
- Materna O, Kubuš P, Janoušek J. Right atrial diverticulum associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome in a child. *Cor et vasa.* 2014, 56(6), pp. e519–e522.
- Kubuš P, Materna O, Tax P, Tomek V, Janoušek J. Successful permanent resynchronization for failing right ventricle after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2014 Nov 25;130(22):e186-90. **IF 14.430 (2014)**
- Kubus P, Vít P, Gebauer RA, Materna O, Janousek J. Electrophysiologic Profile and Results of Invasive Risk Stratification in Asymptomatic Children and Adolescents with the Wolff-Parkinson-White Electrocardiographic Pattern. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Apr;7(2):218-23. **IF 5.662 (2014)**

Odborné publikace v nerecenzovaných časopisech:

- Fiala K., Szikorová I., Materna O., Štofira J., Matějka M., Gebauer R., Chaloupecký V. Společný arteriální trunkus s interrupcí aortálního oblouku u nezralého hypotrofického novorozence. *Neonatologické listy.* 2019, 25(2).

- Reich O, Tax P, Materna O. Intervenční katetrizace u vrožených srdečních vad. *Vox paediatricae*, 2019, 19(5).
- Karádyová, V., Vyhnánek, M., Materna, O., Balaščíková, M., Matěcha, J., Zoban, P., Černý, M. Atrézie jícnu a vrožená srdeční vada v kombinaci s nezralostí. *Neonatologické listy*, 2017, 23(1).
- Mormanová, Z., Tomek, V., Materna, O., Černý, M. Levostranné srdeční selhání u donošeného novorozence způsobené prenatálním uzávěrem foramen ovale. *Neonatologické listy*, 2013, 19(2).
- Materna O. Deficit laktázy. *Vox Paediatricae*. 2006, 6(3).

Seznam přednášek souvisejících s tématem disertace:

- AEPC Annual Meeting, 27.5.2021, Gothenburg, přednáška: Materna O, Illinger V et al. Decline of exercise capacity in patients after total cavopulmonary connection in longitudinal follow-up.
- 20. symposium PS Chlopenní a vrožené srdeční vady v dospělosti ČKS, 22.-23.2.2018, Nové Adalbertinum, Hradec Králové, přednáška: Materna O. Katetrizační intervence u Fontanovské cirkulace
- 41. Šamánkovy Poděbrady a 41. Motolský seminář, 11.-13.1.2018, Poděbrady, přednáška: Materna O. Vliv fyzické aktivity na Fontanovu cirkulaci
- Vědecká konference 2. LF UK, 2017, Praha, poster: Materna O., Slabý K., Chaloupecký V., Janoušek J. Vývoj funkce kardiovaskulárního systému u pacientů s funkčně jednou komorou.
- Mezioborová problematika neonatologie 21.století. 26.4.2017, FNM, Praha, přednáška: Materna O. Strukturální vrožené srdeční vady.

Kapitoly v monografiích:

- Karádyová, V., Vyhnánek, M., Materna, O., Balaščíková, M., Černý, M. Atrézie jícnu a vrožená srdeční vada v kombinaci s nezralostí. *Kazuistiky z neonatologie*. Maxdorf. 2020. ISBN: 978-80-7345-649-8
- Materna O. Kritické vrožené srdeční vady. Neurgentní vrožené srdeční vady. In: Klásková E, et al. *Dětská kardiologie do kapsy*. Maxdorf. 2021. ISBN: 978-80-7345-

694-8

- Materna O, Marek J. Specifika následné péče z pohledu kardiologie. In: Marková D, et al. Předčasně narozené dítě. Následná péče, kdy začíná a kdy končí. Grada. 2021. ISBN: 978-80-271-1745-1
- Materna O. Chřipka. In: Šebek T, et al. Chřipka a pandemie. Mladá Fronta. 2006. ISBN: 80-204-1358-8

Přílohy

Separáty prací publikovaných v impaktovaných časopisech souvisejících s tématem disertace:

- Materna O, Illinger V, Jičínská D, Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tax P, Reich O, Chaloupecký V, Janoušek J. Influence of fenestration on long-term Fontan survival. *Cardiol Young*. 2021. Doi: 10.1017/S1047951121003516 **IF 1.093 (2020)**
- Materna O, Kubuš P, Janoušek J. Right ventricular resynchronization in a child with hypoplastic left heart syndrome. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2303-5. **IF 5.287 (2014)**
- Kubuš P, Materna O, Gebauer RA, Matějka T, Gebauer R, Tláskal T, Janoušek J. Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome. *Europace*. 2012 Apr;14(4):509-14. **IF 3.401 (2012)**

Original Article

Cite this article: Materna O, Illinger V, Jičínská D, Koubský K, Kovanda J, Ložek M, Tax P, Reich O, Chaloupecký V, and Janoušek J (2021). Influence of fenestration on long-term Fontan survival. *Cardiology in the Young*, page 1 of 6. doi: [10.1017/S1047951121003516](https://doi.org/10.1017/S1047951121003516)

Received: 15 May 2021

Revised: 14 July 2021

Accepted: 3 August 2021


Keywords:

Fontan procedure; total cavopulmonary connection; fenestration; survival

Author for correspondence:

O. Materna, MD, Children's Heart Centre, Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06, Prague 5, Czech Republic. Tell: +420224432991; Fax: +420224432920
E-mail: ondrej.materna@fnmotol.cz

Influence of fenestration on long-term Fontan survival

Ondřej Materna¹ , Vojtěch Illinger², Denisa Jičínská¹, Karel Koubský¹, Jan Kovanda¹, Miroslav Ložek¹, Petr Tax¹, Oleg Reich¹, Václav Chaloupecký¹ and Jan Janoušek¹

¹Children's Heart Centre, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic and ²Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Abstract

Introduction: Fenestration in the total cavopulmonary connection system may improve the outcome of patients with significant risk factors for Fontan haemodynamics. Our study aims to analyse the difference in long-term survival between non-fenestrated and fenestrated patients. **Methods:** All consecutive patients (n = 351) who underwent total cavopulmonary connection between 1992 and 2016 were identified. Six early deaths were excluded resulting in a group of 345 patients. Median (interquartile range) length of follow-up was 14.4 (7.1–19.7) years. Freedom from the composite endpoint of death, total cavopulmonary connection take-down or indication for a heart transplant was analysed. **Results:** Fenestration was absent in 237 patients (68.7%, Group 1), was created and closed later in 79 patients (22.9%, Group 2), and remained open in 29 patients (8.4%, Group 3). Mean survival probability until composite endpoint was 97.1 and 92.9% at 10 and 20 years, respectively. Patients with patent fenestration had worse survival ($p < 0.001$) as compared to both the non-fenestrated and fenestration closure groups. Despite a similar outcome, exercise capacity was lower in Group 2 than 1 ($p = 0.013$). In 58 patients with interventional fenestration closure, Nakata index was lower at the time of closure than pre-operatively, and both the pressure in the circuit and oxygen saturation in the aorta increased significantly ($p < 0.001$). **Conclusions:** Patients with persisting risk factors preventing fenestration closure are at higher risk of reaching the composite endpoint. Patients after fenestration closure have the worse functional outcome; their survival is, however, not different from the non-fenestrated group.

Fontan circulation is associated with the suboptimal long-term outcome due to multiple factors, such as ventricle dysfunction, atrioventricular valve regurgitation, pulmonary artery size, and pulmonary vascular resistance, all resulting in chronic venous congestion.¹ The creation of fenestration in the total cavopulmonary connection system is one of the possible surgical strategies used in patients with significant risk factors for Fontan haemodynamics. Various attitudes to fenestration creation have been adopted among different centres, some creating the fenestration in all Fontan procedures, whereas others use it in high-risk patients only. Many studies have documented the benefit of fenestration in the early post-operative course; however, the long-term outcome is believed to be comparable between patients with or without fenestration.² Our study aims to evaluate the difference in long-term survival (more than 20 years) between non-fenestrated and fenestrated patients after total cavopulmonary connection and to analyse potential predictors of adverse outcome.

Materials and methods

The study group was recruited from all consecutive patients in the Czech Republic who underwent total cavopulmonary connection procedure between 1992 and 2016 at a median (interquartile range) age of 4.7 (3.5–6.4) years. Three hundred and fifty-one consecutive patients (143 females) were identified in the nation-wide single-centre institutional database. The composite study endpoint was defined as death, total cavopulmonary connection take-down, or indication for a heart transplant. Deceased patients were identified by matching the cohort with the National Death Registry by using a unique personal identification number. Two types of total cavopulmonary connection were present in our study group, intra-atrial tunnel (n = 175) and extra-cardiac conduit (n = 176). There were six early deaths (≤ 30 days from the operation). These patients were excluded from long-term survival analysis resulting in a final study group of 345 patients. Median (IQR) duration of follow-up after total cavopulmonary connection was 14.4 (7.1–19.7) years. Three groups of patients were defined based on the presence of fenestration in the total cavopulmonary connection system: Group 1 – patients without

© The Author(s), 2021. Published by Cambridge University Press.

CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

Table 1. Group characteristics. TCPC – total cavopulmonary connection, IQR – interquartile range, WU – Wood units, VO_{2peak} – peak oxygen uptake, SaO_2 – arterial oxygen haemoglobin saturation. *, +, # $p < 0.05$, \$ $p = 0.013$

	Group 1 Non-fenestrated	Group 2 Fenestration closed	Group 3 Fenestration open	p
n = 345	237	79	29	
Age at TCPC (years) median (IQR)	4.70 (3.55–6.14)	4.29 (3.09–6.95)	5.70 (4.08–9.2)	0.166
Surgical era 1, 2, 3, 4: n(%)	42, 64, 64, 67 (51.9, 72.7, 72.7, 76.1)	33, 18, 18, 10 (40.7, 20.5, 20.5, 11.4)	6, 6, 6, 11 (7.4, 6.8, 6.8, 12.5)	< 0.05 for era 1 versus 2, 3, 4
McGoan ratio median (IQR)	2.10 (1.83–2.39) *, +	1.87 (1.63–2.33) *, #	1.58 (1.32–1.85) +, #	< 0.001
Nakata index ($mm^2 \cdot m^{-2}$) median (IQR)	280.5 (228.3–366) *, +	243.5 (190.5–348) *	228 (171.3–266.3) +	< 0.001
Pulmonary vascular resistance (WU $\cdot m^2$) median (IQR)	1.66 (1.23–2.06) *	1.88 (1.38–2.36)	2.27 (1.77–2.54) *	< 0.001
VO_{2peak} (Z-score) median (IQR)	-2.81 (-3.59, -1.87) \$ (n = 156)	-3.12 (-4.27, -2.17) \$ (n = 59)	-3.40 (-4.10, -2.64) (n = 14)	0.036
Maximal heart rate ($l \cdot min^{-1}$)	175 (158–185)	170 (155–182)	167 (148–180)	0.105
Resting SaO_2 (%)	93 (91–96) *	93 (90–95) +	86 (85–92) *, +	< 0.001
SaO_2 at maximum (%)	90 (87–94) *	90 (87–93) +	84 (79–87) *, +	< 0.001
Ventricle morphology				0.062
LV	120 (50.6 %)	42 (53.2 %)	8 (27.6 %)	
RV	111 (46.8 %)	34 (43.0 %)	19 (65.5 %)	
Undetermined	6 (2.5 %)	3 (3.8 %)	2 (6.9 %)	
TCPC type				0.029
Intra-atrial	106 (44.7 %)	49 (62.0 %)	14 (48.3 %)	
Extra-cardiac	131 (55.3 %)	30 (38.0 %)	15 (51.7 %)	
Length of follow-up (years) median (IQR)	13.68 (6.72–18.93) *	17.65 (12.95–21.16) *, +	10.21 (2.89–19.42) +	< 0.001

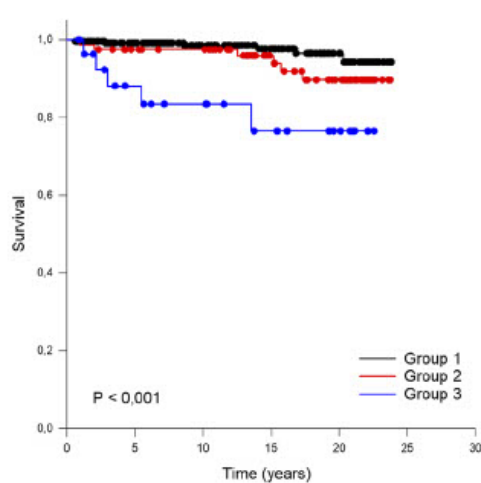


Figure 1. Survival probability until composite endpoint. Group 1 – non-fenestrated. Group 2 – fenestration closed. Group 3 – fenestration open.

fenestration, Group 2 – patients with fenestration created and closed later spontaneously or interventionaly, and Group 3 – patients with fenestration open, which could not be closed for various haemodynamic reasons.

Statistics. SigmaPlot for Windows Version 14.5 (Systat Software Inc., San Jose, California, United States of America) was used for all statistical analyses. Differences in continuous variables between the groups were analysed using ANOVA on ranks. Paired t-test was used for intra-patient comparisons. Proportions were tested by the Chi-square test. Survival probability was analysed by the LogRank test and Cox regression proportional hazard model. Four surgical eras were defined according to quartiles based on total cavopulmonary connection date: 1992–1996, 1996–2001, 2001–2009, and 2009–2016.

Results

The type of cavopulmonary connection (intra-atrial or extra-cardiac) was dependent mainly on the surgical era (per cent of extra-cardiac conduits was 1.1, 25.0, 76.1, and 97.7% among the total of operated patients during the four surgical eras). Fenestration in the total cavopulmonary connection circuit was absent in 237/345 patients (68.7%, Group 1). Fenestration was created in 108/345 patients (31.3%), who were considered higher-risk candidates

Table 2. Long-term survival according to the presence and fate of fenestration

n = 345	No endpoint	Composite endpoint			Total (n/%)
		Death	Take-down	Transplantation	
Group 1 Non-fenestrated n = 237	231	2	2	2	6/2.5
Group 2 Fenestration closed n = 79	73	6	0	0	6/8.2
Group 3 Fenestration open n = 29	24	4	1	0	5/20.8

Table 3. Differences in characteristics between patients reaching composite endpoint and the rest of patients. TCPC – total cavopulmonary connection, IQR – interquartile range, WU – Wood units, VO₂peak – peak oxygen uptake, SaO₂ – arterial oxygen haemoglobin saturation

n = 345	No endpoint	Composite endpoint	p
	328	17	
Age at TCPC (years) median (IQR)	4.71 (3.52–6.24)	4.27 (2.50–5.75)	0.552
McGoan ratio median (IQR)	2.0 (1.75–2.36)	2.15 (1.69–2.27)	0.947
Nakata index (mm ² . m ⁻²) median (IQR)	262 (214–344)	283 (225–357)	0.794
Pulmonary vascular resistance (WU . m ²) median (IQR)	1.74 (1.31–2.24)	1.56 (1.18–2.23)	0.651
VO ₂ peak (Z-score) median (IQR)	-2.91 (-3.87, -1.95) (n = 223)	-4.24 (-4.96, -3.75) (n = 6)	0.006
Maximal heart rate (l . min ⁻¹)	173 (156–183)	163 (144–185)	0.252
Resting SaO ₂ (%)	93 (90–96)	91 (79–93)	0.060
SaO ₂ at maximum (%)	90 (87–94)	82 (77–90)	0.017
Ventricle morphology			0.939
	LV	8	
	RV	9	
	Undetermined	0	
TCPC type			0.114
	Intra-atrial	12	
	Extra-cardiac	5	
Length of follow-up (years) median (IQR)	14.56 (7.38–20.10)	8.61 (2.10–15.44)	0.007

according to institutional criteria pre-operatively (Fisher score 4–5)³ or decided by the surgeon intra-operatively mainly because of high systemic venous pressure (>15 mmHg). The operation technique of the fenestration creation was a 4-mm puncture in the intra-atrial tunnel and a 4-mm puncture with side-to-side anastomosis in the extra-cardiac conduit. In 79 fenestrated patients (22.9%, Group 2), fenestration was closed later interventionaly (n = 66, catheterisation or surgical closure) or closed spontaneously (n = 13). Fenestration could not be closed for various haemodynamic reasons in 29 patients (8.4%, Group 3). These three groups showed significant differences in baseline demographic, anatomic, haemodynamic, and surgical data (Table 1). Specifically, pulmonary artery size decreased, and pulmonary vascular resistance increased from Group 1 to Group 3. If testing combined Groups 1 and 2 against Group 3, single ventricle was more frequently of right

ventricular type in the latter (p = 0.035). There were more patients with fenestration created and closed in the first surgical era.

A total of 12 patients died, 3 underwent take-down, and 2 were transplanted during long-term follow-up with the highest rate of adverse outcome (20.8%) in Group 3 (Table 2). When compared to the rest of the patients, the patients reaching endpoint did not differ in analysed pre-operative parameters (age at total cavopulmonary connection, McGoan ratio, Nakata index, pulmonary vascular resistance, ventricular morphology, or type of total cavopulmonary connection) (Table 3). Overall mean survival probability until the composite endpoint was 97.1 and 92.9% at 10 and 20 years after total cavopulmonary connection, respectively. There was a significant difference between the three groups with the worse survival probability in patients with patent fenestration as compared to both the non-fenestrated and fenestration closure

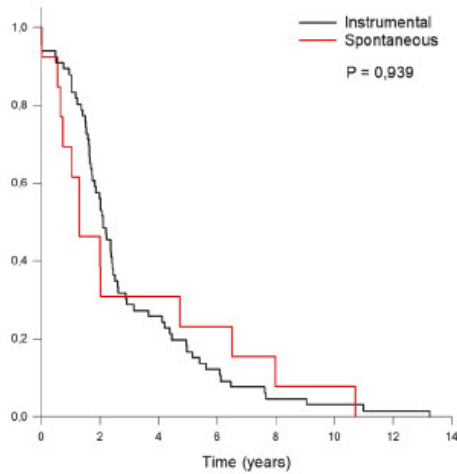


Figure 2. Freedom from fenestration closure.

groups (Fig 1, $p < 0.001$). On the contrary, the survival of patients after fenestration closure did not differ from the non-fenestrated group. Long-term survival was not influenced by the age at total cavopulmonary connection, McGoon ratio, Nakata index, pulmonary vascular resistance, gender, systemic ventricle morphology, and type of total cavopulmonary connection. We also analysed the probability of freedom from composite endpoint based on surgical era in all three groups and found no difference.

The presence of fenestration which could not be closed (Group 3) for various haemodynamic reasons (high total cavopulmonary pressure or pulmonary vascular resistance – 31%, small pulmonary arteries size – 31%, impaired ventricular function or significant atrioventricular valve regurgitation – 21%, pulmonary vein stenosis – 7%, other – 10%) carried a hazard ratio of 5.72 (95% confidence interval 2.01–16.27, $p = 0.005$) for reaching the composite endpoint as compared to pooled Groups 1 and 2. According to our institutional policy, the anticoagulation with warfarin (International Normalized Ratio 2–3) was indicated in patients with open fenestration or 6 months after interventional fenestration closure, other patients were on lifelong anti-aggregation therapy with acetylsalicylic acid.

Data from the last cardiopulmonary exercise test at median (interquartile range) 12.8 (7.65–18.23) years after total cavopulmonary connection (not available in all patients) showed a significant difference in peak oxygen uptake Z-score (patient data were compared with national reference values of exercise indices for healthy peers)⁴ between the three groups (Table 1). Peak oxygen uptake was also significantly lower in patients reaching the composite endpoint compared to the rest of the patients (Table 3), but the CPET data were available only in 6/17 patients. The maximal heart rate during the CPET did not differ among Groups 1–3. Resting arterial oxygen haemoglobin saturation and saturation at maximum exercise was significantly lower in Group 3 as compared to Groups 1 and 2 ($p < 0.001$ for both).

Time to fenestration closure did not differ between patients with instrumental and spontaneous closure (Fig 2). Catheter

closure (58 patients, 26 females) was performed at median (interquartile range) age of 6.7 (5.47–10.31) years using the coils (Flipper PDA Closure Detachable Coil in 34, Jackson coil in 3), occluders (Rashkind occluder in 12, Amplatzer Septal Occluder in 8), and Covered CP Stent in 1 patient. Due to occlusion, the pressure in the total cavopulmonary connection system and arterial oxygen haemoglobin saturation increased significantly from mean 9.8 (SD 2.2) to 11.8 (2.1) mmHg and from 89.5 (5.6) to 94.9 (4.4)%, respectively (both $p < 0.001$, Fig 3). Significant persisting residual shunt required a re-intervention in 6/58 (10%) patients (five patients after the previous occlusion with the Flipper PDA Closure Detachable Coil and one patient with the Rashkind occluder). When comparing the total cavopulmonary pressure and indexed systemic blood flow between 58/79 (73%) catheterised patients from the Group 2 and 17/29 (59%) catheterised patients from the Group 3, significantly higher pressure was measured in Group 3 compared to Group 2 ($p < 0.001$), but no significant difference was found in indexed systemic blood flow ($p = 0.083$, Fig 3).

McGoon ratio and Nakata index (where available) at fenestration closure were compared with pre-total cavopulmonary connection values. No change in the McGoon ratio (mean (SD) 2.01 (0.50) versus 1.94 (0.35), $p = 0.222$) but a significant decrease in Nakata index was found: mean (SD) 279.1 (132.8) versus 223.1 (83.28) $\text{mm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$, ($p < 0.001$).

Discussion

Different attitudes to fenestration creation in total cavopulmonary connection may be found in the literature. Kotani et al⁵ described a group of 326 patients with almost routine fenestration (94% of patients). Over a mid-term follow-up (median 5.05 years), fenestration closed spontaneously in 25% or was closed by catheter intervention in 62% of patients. Despite no significant difference in pre-operative pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance between the closed and persisting fenestration patients, the latter had a higher probability of death and Fontan failure. An utterly opposite approach has been documented by Nakano et al⁶ reporting 500 extra-cardiac conduit total cavopulmonary connection patients with the fenestration created only in 6 (1.2%) patients and with 15 years survival rate of 92.8%. The percentage of subjects receiving a fenestration varied widely among centres (13–91%) in a multi-centric study of 536 patients by Atz et al.⁷ Persisting fenestration was found in 19% of the fenestrated patients at median 8 years after Fontan procedure, and information was not available in another 17% of patients. The rate of spontaneous closure was 40%, catheter closure 59%, and surgical closure 1%. As this study was performed on surviving patients only, no data on long-term survival are given. Gorla et al⁸ reported the rate of spontaneous fenestration closure of 22% in a group of 67 fenestrated Fontan patients. Patients with higher pre-operative pulmonary vascular resistance and a history of post-operative systemic venous thromboembolism had a higher likelihood of persisting fenestration.

Our centre consistently adheres to the strategy of fenestration creation only in higher-risk patients resulting in 31.3% of patients being initially fenestrated. Fisher score³ was used as a helping clue, not a strict guideline, in the decision process of our team. All factors included in the score were unfortunately not available for retrospective analysis. We present at least the basic parameters which show differences between the three patient groups with decreasing pulmonary artery size and increasing pulmonary

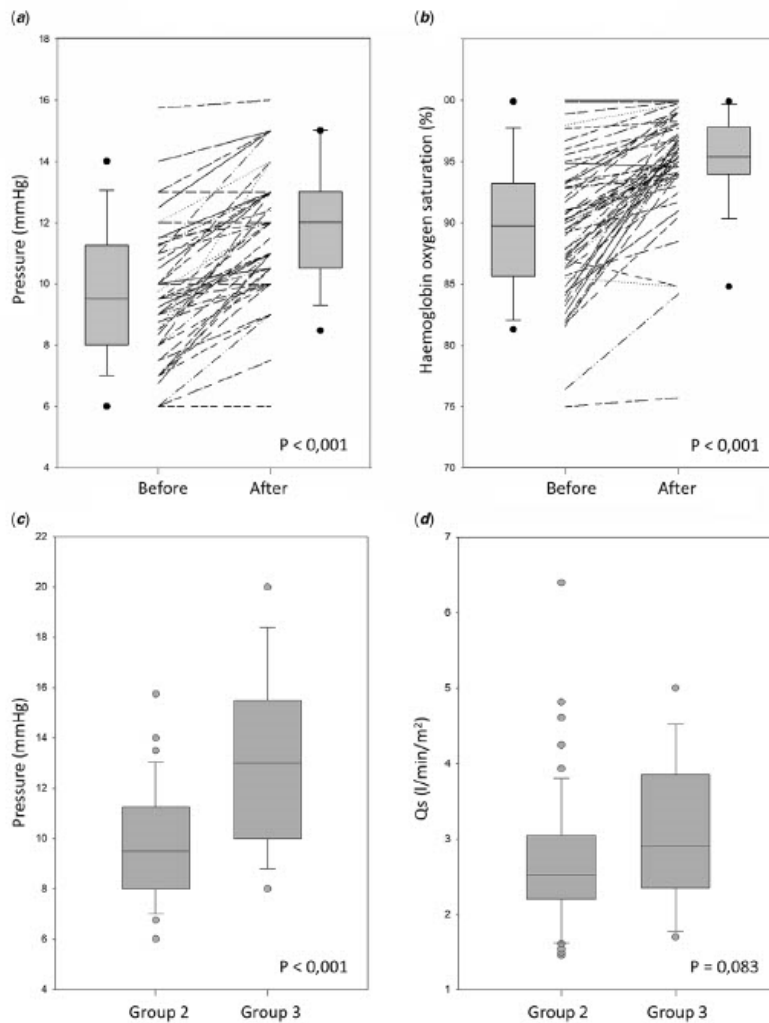


Figure 3. Haemodynamic data before and after instrumental fenestration closure. (a) Total cavopulmonary connection system pressure. (b) Arterial haemoglobin oxygen saturation. (c) Pressure in the total cavopulmonary connection system in Group 2 and Group 3. (d) Indexed systemic blood flow (Qs) in Group 2 and Group 3.

vascular resistance from Group 1 to Group 3. Group 3 also includes a significantly larger proportion of the patients with the systemic right ventricle. Interestingly, despite these differences, freedom from the composite endpoint of death, heart transplant, or total cavopulmonary connection take-down was not different between the non-fenestrated patients (Group 1) and those in whom fenestration was closed (Group 2). In the fenestration closure group, the Nakata index was even lower at the time of occlusion than before the total cavopulmonary connection, precluding the conclusion that this risk factor would resolve by pulmonary artery growth. This finding is consistent with the study of Kansy et al,⁹ who showed a reduction of McGoon ratio and Nakata index in

Fontan patients in serial angiographies. Also, Adachi et al¹⁰ proved reduction of Nakata index with no impact on the mid-term outcome. Although long-term survival in our study was not different between Groups 1 and 2, we found significantly worse exercise capacity (represented by peak oxygen uptake) in Group 2 than in Group 1, pointing towards a suboptimal functional outcome despite a similar survival probability. This difference could not be explained by the potential residual right-to-left shunt, as there was no difference in resting or maximal arterial oxygen saturation between the two groups. However, the pre-operative size of the pulmonary arteries was smaller in Group 2 and thus may play a role in the exercise capacity difference.

Patients with non-closed fenestration had the worst long-term survival. We could, however, find no other predictor of poor outcome, including pulmonary artery size, pulmonary vascular resistance, and systemic ventricular morphology. Other non-analysed factors as single-ventricular function, atrioventricular valve regurgitation, aortopulmonary collateral flow, etc., may play a role, with non-closed fenestration being a surrogate for generally unfavourable haemodynamics.

Interventional catheterisation was the most frequent mode of closure in our study group. Various types of devices have been used throughout history, developing from the Rashkind occluders over a period of coil closures up to the contemporary use of the Amplatzer septal occluders. There was a relatively high proportion of coil occlusions in our group (37/58 patients). Despite being technically easy, this method resulted in a significant number of residual shunts in 5/37 (13.5%) patients. The use of detachable coils for the fenestration occlusion was described only in smaller series of patients. Kim et al¹¹ described a group of 13 patients with only 5 complete occlusions during a median follow-up of 23 months. Also, Jeong et al¹² claimed only three complete occlusions in a group of seven patients fenestrations closed using detachable coils.

Study limitation

The retrospective design of the study does not allow us to test for all potential predictors of the outcome, and we could analyse only the available data. Some factors (like ventricular function or atrioventricular valve regurgitation) included in the Fisher score were not available for retrospective analysis, as an important part of the historical echocardiographic data is available only in the form of semi-quantitative descriptions without the possibility for a reliable statistical analysis. The decision about the necessity of fenestration changed with time and with the development of surgical techniques like the possibility of plasty of atrioventricular valves, favouring nowadays a perioperative decision on fenestrating the cavopulmonary connection depending on the surgical result. Our data are not sufficient to describe and analyse all the detailed differences in multiple parameters known as weak points of Fontan circulation, especially the long-term function of the liver¹³ and kidneys.^{14, 15} However, we believe that the presented survival data are up to a certain level unique as they represent an unbiased whole country total cavopulmonary connection population cross-matched with the National Death Registry.

Conclusions

Overall mean survival probability until composite endpoint of death, total cavopulmonary connection take-down, or indication for a heart transplant was 92.9% at 20 years after total cavopulmonary connection. Patients with persisting risk factors preventing fenestration closure were at significantly higher risk of reaching composite end-point than the rest of the group. Survival of patients after fenestration closure was not different from the non-fenestrated group despite a mild increase in systemic venous pressure. Their maximal exercise capacity was, however, significantly lower, pointing towards a worse functional outcome.

Acknowledgements. None.

Financial support. This work was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organisation, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic 00064203.

Conflict of interest. None.

Ethical standards. The research does not involve human or animal experimentation.

References

- Rychlik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. Evaluation and management of the child and adult with Fontan circulation: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019; 140: E234–E284. DOI 10.1161/CIR.0000000000000696.
- Toncu A, Radulescu CR, Dorobantu D, Stoica S. Does routine fenestration improve early and late postoperative outcomes in patients undergoing fontan palliation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30: 773–779. DOI 10.1093/icvts/iva002.
- Fisher DJ, Geva T, Feltes TF, et al. Lifelong management of patients with a single functional ventricle: a protocol. *Texas Hear Inst J* 1995; 22: 284–295.
- Máček M, Vávra J, Radvanský J. Spotřeba kyslíku při zátěži na bicyklovém ergometru. In: *Fyziologie a patofyziologie tělesné zátěže*. Avicenum, Prague, 1988, p. 280.
- Kotani Y, Chetan D, Saedi A, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2532–2538. DOI 10.1016/j.jtcvs.2014.06.062.
- Nakano T, Kado H, Tatewaki H, et al. Results of extracardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2015; 48: 825–832. DOI 10.1093/ejcts/ezv072.
- Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, et al. Late status of fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2437–2443. DOI 10.1016/j.jacc.2011.01.031.
- Gođa SR, Jhingoeri NK, Chakraborty A, et al. Incidence and factors influencing the spontaneous closure of fontan fenestration. *Congenit Heart Dis* 2018; 13: 776–781. DOI 10.1111/chd.12652.
- Kansy A, Brzezinska-Rajszyz G, Zubrzycka M, et al. Pulmonary artery growth in univentricular physiology patients. *Kardiol Pol* 2013; 71: 581–587. DOI 10.5603/KP.2013.0121.
- Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K, et al. Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of fontan operation. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2007; 32: 156–162. DOI 10.1016/j.ejcts.2007.03.024.
- Sung HK, Kang IS, Huh J, Heung JL, Yang JH, Jun TG. Transcatheter closure of fenestration with detachable coils after the fontan operation. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 859–864. DOI 10.3346/jkms.2006.21.5.859.
- Jeong SI, Huh J, Lee HJ, Yang JH, Jun TG, Kang IS. Closure of conduit fenestration after extracardiac fontan procedure using amplatzer vascular plug comparison with detachable coil. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 44–49. DOI 10.1007/s00246-009-9543-x.
- Chaloupecký V, Svobodová I, Hadačova I, et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid term follow up. *Heart* 2005; 91: 73–79. DOI 10.1136/hrt.2003.026419.
- Khuong JN, Wilson TG, Grigg LE, et al. Fontan-associated nephropathy: predictors and outcomes. *Int J Cardiol* 2020; 306: 73–77. DOI 10.1016/j.ijcard.2020.01.014.
- Lee D, Levin A, Kiess M, et al. Chronic kidney damage in the adult fontan population. *Int J Cardiol* 2018; 257: 62–66. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.11.118.

Right ventricular resynchronization in a child with hypoplastic left heart syndrome



Ondřej Materna, MD, Peter Kubuš, MD, Jan Janoušek, MD, PhD

From the Children's Heart Centre, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic.

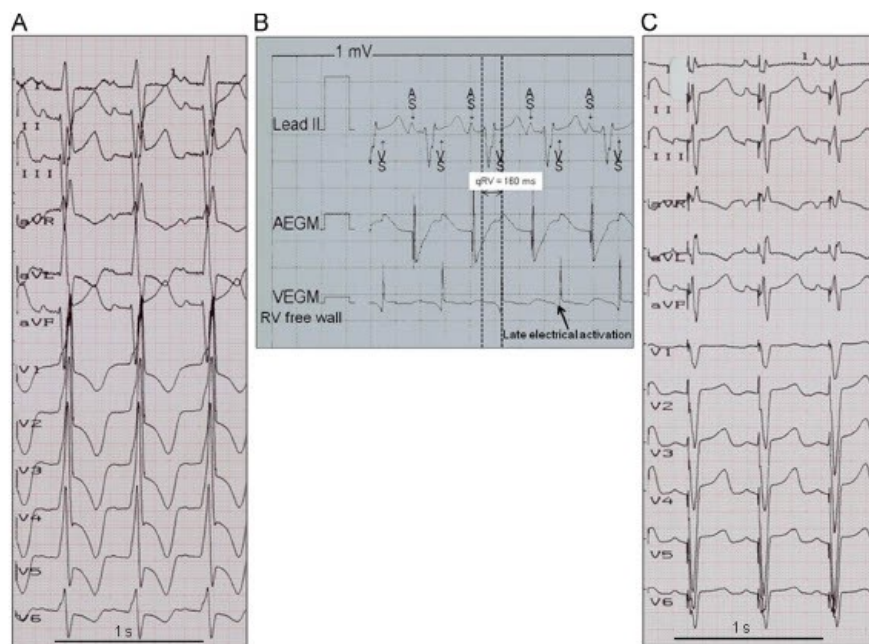


Figure 1 A: Native 12-lead electrocardiogram with complete right bundle branch block. B: A q-RV interval of 160 ms at the site of RV free wall lead implantation. C: Atrial synchronized bifocal RV pacing leading to QRS narrowing and amelioration of the right bundle branch block pattern. AEGM = atrial electrogram; RV = right ventricular; VEGM = ventricular electrogram.

KEYWORDS Child; Hypoplastic left heart syndrome; Single ventricle; Resynchronization; Right bundle branch block

ABBREVIATIONS CRT = cardiac resynchronization therapy; HLHS = hypoplastic left heart syndrome; NT-proBNP = N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide; RV = right ventricular (Heart Rhythm 2014;11:2303–2305)

This work was supported by the research grant from the Ministry of Health, Czech Republic—Conceptual Development of Research Organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic (grant no. 00064203). **Address reprint requests and correspondence:** Dr Ondřej Materna, Dětské kardiocentrum, FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Prague, Czech Republic. E-mail address: ondrej.materna@fnmotol.cz.

Introduction

Although right ventricular (RV) dyssynchrony was previously identified as a possible cause of RV failure in patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS),¹ cardiac resynchronization therapy (CRT) has rarely been reported as a treatment option. In this case, CRT by bifocal RV pacing induced sustained long-term improvement in RV function, enabling completion of Fontan palliation.

Case report

A girl with HLHS underwent successful permanent epicardial systemic RV resynchronization at the age of 3 years.

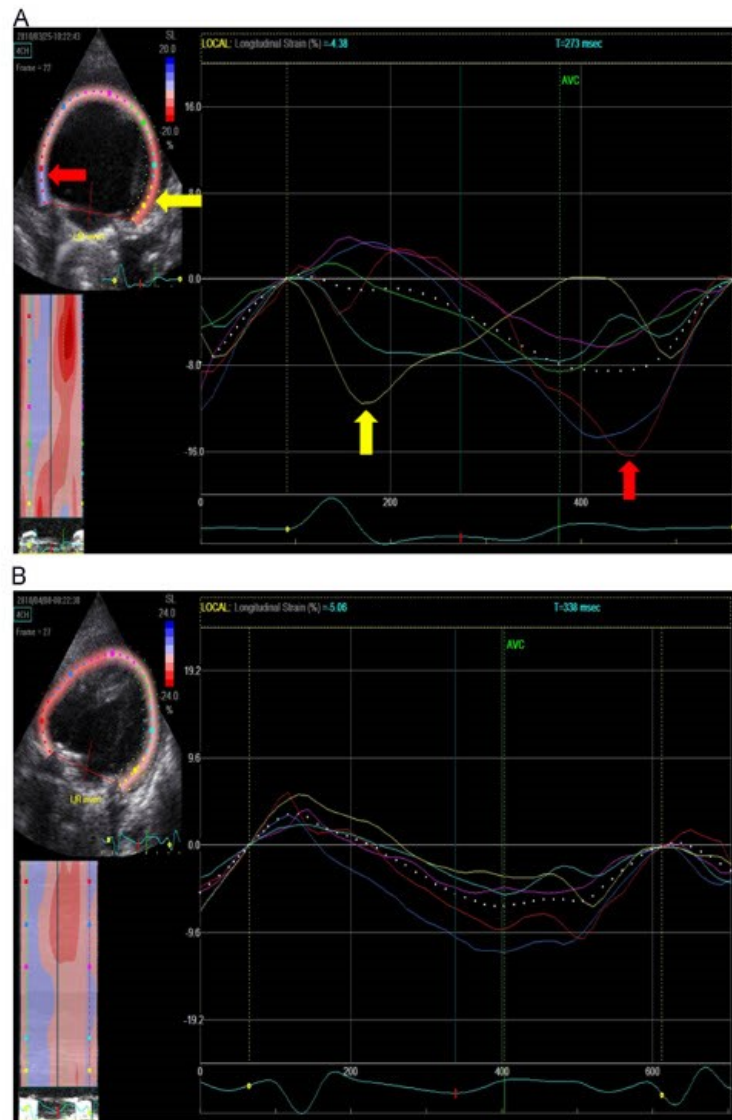


Figure 2 Echocardiography (speckle tracking analysis). **A:** Before pacing, early septal (yellow arrow) and late right ventricular free wall mechanical activation (red arrow) with a septal to lateral delay of 260 ms is seen. **B:** Major improvement in intra-right ventricular synchrony after resynchronization.

Previously she had undergone the Norwood procedure with Sano shunt followed by bidirectional cavopulmonary anastomosis. Subsequently, mechanical tricuspid valve replacement due to severe tricuspid regurgitation was carried out, resulting in complete right bundle branch block (original QRS duration 80 ms) and significant systemic ventricular dysfunction (RV fractional area of change 15%). Despite combined heart failure therapy (furosemide 2 mg, digoxin

0.01 mg, captopril 1 mg, and carvedilol 0.4 mg per kg body weight per day), the patient showed signs of overt heart failure, with serum levels of the N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) increased to 3487–5501 ng/L (reference values 23–289 ng/L according to the laboratory manual of the Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital;

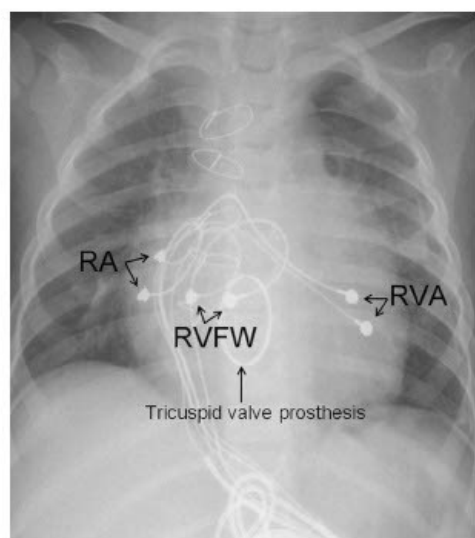


Figure 3 Lead positions in the chest radiograph. RA = right atrium; RVA = right ventricular apex; RVFW = right ventricular free wall.

age group 2–6 years). In the absence of other significant residual hemodynamic findings, cardiac resynchronization was considered to improve RV function. The PR interval and QRS complex durations before CRT were 160 and 120 ms, respectively (Figure 1A). Echocardiographic speckle tracking analysis showed pronounced mechanical RV dyssynchrony with early septal and late RV free wall contraction (Figure 2A). A biventricular pulse generator (Consulta CRT-P, Medtronic, Inc, Minneapolis, MN) was implanted, and epicardial leads (CapSure Epi 4968, Medtronic) were placed on the right atrium, RV apex, and RV free wall (Figure 3). The RV free wall was intraoperatively mapped to find the latest electrical activation site for lead placement with a q-RV interval of 160 ms and exceeding the surface QRS duration by 40 ms (Figure 1B). The use of atrial synchronized bifocal RV pacing enabled us to optimize mechanical atrioventricular delay as well as to achieve intra-RV synchrony, resulting in a PR interval and QRS complex duration of 110 and 90 ms, respectively (Figure 1C). Echocardiography showed significant and lasting improvement in RV synchrony (Figure 2B), with an immediate improvement in RV fractional area of change to 22%. The RV filling time increased from 135 ms before pacemaker implantation to 160 ms 1 week after pacemaker implantation at an identical heart rate of 120 beats/min. A major decrease in the myocardial performance index (Tei index, measured as the sum of the isovolumic contraction period and the isovolumic relaxation period divided by the RV ejection time) from 0.99 to 0.60 and further to 0.37

over the same time span before total cavopulmonary connection completion confirmed a significant improvement in the RV contraction and relaxation properties. In the year after the pacemaker implantation, clinical condition markedly improved while the NT-proBNP level decreased to 753 ng/L. Total cavopulmonary connection was completed at the age of 4 years, with subsequent fenestration closure 2 years later. The NT-proBNP level was 387 ng/L at that time. Systolic RV function improved further, with a fractional area of change stabilizing at 31% during long-term follow-up.

Discussion

This report describes the first case of long-term successful RV resynchronization in a child with HLHS. Previous studies on temporary postoperative resynchronization in patients after single ventricular palliation showed acute improvement in hemodynamic parameters.^{2,3} In the largest series of patients with single ventricle (N = 13) undergoing permanent CRT, Cecchin et al⁴ reported mid-term improvement in ventricular function over a maximum follow-up of 12 months. No data were given on the specific anatomical subtypes of this cohort. A case report of permanent RV resynchronization in a patient with HLHS using a single RV lead for pacing by fusion with intrinsic activation was published recently.⁵ Follow-up was, however, limited to 1 year. Our case confirms long-term (4 years) efficacy of CRT in a similar situation using bifocal RV pacing. CRT appeared to dramatically improve RV function to the extent that the fenestrated Fontan operation could be successfully completed later. Given the fact that the patient will not be a candidate for transvenous pacing, epicardial lead exchange will likely be considered because of growth-related lead problems to maintain adequate synchronized pacing in the future.

Conclusion

Permanent RV resynchronization appears to be an effective method of long-term improvement in RV function in patients with HLHS and right bundle branch block.

References

1. Friedberg MK, Silverman NH, Dubin AM, Rosenthal DN. Right ventricular mechanical dyssynchrony in children with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1073–1079.
2. Havalad V, Cabrera SE, Cheung EW, Aponso-Patel I, Wang A, Cheng B, Wang DY, Silver E, Bacha EA, Spontitz HM. Optimized multisite ventricular pacing in postoperative single-ventricle patients. *Pediatr Cardiol* 2014 Oct;35(7):1213–1219.
3. Cohen M, Saul JP, Batra AS, Friedman R, Janousek J. Acute cardiac resynchronization therapy for the failing left, right, or single ventricle after repaired congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2011;2:424–429.
4. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Pynn-Thompson F, Alexander ME, Friedman JK, Gauvreau K, Walsh EP, Berul CL. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:58–65.
5. Enomoto Y, Aoki M, Nakamura Y, Hagino I, Fujiwara T, Nakajima H. Successful Fontan completion after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2012;125:e655–e658.



Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome

Petr Kubuř^{1*}, Ondřej Materna¹, Roman A. Gebauer², Tomáš Matějka¹, Roman Gebauer¹, Tomáš Tláskal¹, and Jan Janoušek¹

¹Kardiocentrum and Cardiovascular Research Centre, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06 Prague, Czech Republic; and ²Department of Paediatric Cardiology, University of Leipzig, Heart Centre, Strümpellstrasse 39, 04289 Leipzig, Germany

Received 14 March 2011; accepted after revision 19 September 2011

Aims

To evaluate the results of permanent epicardial pacing in children.

Methods and results

All consecutive patients from one country ($n = 119$, period 1977–2009) undergoing permanent epicardial pacemaker implantation at <18 years of age (median 1.8 years, inter-quartile range 0.3–6.4 years) were studied retrospectively. Median patient follow up was 6.4 years (inter-quartile range 2.9–11.1 years); 207 generators, 89 atrial and 153 ventricular pacing leads were implanted. The probability of absence of any pacing system dysfunction was 70.1 and 47.2% at 5 and 10 years after implantation, respectively. Overall probability of continued epicardial pacing was 92.8 and 76.1% at 5 and 10 years, respectively, and increased in the recent implantation era (post-2000, $P = 0.04$). The use of steroid-eluting leads decreased the risk of exit block with a hazard ratio (HR) of 0.20 [95% confidence interval (CI) 0.09–0.44, $P < 0.001$]. The use of bipolar Medtronic 4968 leads reduced the risk of surgical reintervention because of fracture, insulation break, outgrowth or exit block in comparison to the unipolar 4965 lead design (HR 0.12, 95% CI 0.04–0.40, $P < 0.001$). The AutoCapture™ feature (HR 0.08, 95% CI 0.02–0.36, $P < 0.001$) and steroid-eluting leads (HR 0.30, 95% CI 0.11–0.84, $P = 0.021$) decreased the risk of battery depletion.

Conclusion

The probability of continued epicardial pacing in children was 76% at 10 years after implantation, increased for implantation in recent years, and allowed transvenous pacing to be deferred to a significantly greater age. The use of bipolar steroid-eluting leads and of a beat-to-beat capture tracking feature significantly increased pacing system longevity and decreased the need for surgical reinterventions.

Keywords

Pacing • Epicardial • Children • Atrioventricular block • Congenital heart disease

Downloaded from europace.oxfordjournals.org by guest on October 16, 2011

Introduction

The approach to permanent cardiac pacing in children is determined by specific issues related to age and physical growth, presence of structural congenital heart disease, limited venous access to the heart, risk of venous thrombosis, choice of optimal pacing site to prevent pacing-induced dyssynchronous cardiomyopathy, and the perspective of pacing for decades. The aim of this population-based study was to evaluate long-term results of permanent epicardial pacing in children and to determine factors modifying pacing system survival.

Methods

Patients

The study population was identified retrospectively from the clinical database of a single nationwide tertiary care centre providing paediatric pacemaker therapy for the whole territory of the Czech Republic (10.5 million inhabitants). One hundred and nineteen consecutive patients (56 boys and 63 girls) with epicardial pacemaker implantation at <18 years of age between 1997 and 2009 were included. These patients represented a subgroup of a total of 245 paediatric pacemaker recipients over the same time period (Figure 1A and B). The median age

*Corresponding author. Dětské kardiocentrum, Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06, Prague, Czech Republic. Tel: +00420 22443 2901; fax: +00420 22443 2914. Email: peter.kubur@fmotol.cuni.cz

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2011. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

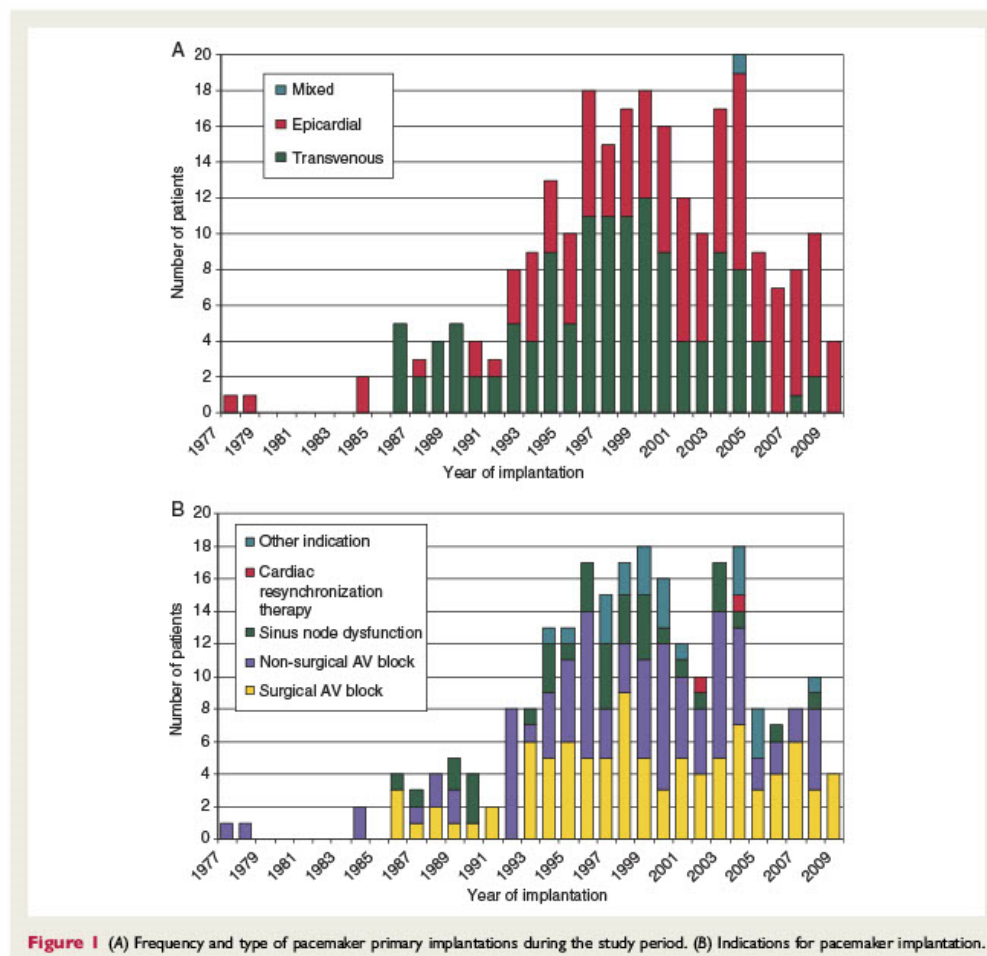


Figure 1 (A) Frequency and type of pacemaker primary implantations during the study period. (B) Indications for pacemaker implantation.

at implantation was 1.8 years [inter-quartile range (IQR) 0.3–6.4 years] and median weight 10.0 kg (IQR 4.5–19.8 kg). Except for five patients with previous transvenous pacing, all had undergone their first pacing system implantation. Patients with mixed systems (transvenous and epicardial leads) were excluded. Structural congenital heart disease was present in 91 (76.5%) patients. The systemic ventricle was morphologically left in 81 of 119, right in 19 of 119 and single in 19 of 119 patients. The indication for pacing was second or third degree atrioventricular (AV) block in 103 (86.6%; surgical in 60 of 103 patients), sinus node dysfunction in 12 (10.1%), bradycardia–tachycardia syndrome in 2 (1.7%), breath-holding spells with asystole in 1 (0.8%), and first degree AV block with a right bundle branch block in 1 patient (0.8%). Patients were followed up for a median of 6.4 years (IQR 2.9–11.1 years) after the implantation. There were 48 patients with a primary epicardial pacing system implantation in the

early era (defined as pre-2000) and 71 patients in the recent era (2000–2009). None of patients has been lost to follow up.

Pacing system

The initial pacing system was single-chamber atrial (AAIR) in 5 patients (4.2%), ventricular (VVIR) in 39 (32.8%), dual-chamber in 64 (53.8%, DDD/R = 57, VDD = 2 and DDI = 5) and biventricular in 11 patients (9.2%, all in dual-chamber pacing mode). Altogether, 207 pulse generators were used during primary implantation and replacement procedures. A total of 89 atrial and 153 ventricular leads placed on either the subpulmonary ($n = 92$) or the systemic ventricle ($n = 61$) were implanted during the study period. Of these leads, 166 (68.6%) were bipolar and 202 (83.5%) were steroid-eluting (Table 1). Except for two patients with a subpectoral pocket, all generators were

Table 1 Epicardial pacing leads used in the study

Lead type	Manufacturer	Steroid-elution	Polarity	Number of leads implanted
4968	Medtronic	Yes	Bipolar	161
4965	Medtronic	Yes	Unipolar	35
ML 150/160	Biotronik	No	Unipolar	16
ELC	Biotronik	No	Unipolar	10
4951	Medtronic	No	Unipolar	9
Encor	Cordis	No	Unipolar	3
10366	Medtronic	Yes	Bipolar	3
MyoDex 1084T	St Jude Medical	Yes	Bipolar	1
MX 50/02-BP	Biotronik	No	Bipolar	2
5071	Medtronic	No	Unipolar	1
V 105	Biotronik	No	Unipolar	1

placed in the subrectal abdominal position using a subxiphoid or median sternotomy approach to lead implantation.

Follow up

We performed a retrospective analysis of pacemaker records, including demographic data, surgical implantation/revision data and clinical follow-up files. For the purpose of pacing system survival analysis, pacemaker dysfunction was defined by the presence of any of the following end-points: the generator replacement and/or the lead replacement/revision/abandonment due to an exit block; a major increase in pacing threshold; a fracture or an insulation break; patient outgrowth; premature battery depletion (less than the projected minimal longevity of the generator at nominal settings minus 2 years); or an infection. Lead survival analysis was performed for all leads ($n = 242$) and separately for the most commonly used Medtronic 4968/4965 suture-on steroid-eluting bipolar/unipolar leads ($n = 196$). Generators ($n = 99$) with $>90\%$ of ventricular pacing, without a change in the ventricular lead type and with the AutoCapture™ feature either available and on ($n = 18$) or not available/off ($n = 81$) during the whole generator follow-up period were subjected to a subanalysis of factors influencing the battery longevity.

Statistical analysis

Continuous data are displayed as medians and IQR or means \pm SD as appropriate according to the mode of distribution. The actuarial survival probability was computed using the Kaplan–Meier method and the log-rank statistics for the detection of differences between two groups. Risk factors for a pacing system dysfunction were evaluated using the Cox regression proportional hazards model with entry criteria for univariate $P < 0.2$. Confidence intervals (CI) at 95% are presented for hazard ratios (HR). For the purpose of epicardial pacing system survival analysis, each patient was entered once, and modelling was performed for the time to change to a transvenous system using age at the implantation, history of other cardiac surgery, patient sex, and the implantation era as independent variables. Lead-related risk factors were identified using the lead as the unit of analysis. Independent variables included age and height at the implantation, patient sex, history of other cardiac surgery, and the lead type (atrial vs. ventricular, unipolar vs. bipolar, steroid-eluting or not). The battery longevity was evaluated using the following independent variables in a multivariable risk model: age at the implantation; history of other cardiac surgery; patient sex; steroid-eluting; dual-chamber pacing; AutoCapture™ feature; battery

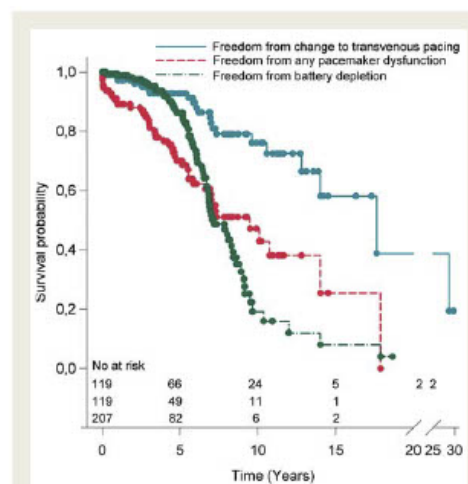


Figure 2 Epicardial pacemaker survival probability. Number of patients at risk at a particular follow-up time is displayed for the three survival curves.

capacity; and resting battery current. Values of $P < 0.05$ were regarded as significant. All statistical analysis was performed with SigmaPlot for Windows version 11.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA).

Results

Pacing system survival

An overall probability of freedom from pacing system dysfunction (absence of all of the defined end-points) after the primary implantation was 70.1 and 47.2% at 5 and 10 years of follow up, respectively (Figure 2). Fifty-five surgical revisions were necessary over the whole study period in a total of 52 of the 119 patients (44.0%) for

the following reasons: exit block/major increase in pacing threshold ($n = 17$); lead fracture/insulation break ($n = 7$); patient outgrowth ($n = 8$); pacing system infection ($n = 6$); and premature battery depletion ($n = 17$). Another 12 complications were treated conservatively including six cases of systemic steroid administration due to a major increase in pacing threshold, pericardial effusion in four patients, and pocket haematoma in another two patients. The probability of freedom from battery depletion was 95.3, 73.4, and 32.7% at 3, 6, and 9 years, respectively (Figure 2). An overall probability of continued epicardial pacing (absence of change to a partial or total transvenous system) was 92.8 and 76.1% at 5 and 10 years after the implantation, respectively (Figure 2), and increased in the recent implantation era (2000 and later) from 71.5 to 86.8% at 9 years ($P = 0.040$). In a multivariable analysis, two factors increased and decreased the necessity of a change to a transvenous system, respectively: male sex (HR = 2.99, 95% CI 1.20–7.44, $P = 0.018$) and recent implantation era (HR = 0.26, 95% CI 0.07–0.95, $P = 0.042$). Age at the implantation had no influence.

Risk factors for lead failure

Steroid-eluting leads showed a significantly higher freedom from an exit block than non-steroid leads (95.3 vs. 76.2% at 5 years, $P < 0.001$, Figure 3) with a hazard ratio of 0.20 (95% CI 0.09–0.44, $P < 0.001$). The use of the bipolar Medtronic 4968 leads significantly reduced the risk for surgical reinterventions because of a fracture, an insulation break, outgrowth, or an exit block in comparison to the unipolar 4965 lead design (HR 0.12, 95% CI 0.04–0.40, $P < 0.001$; survival probability 94.0 vs. 58.3% at 8 years, $P < 0.001$). Height at the time of implantation was a further multivariable predictor (HR 0.81, 95% CI 0.67–0.98, $P =$

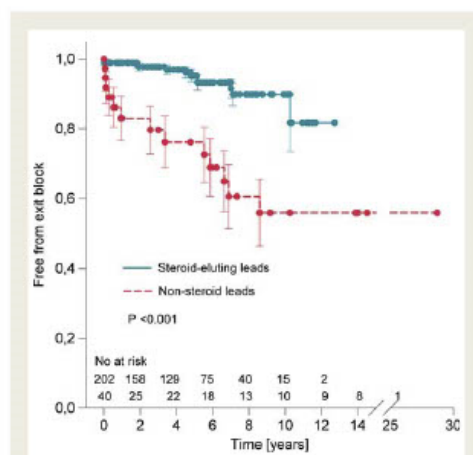


Figure 3 Probability of freedom from exit block. Number of patients at risk at a particular follow-up time is displayed for both survival curves.

0.028 per each 10 cm increment). The superiority of the bipolar lead resulted almost completely from the possibility of saving its functionality by reprogramming the generator output to unipolar configuration in the event of damage to the indifferent wire. This could be proved by a similar survival probability of the two lead designs if the necessity of the output configuration change was included as one of the lead survival end-points.

Battery longevity

Factors influencing the risk of battery depletion are displayed in Figure 4. Of these factors, the AutoCapture™ feature (HR 0.08, 95% CI 0.02–0.36, $P < 0.001$), steroid-eluting leads (HR 0.30, 95% CI 0.11–0.84, $P = 0.021$), higher battery capacity (HR 0.05, 95% CI 0.01–0.29, $P < 0.001$), and higher resting battery current (HR 1.22, 95% CI 1.03–1.46, $P = 0.025$) are significant in terms of clinical decision making. On the contrary, the dual chamber mode did not influence battery longevity in comparison to the single chamber (VVIR) pacing. AutoCapture™ had to be switched off for various reasons in nine generators, resulting in an increase in the battery drain due to higher output programming from 9.1 ± 2.1 to $11.8 \pm 4.7 \mu\text{A}$ ($P = 0.042$).

Systemic ventricular dysfunction

A total of 10 of 77 patients (13.0%) paced initially from a single site at the subpulmonary or single ventricle showed signs of a dyssynchronous systemic ventricular failure, yielding an event-free survival probability of 90.4 and 82.1% at 5 and 10 years, respectively. They were upgraded to biventricular pacing ($n = 8$), the pacemaker was programmed off ($n = 1$), or they died from heart failure ($n = 1$). None of the 37 patients who were paced from the systemic ventricle or underwent a primary biventricular pacemaker implantation showed such a complication ($P = 0.05 \chi^2$ test and $= 0.08$ log rank). None of the following independent variables was significantly associated with the development of dyssynchronous cardiomyopathy in an univariate analysis ($P > 0.2$ for all): presence of structural heart disease; the anatomical type of the

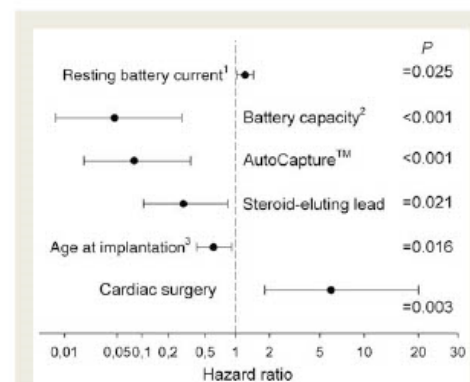


Figure 4 Factors affecting battery longevity. Explanations: ¹per microampere, ²per ampere hour, ³per each 5 years increment.

systemic ventricle; AV block aetiology; age at the time of implantation; pacing duration; and use of a dual-chamber pacing mode.

Death

Fourteen of the 119 (11.8%) patients died during follow up. All had structural congenital heart disease. The reasons for death were complex congenital heart disease ($n = 10$), sepsis ($n = 3$), and pacing-associated systemic ventricular failure ($n = 1$). There was no death related to the pacing system failure or an infection. The patient who died from a systemic ventricular failure underwent surgical correction of tetralogy of Fallot at the age of 1 year. Owing to a complete surgical AV block, a single chamber pacemaker in the VVI mode with an epicardial pacing lead on the right ventricular apex was implanted after the surgery. After 5.8 years of VVI pacing, exit block occurred, and a new pacing system with transvenous atrial and right ventricular apical pacing leads was implanted. The patient died after 0.8 years of dual-chamber pacing, showing signs of a progressive left ventricular failure suspicious of severe intra-left ventricular dyssynchrony on a *post hoc* analysis.

Discussion

In children, epicardial pacemaker implantation is indicated in the presence of intracardiac shunts, absence of appropriate cardiac cavity, and absent or limited venous access to the heart. Patient size is handled individually, with many institutions preferring epicardial pacing in smaller children, while others use a transvenous approach early on.^{1–3} Modern steroid-eluting epicardial leads have almost eliminated the advantage of endocardial leads as far as pacing threshold and battery longevity are concerned.^{2,4} Transvenous leads carry a significant risk of venous thrombosis not exclusively related to the disproportion between the pacing lead and vein diameter.^{5–7} Thus, epicardial lead placement has an appealing potential for sparing the great veins in young individuals with the perspective of decades of cardiac pacing. Furthermore, new data have pointed towards the negative effect of right ventricular pacing on left ventricular synchrony and function,^{8–11} as well as on preservation of left ventricular function by left ventricular apical or free wall pacing,^{12–14} both necessitating an epicardial approach. On the other hand, patient safety is of concern in pacemaker-dependent individuals, with epicardial leads showing a higher risk of a fracture than transvenous electrodes.¹ The results of the present study may contribute to the clinical decision between the epicardial and transvenous approaches, touching several important aspects of paediatric pacemaker therapy.

Epicardial pacing system longevity

Despite the need for surgical reinterventions, the initial epicardial approach enabled transvenous pacing to be deferred to a significantly greater age. In the recent era, the probability of being paced epicardially reached 87% at 9 years after the implantation, which mainly reflects technical advances in lead design. Importantly, this probability was not influenced by patient age at the time of implantation. Thus, even very young patients could benefit from the epicardial approach in terms of avoidance of an early change to a transvenous system. Interestingly, male sex was

a risk factor for an earlier change to a transvenous system. Whether this was caused by a more active lifestyle and sport participation remains speculative. Further factors with a positive influence on generator longevity in this study included the use of the AutoCapture™ feature, a finding in support of the previously published data on the increase in calculated battery service life,¹⁵ and the use of steroid-eluting leads. Although it was shown in one previous report² that threshold energy still differs significantly between modern transvenous and epicardial steroid-eluting leads, this difference was mainly confined to the unipolar lead design, associated with a lower pacing impedance causing a higher current drain. Bipolar epicardial leads showed only a very marginal difference in threshold energies,² which is not likely to be significant in terms of generator survival, especially in combination with automatic threshold-tracking algorithms. Still, several factors may decrease battery longevity, such as younger age at the time of implantation and a previous cardiac surgery, reflecting faster heart rates and the presence of scarring leading to higher thresholds, respectively. Interestingly, no difference has been found between dual- and single-chamber pacing modes.

Lead failure

With the advent of steroid-eluting epicardial leads, the difference in epicardial vs. transvenous lead survival has become marginal.^{1,3} This study confirmed previous findings^{16,17} by showing a four-fold decrease in the risk of an exit block with the use of steroid-eluting leads. More importantly, this is to our knowledge the first report showing a better intervention-free survival of the bipolar Medtronic 4968 lead in comparison to the unipolar 4965 lead design from the same company. Both leads are currently the most commonly used electrodes for epicardial pacing in children. The superiority of the bipolar lead is probably attributed to the more robust construction design, with damage occurring predominantly in the indifferent lead wire, while leaving the more protected different wire still available for unipolar pacing after reprogramming the generator output configuration. The bipolar Medtronic 4968 lead carries more patient safety if used along with unipolar pacing or with an automatic output configuration feature, as available from several generator companies, that switches to unipolar pacing in the event of a major impedance change. Our present approach is to leave pacemaker non-dependent patients with the unipolar configuration if necessary. In dependent patients, we discuss the surgical revision options with the family, taking into account the patient's age, growth potential, lead tension, feasibility of a transvenous approach, and preference for a specific ventricular pacing site.

Systemic ventricular dysfunction

This study provides a further stone into the mosaic of our understanding of pacing-induced dyssynchronopathy. Single-site pacing from the subpulmonary or single ventricle was associated with a significant rate of systemic ventricular failure necessitating therapy, most commonly cardiac resynchronization. Such an adverse outcome was not seen with pacing from the systemic ventricle. This association confirms recent findings from other studies^{8–11} on the poor tolerance of right ventricular pacing in at least a subset of paediatric patients with systemic left ventricle and the preservation of function with left ventricular pacing.

Limitations

The time period of the study is quite long; thus, changes in technology and major differences in follow-up times may have influenced the results in further indiscernible ways. Also, the number of patients with follow-up times longer than 11 years is limited and therefore decreases the validity of statistical survival projections for follow-up intervals exceeding this period. The conclusions of the study are, however, mainly based on follow-up data of up to 10 years, where enough patients at risk were available to draw significant conclusions. We also tried to overcome the limitation of hardware diversity by focusing on leads with a uniform lead design, such as the Medtronic 4968/4965 leads, in a subanalysis. This study was not specifically designed to evaluate systemic ventricular function, because many retrospective data were lacking. Thus, data on the clinical consequences of pacing-induced dyssynchronopathy could not be amended by systemic ventricular function parameters.

Clinical implications

Reflecting the results of this study, currently available steroid-eluting epicardial leads may well be used on an individual decision basis to effectively delay transvenous pacing and to protect venous access to the heart for further decades of cardiac pacing. To decrease the risk associated with mechanical lead damage, the use of bipolar Medtronic 4968 leads along with the activation of appropriate automatic polarity switch algorithms in the event of a detected change in impedance should be advocated. Further safety features might be considered in pacemaker-dependent patients, such as the placement of two ventricular pacing leads connected to a dual-chamber pulse generator for baseline and back-up VVI pacing through the atrial and ventricular port, respectively.¹⁸ To increase battery longevity, generators with the AutoCapture™ feature and, of course, steroid-eluting leads should be preferred. Based on our current knowledge,^{14,19} ventricular leads should preferentially be placed on the apex of the systemic ventricle to ensure optimal preservation of systemic ventricular synchrony and function. Such placement is possible from the subxiphoid approach in infants and smaller children, and carries a very acceptable cosmetic result. As no study so far has shown any advantage of dual-chamber vs. single-chamber ventricular pacing in small children with AV block and preserved cardiac function,^{20–22} single-chamber pacing may be used unless otherwise indicated to limit the extent of the surgical approach.

Ethics

The study complies with the Declaration of Helsinki. Owing to the purely retrospective study design, using available institutional clinical records, with an absence of impact on management of the patients included and completely anonymous data presentation, informed consent of the subjects (or their parents) and ethical approval have not been obtained.

Conflict of interest: none declared.

Funding

This work was supported by the research project of University Hospital Motol no. MZOFNM2005.

References

- Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1:150–9.
- Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK. Comparison of modern steroid-eluting epicardial and thin transvenous pacemaker leads in pediatric and congenital heart disease patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;14:27–36.
- Sivetti MS, Drago F, Grutter G, De Sanis A, Di Ciommo V, Rava L. Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. *Europace* 2006;8:530–6.
- Tomaske M, Gerritse B, Kretzers L, Pretre R, Dodge-Khatami A, Rahn M et al. A 12-year experience of bipolar steroid-eluting epicardial pacing leads in children. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1704–11.
- Bar-Cohen Y, Berul CI, Alexander ME, Fortescue EB, Walsh EP, Triedman JK et al. Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:754–9.
- Sanjeev S, Karpawich PP. Superior vena cava and innominate vein dimensions in growing children: an aid for interventional devices and transvenous leads. *Pediatr Cardiol* 2006;27:414–9.
- Figa FH, McCrindle BW, Bigras J-L, Hamilton RM, Gow RM. Risk factors for venous obstruction in children with transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1902–9.
- Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, Freedberg V, Berger JT, DiRusso G et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1068–71.
- Gebauer RA, Tomek V, Salameh A, Marek J, Chaloupecký V, Gebauer R et al. Predictors of left ventricular remodelling and failure in right ventricular pacing in the young. *Eur Heart J* 2009;30:1097–104.
- Janoušek J, Tomek V, Chaloupecký V, Gebauer RA. Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:470–4.
- Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766–72.
- Tomaske M, Breithardt OA, Bauersfeld U. Preserved cardiac synchrony and function with single-site left ventricular epicardial pacing during mid-term follow-up in paediatric patients. *Europace* 2009;11:1168–76.
- Tomaske M, Breithardt OA, Balmer C, Bauersfeld U. Successful cardiac resynchronization with single-site left ventricular pacing in children. *Int J Cardiol* 2009;134:136–43.
- Gebauer RA, Tomek V, Kubaš P, Rázek V, Matějka T, Salameh A et al. Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: implications for lead placement. *Europace* 2009;11:1654–9.
- Bauersfeld U, Nowak B, Molinari L, Malm T, Kampmann C, Schönbeck MH et al. Low-energy epicardial pacing in children: the benefit of autocapture. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1380–3.
- Cohen MI, Bush DM, Vetter VL, Tanel RE, Wiesand TS, Gaynor JW et al. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: seventeen years of experience and 1200 outpatient visits. *Circulation* 2001;103:2585–90.
- Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schöndube FA, Daebritz SH, Dörge H, Mühler EG et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:455–61.
- Ceresnak SR, Liberman L, Chen JM, Hordof AJ, Lamberti JJ, Borney WJ et al. An epicardial pacing safety net: an alternative technique for pacing in the young. *Cardiol Young* 2009;19:228–32.
- Varagt WY, Verbeek XA, Delhaas T, Mertens L, Daenen WJ, Prinzen FW. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: correlation with animal experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:837–43.
- Horenstein MS, Karpawich PP, Tantengco MV. Single versus dual chamber pacing in the young: noninvasive comparative evaluation of cardiac function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1208–11.
- Horenstein MS, Karpawich PP. Pacemaker syndrome in the young: do children need dual chamber as the initial pacing mode? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:600–5.
- Ragonese P, Guccione P, Drago F, Turchetta A, Calzolari A, Formigari R. Efficacy and safety of ventricular rate responsive pacing in children with complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:603–10.