

**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



**MUDr. Petra Frank Antonová MBA**

**Funkce systémové pravé komory po atriální korekci transpozice velkých tepen**

**longitudinální sledování a vliv na zátěžovou kapacitu**

**Function of systemic right ventricle after atrial correction of transposition of great arteries**

**longitudinal follow-up and impact on exercise capacity**

Disertační práce

Školitel: doc.MUDr. Vilém Rohn CSc.

Praha, 2021

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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, 22.10.2021

MUDr. Petra Frank Antonová MBA

Podpis autora

## **PODĚKOVÁNÍ**

Dovoluji si poděkovat všem, kteří svým podílem přispěli ke vzniku této práce.

MUDr. Kryštofovi Slabému, MUDr. Vojtěchu Illingerovi za provedení zátěžových testů,  
MUDr. Theodoru Adlovi za vyhodnocení vyšetření magnetické rezonance.

Dík patří Václavu Čapkovi za statistické zpracování.

Děkuji prof. Václavu Chaloupeckému a prof. Janu Janouškovi za připomínky ke zpracování  
výzkumu.

# **Funkce systémové pravé komory po atriální korekci transpozice velkých tepen - longitudinální sledování a vliv na zátěžovou kapacitu**

## Abstrakt

Maximální spotřeba kyslíku jako hlavní ukazatel zátěžové kapacity je u pacientů po atriální korekci TGA vodítkem při rozhodování o graviditě, terapeutických postupech, načasování operačních výkonů a transplantace srdce. Důsledkem atriální korekce transpozice velkých tepen je umístění pravé komory srdeční do systémové pozice. Cílem naší práce bylo zjistit, zdali ukazatele systolické funkce systémové pravé komory determinují maximální spotřebu kyslíku. V kohortě 86 pacientů po Sennigově korekci jsme stanovili třídu NYHA, hladinu NT-proBNP, provedli Holterovské a zátěžové vyšetření. Systolickou funkci pravé komory jsme hodnotili semikvantitativně echokardiograficky a kvantitativně prostřednictvím MR srdce. Maximální spotřeba kyslíku při zátěžovém vyšetření nekorelovala se třídou NYHA, hodnotou NT-proBNP ani ejekční frakcí systémové pravé a subpulmonální levé komory, pouze s tepovou rezervou při zátěži. Je pravděpodobné, že systolická funkce systémové pravé komory je pouze jednou ze složek mnohem složitějšího hemodynamického mechanismu, který se podílí na celkovém srdečním výdeji a jeho navýšení při zátěži.

Dalším cílem naší práce bylo zjistit dlouhodobou mortalitu všech pacientů po atriální korekci TGA a stanovit její perioperační determinanty. Zpracovali jsme perioperační údaje všech 448 nemocných operovaných touto metodou, zjistili jsme jejich dlouhodobou mortalitu a počet transplantací srdce. Dlouhodobé přežití bylo ovlivněno komplexitou vady, počtem výkonů při korekci, použitím Mustardovy techniky a bezprostředním výskytem trikuspidální regurgitace po operaci.

## Klíčová slova:

Atriální korekce transpozice velkých tepen, ejekční frakce, maximální spotřeba kyslíku, systémová pravá komora, tepová rezerva, zátěžová kapacita

## **Function of systemic right ventricle after atrial correction of transposition of great arteries - longitudinal follow-up and impact on exercise capacity**

### Abstract

Maximal oxygen uptake during cardiopulmonary exercise test determines decision about pregnancy, therapeutic measures and timing of surgery and heart transplantation. Atrial correction of transposition of great arteries places right ventricle in the systemic position. The aim of our work was to assess relation of parameters of function of systemic right ventricle to maximal oxygen uptake. 86 patients after Senning correction were subjected to testing of NYHA class, blood tests of NT-proBNP, Holter monitoring and cardiopulmonary exercise test. Systolic function of right ventricle was assessed semiquantitatively by echocardiography and precisely calculated by heart MRI. Maximal oxygen uptake was not associated with NYHA, NT-proBNP nor systolic function of systemic right and subpulmonary left ventricles. The only parameter associated with VO<sub>2</sub>max was heart rate reserve. Systolic function of the systemic right ventricle is likely only one integral part of a more complex haemodynamic mechanism of total heart output and its increase during exercise.

In the second part of our study we aimed to ascertain long term mortality of all patients after atrial correction of TGA and its perioperative determinants. We processed perioperative data of all 448 patients and determined long term mortality and transplantation data. Long term mortality was associated with complexity of congenital heart disease and corrective operation, Mustard technique and immediate presence of tricuspid regurgitation after primary operation.

### Key words:

Atrial correction of transposition of great arteries, ejection fraction, maximal oxygen uptake, systemic right ventricle, heart rate reserve, exercise capacity

## **Seznam zkratek**

ccTGA – korigovaná transpozice velkých tepen

EF – ejekční frakce

HLHS – syndrom hypoplastického levého srdce

HRR – tepová rezerva

LK – levá komora

MR – magnetická resonance

PK – pravá komora

PS – pulmonální stenóza

TCPC – totální kavopulmonální spojení

TGA – transpozice velkých tepen

VO<sub>2</sub>max. – maximální spotřeba kyslíku

VSD – defekt komorového septa

## **OBSAH**

### **1. TRANSPOZICE VELKÝCH TEPEN**

**1.1. Anatomie a fyziologie**

**1.2. Embryologie**

**1.3. Epidemiologie**

### **2. OPERATIVA TGA**

**2.1. Paliace**

**2.2. Arteriální switch**

**2.3. Chirurgická korekce komplexní TGA**

**2.3.1. Rastelli operace**

**2.3.2. REV**

**2.4. Atriální switch, metoda a fyziologie**

**2.4.1. Mustardova technika**

**2.4.2. Senningova technika**

### **3. DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ PACIENTU PO ATRIÁLNÍ KOREKCI TGA**

### **4. REZIDUÁLNÍ NÁLEZY PO ATRIÁLNÍ KOREKCI TGA**

**4.1. Chirurgická rezidua v síních, mechanismy a patofyziologie**

**4.1.1. Stenózy tunelů**

**4.1.2. Zkraty v tunelech**

**4.2. Poruchy rytmu**

**4.2.1. Poruchy sinusové automacie**

**4.3. Supraventrikulární tachykardie**

### **5. PRAVÁ KOMORA**

**5.1. Morfologie a fyziologie pravé komory v obvyklé subpulmonální pozici, srovnání s levou komorou**

**5.2. Patofyziologie selhání pravé komory v subpulmonální pozici při objemovém nebo tlakovém přetížení**

**5.3. Pravá komora v systémové pozici**

**5.4. Srdeční selhání systémové pravé komory po atriální korekci**

**5.4.1. Patofyziologie hypertrofie myokardu**

**5.4.2. Systolická dysfunkce - etiopatogeneze**

**5.4.3. Diastolická dysfunkce, patofyziologie průtoku síňovými tunely**

**5.4.4. Průměrné hodnoty parametrů systolické funkce pravé komory v literatuře**

## **6. DIAGNOSTIKA FUNKCE A SELHÁVÁNÍ PRAVÉ KOMORY**

**6.1. Subjektivní hodnocení funkční třídy NYHA**

**6.2. Laboratorní vyšetření NT-proBNP**

**6.3. Zobrazovací metody**

**6.3.1. Echokardiografie**

**6.3.1.1. 2D, 3D**

**6.3.1.2. Strain, strain rate**

**6.3.2. Magnetická resonance**

## **7. TERAPIE**

## **8. POROVNÁNÍ S PRAVOU KOMOROU V SYSTÉMOVÉ POZICI U VROZENĚ KORIGOVANÉ TRANSPOZICE VELKÝCH TEPEN**

## **9. ZÁTĚŽOVÁ KAPACITA**

**9.1. Principy zátěžového testu a základní parametry**

**9.2. Význam zátěžových testů u pacientů s vrozenou srdeční vadou – stanovení prognózy, kvalita života**

**9.3. Zátěžová kapacita pacientů po atriální korekci TGA a vztah jednotlivých parametrů k maximální spotřebě kyslíku**

## **10. NÁVRH HYPOTÉZY A CÍLE ŘEŠENÍ**



## **11. MATERIÁL A METODIKA**

- 11.1. Pacienti**
- 11.2. Klinické vyšetření a diagnostické testy**
- 11.3. Echokardiografie**
- 11.4. Magnetická rezonance**
- 11.5. Zátěžové vyšetření**
- 11.6. Statistická analýza**

## **12. VÝSLEDKY**

## **13. DISKUSE**

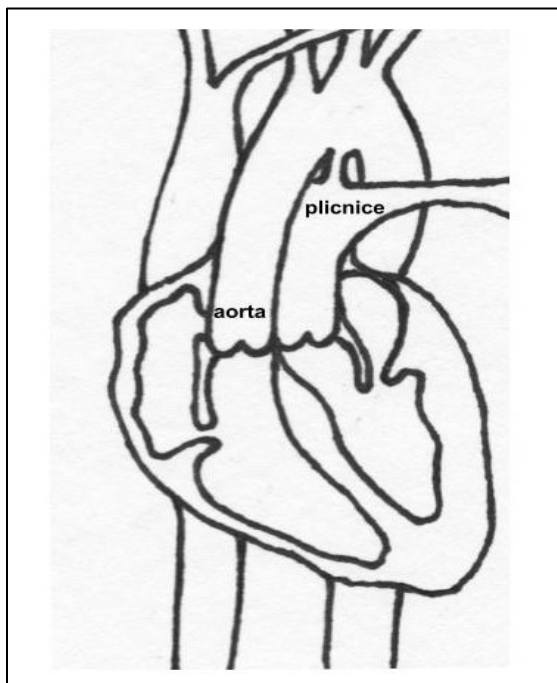
## **14. ZÁVĚR**

## **15. LIMITACE**

# 1. TRANSPOZICE VELKÝCH TEPEN

## 1.1. Anatomie a fyziologie

Transpozice velkých tepen je vrozenou srdeční vadou, která je charakterizována atrioventrikulární konkordancí a ventrikuloarteriální diskordancí [1]. Krev z plicních i velkých žil přitéká do zvyklých síní, s pravou síní je prostřednictvím trikuspidální chlopně spojena pravá komora, levá komora se síní levou. Aorta ale odstupuje vpředu z pravé komory, vpravo od plicnice. Plicnice odstupuje vlevo vzadu z levé komory. Velké tepny se nekříží. Velký a malý krevní oběh nejsou zapojeny v sérii, jsou umístěny paralelně, okysličená krev z plicních žil je levou komorou vedena plicnicí opět do plic. Odkysličená krev z velkých žil je pravou komorou vypuzována do aorty a velkého oběhu. Pravá komora je vystavena působení systémového arteriálního tlaku. Pokud nedochází k mísení krve preexistujícími zkraty, jako jsou Botallova dučej nebo defekt síňového septa, je vada neslučitelná se životem. Asi ve 30% je TGA sdružena s dalšími srdečními defekty, nejčastěji s defektem komorového septa, méně často pak s obstrukcí výtokového traktu levé komory, ať už dynamickou při systolickém dopředném pohybu mitrální chlopně a nebo statickou při stenóze plicnice. Zřídka se u TGA může zároveň vyskytnout i koarktace aorty.



**Schéma transpozice velkých tepen**

## 1.2. Embryologie

Embryologické mechanismy vzniku transpozice velkých tepen se v současné době pokouší vysvětlit dvě teorie [2]. První hypotéza se zabývá mechanismem rozdělení truncus arteriosus na dva oddělené kanály. V oblasti mezi čtvrtým a šestým aortálním obloukem formuje přibližně v polovině osmi týdnů embryonálního vývoje srdce mesenchymální tkáň dva trunko-konální valy, které vyrůstají spirálovitě proti sobě do lumen, setkávají se a tvoří aortopulmonální septum, a tak oddělují aortu a plicnici od sebe. Při normálním vývoji probíhá trunko-konální septum spirálovitě po směru hodinových ručiček (nazíráno shora) a směřuje tak aortu do levé komory a plicnici do pravé komory. Když dojde k poruše spirálovitého průběhu a septum probíhá rovně, oba výtokové trakty jsou umístěny paralelně vedle sebe, obě velké tepny odstupují z opačných komor a nekříží se. Druhou teorií je porucha rotace srdeční trubice doprava provázená vývojem bilaterálního subaortického konu a reabsorpcí subpulmonálního konu. To vede k posunu plicnicové chlopně dozadu a vzniku fibrózní kontinuity mezi chlopní plicnice a mitrální chlopní.

Transpozice velkých tepen nepatří mezi vrozené srdeční vady sdružené s genetickými syndromy. Mezi možné vyvolávající faktory mohou patřit diabetes matky, infekce v průběhu těhotenství, radiace, pesticidy, podávání ibuprofenu, antiepileptik, hormonální léčba, in vitro fertilizace.

## 1.3. Epidemiologie

Transpozice velkých tepen představuje 5-7% všech vrozených srdečních vad. Její incidence je 20 – 30 případů na 100 000 živě narozených dětí. Je desátou nejčastější vrozenou srdeční vadou a po Fallotově tetralogii druhou nejčastější cyanotickou srdeční vadou. U mužů se vyskytuje se asi dvakrát častěji než u žen [3].

Mortalita neoperovaných jedinců je 55 % v jednom měsíci věku, 85 % šesti měsících věku a 90 % v jednom roce [4].

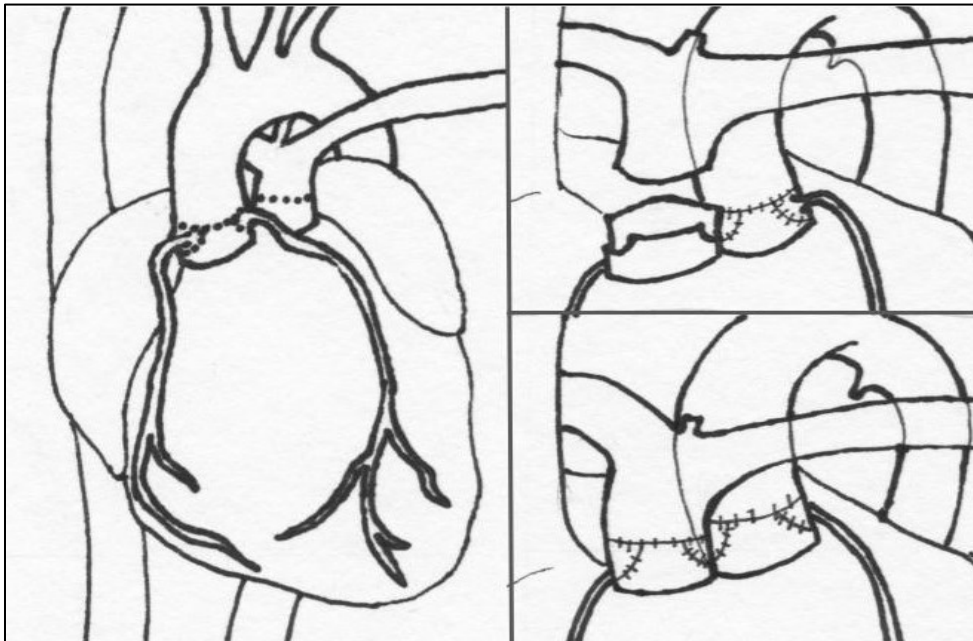
## **2. OPERATIVA TGA [5]**

### **2.1. Paliace**

Bezprostředně po diagnóze transpozice velkých tepen je třeba zajistit mísení okysličené a odkysličené krve. V prvních dnech života je udržována otevřená Botallova dučej intravenózní infuzí prostaglandinů. Dále se provádí Rashkindova septostomie pomocí balonkového katetru nebo paliativní atrioseptektomie podle Blalocka-Hanlona s cílem vytvoření defektu síňového septa.

### **2.2. Arteriální switch**

Arteriální switch neboli Jateneho operace je současnou chirurgickou metodou korekce transpozice velkých tepen. Při této operaci jsou obě velké tepny prořaty příčným řezem, aorta je podvlečena zpředu dozadu tzv. Lecomptovým manévrem, plicnice našita na pahýl aorty odstupující z pravé komory, aorta na pahýl plicnice odstupující z levé komory. Koronární tepny jsou vyňaty a i s terčíky cévní stěny našity do neaorty. Je známo, že transpozice velkých tepen je sdružena s četnými anomáliemi odstupu koronárních cév, a tak je rizikem této operace jejich postižení, ať už přitíštěním naléhající rekonstruovanou plicnicí, zalomením nebo vytažením bezprostředně při operaci nebo jejich natažením při růstu pacienta, vedoucím k následné ischemii levé komory. Další možnou komplikací je zúžení kmene nebo větví plicnice jizvením v anastomóze nebo přitíštěním mezi aortou a sternum. Toto zúžení bývá často dynamické, a proto je velmi obtížně řešitelné katetrizačně. Další možnou dlouhodobou komplikací je postupná dilatace aorty a rozvoj aortální regurgitace.



**Schéma arteriální korekce TGA**

## 2.3. Chirurgická korekce komplexní TGA

### 2.3.1. Rastelli operace

Při současném výskytu defektu septa komor a obstrukce výtokového traktu levé komory lze pomocí intraventrikulárního tunelu částečně vytvořeného z dacronu nasměrovat aortu nad levou komoru a obě spojit. Rizikem je vznik obstrukce výtokového traktu levé komory. Pravá komora je pak spojena s plicnicí prostřednictvím extrakardiálního homograftu, nejlépe nalevo od aorty. Homografty plicnice a nebo aorty postupně degenerují u různých pacientů různě rychle, dochází k regurgitaci a stenóze, která si, pokud je významná, vynutí jejich náhradu.

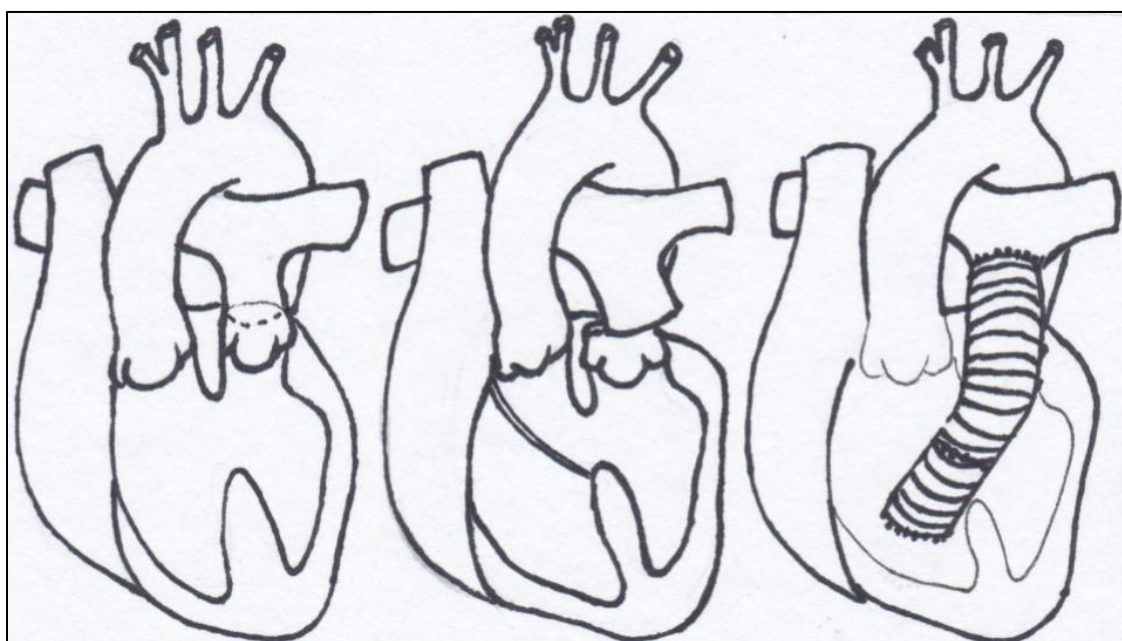


Schéma Rastelli operace

### 2.3.2. REV

Je modifikací Rastelliho operace, s resekcí konálního septa a použitím perikardiální záplaty k vytvoření tunelu levá komora – aorta, protětním obou velkých tepen, přesunutí plicnice pomocí Lecomptova manévru a našití kmene plicnice přímo nad pravou komoru.

## **2.4. Atriální switch, metoda a fyziologie**

Atriální switch neboli fyziologická korekce je původní korektivní metodou transpozice velkých tepen. První takzvaná fyziologická atriální korekce TGA byla v Československu provedena Mustardovou technikou v roce 1979. V roce 1984 byla nahrazena Senningovou modifikací a v počátku devadesátých let dvacátého století byla vytlačena arteriální korekcí podle Jateneho, později s použitím Lecomptova manévru. Princip atriální korekce spočívá ve vytvoření síňových tunelů, kterými jsou plicní žíly svedeny nad trikuspidální chlopeň, okysličená krev je z pravé komory, která je vystavena systémovému tlaku, vedena aortou do velkého oběhu. Velké systémové žíly směřují nad mitrální chlopeň, z levé komory je pak plicnicí krev vedena do plicního oběhu. Tímto dvojitým křížením je dosaženo správné fyziologie krevního oběhu, kdy odkysličená krev je vedena do plic a krev okysličená směřuje do velkého oběhu. V subpulmonální pozici je ale umístěna levá komora, v systémové pozici pak komora pravá.

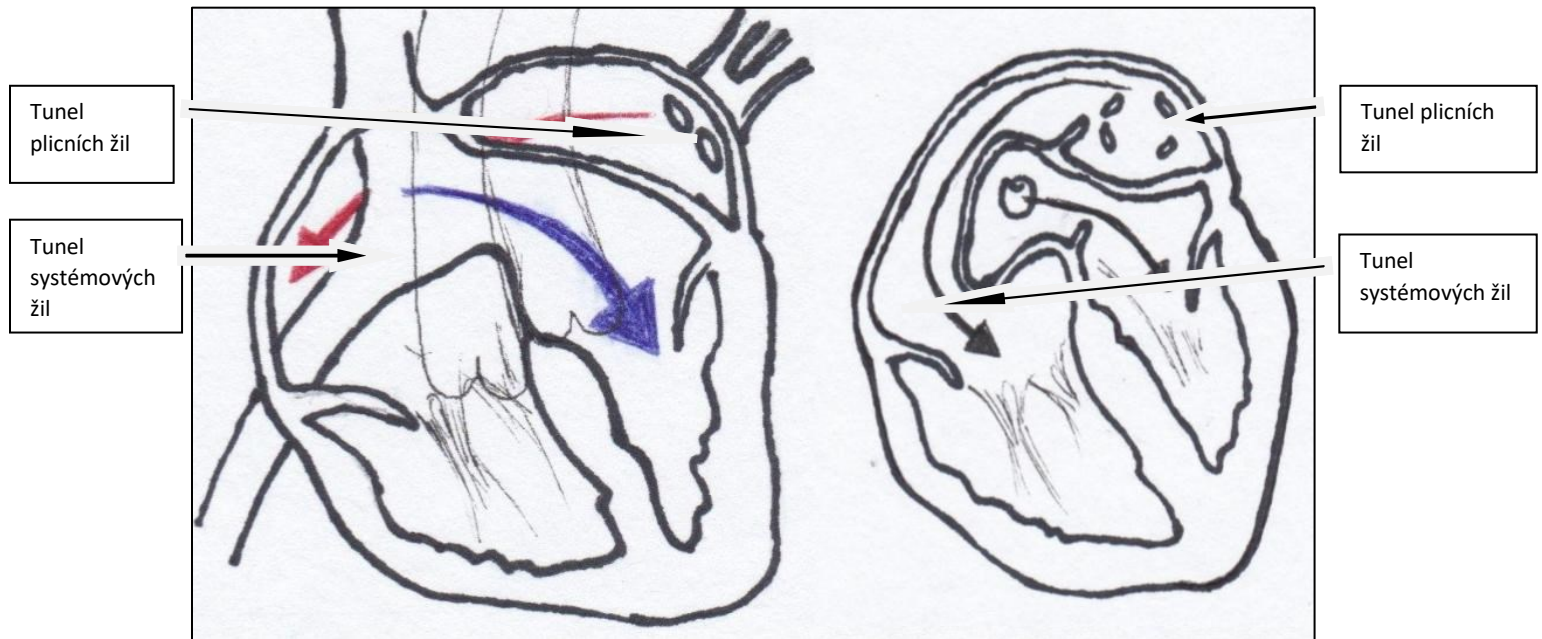
V současné době je atriální korekce transpozice velkých tepen prováděna jen velmi zřídka, nejčastěji při pozdní diagnóze vrozené srdeční vady v týdnech až měsících života, kdy tlak v levé komoře klesne na úroveň tlaku v plicnici - v tomto okamžiku již levá komora nadále není schopna vykonávat funkci pumpy do systémové cirkulace. Přibližně v osmi týdnech věku je provedení arteriální korekce spojeno s významně zvýšenou morbiditou a potřebou mechanické podpory [6]. Méně často je atriální korekce indikována v případech, kdy anomálie koronárních tepen zabraňují provedení arteriální korekce z důvodu neúměrně zvýšeného rizika jejich poškození.

### **2.4.1. Mustardova technika**

Síňové tunely jsou vytvořeny buď z dacronu nebo goretexu a nebo z vlastního perikardu nemocného. Síňové septum je zcela excidováno, z perikardu jsou vytvořeny záplaty, s jejichž pomocí je konstruován tunel od plicních žil nad trikuspidální chlopeň a zároveň tunel od systémových žil nad mitrální chlopeň.

### 2.4.2. Senningova technika

Ke tvorbě tunelu je použita stěna síně v kombinaci se záplatami z perikardu. Síňové septum je odpreparováno, prodlouženo perikardiální záplatou, sklopeno do levé síně. Zadní okraj stěny pravé síně je sklopen dopředu, čímž jsou derivovány duté žíly nad mitrální chlopeč.



**Princip atriální korekce TGA**



### **3. DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ PACIENTU PO ATRIÁLNÍ KOREKCI TGA**

Dlouhodobé přežití pacientů po atriální korekci TGA je dobré. Moons popisuje přežití 77.7 %, 75.1 % a 67.2 % po 10, 20 a 30 letech u 339 nemocných s TGA po atriální korekci v Belgii [7] a Raissadati ve Finsku publikuje 10tileté přežití 82 % a 20tileté přežití 78 % u Mustardovy korekce a 91 % a 84 % u Senningovy korekce celkem u 211 nemocných [8]. Dvě německé studie uvádějí o něco lepší výsledky - práce z Mnichova publikovaná Horerem u 417 pacientů popsala 89,1% a 85,4% přežití po 10 a 20 letech [9] a studie z Hannoveru publikovaná Gorlerem 90 % a 85 % po 10 a 20 letech u 302 nemocných [10], obě u pacientů po atriální korekci TGA bez ohledu na použitý typ metody.

Dlouhodobě přežití je nepříznivě ovlivněno komplexitou TGA, operační technikou (horší u Mustardovy korekce) a výskytem supraventrikulárních arytmií [11].

Vzhledem k příznivým výsledkům a poměrně nízké dlouhodobé mortalitě v současné době vstupuje u těchto pacientů do popředí morbidita při reziduálních nálezech po korekci v dětství a srdečním selhání systémové pravé komory. Neméně důležitá je kvalita života nemocných, která je determinována z velké části zátěžovou kapacitou.

## **4. REZIDUÁLNÍ NÁLEZY PO ATRIÁLNÍ KOREKCI TGA**

### **4.1. Chirurgická rezidua v síních, mechanismy a patofyziologie**

#### **4.1.1. Stenózy tunelů**

Poměrně častým důsledkem redirekce systémových a plicních žil jsou stenózy a nebo zkraty v chirurgicky vytvořených tunelech [12,13]. Stenózy systémových nebo plicních žil vznikají při použití nedostatečně prostorných záplat, uplatněním příliš malého segmentu vlastních síní nebo jizvením kolem ústí dutých žil. Stenózy tunelů plicních žil jsou vzácnější, ale hemodynamicky významnější. Vedou ke vzniku postkapilární plicní hypertenze a musí být uvolněny při reoperaci. Stenóza dolního ramene dutých žil může způsobit městnání v játrech, obstrukce v horním rameni se většinou klinicky neprojevuje, vzácně může způsobit syndrom horní duté žíly. Stenózy obou ramen dutých žil se mohou vyskytovat až u 30% pacientů a jsou častější u Mustardovy korekce [14]. Zúžení v tunelu systémových žil je možno dilatovat balonkovou perkutánní angioplastikou se stentingem.

#### **4.1.2. Zkraty v tunelech**

Z literárních údajů je známo, že zkraty v tunelech se vyskytují u více než poloviny pacientů po atriální korekci, u některých často i ve větším počtu [15]. U většiny nemocných jsou zkraty velmi drobné. Baffly systémových žil jsou tuhé, plnicí tlaky systémových žil jsou z tohoto důvodů zvýšené a proto ke zkratovému proudění dochází spontánně bez provokace ve směru zprava doleva (to jest z tunelu systémových žil do tunelu plicních žil - ze systémové venózní do systémové arteriální cirkulace). Větší zkraty predisponují k systémové embolizaci, nejčastěji do centrálního nervového systému, zvláště u nemocných po implantaci transvenózních kardiostimulačních elektrod. Proto je nutno před transvenózní kardiostimulací zkratové proudění zobrazit. Jeho identifikace je velmi obtížná. Jak echokardiografické barevné dopplerovské vyšetření, tak vyšetření magnetickou rezonancí mají nízkou výtěžnost. Ke stanovení diagnózy je nutno aplikovat intravenózní injekci kontrastu. Uzávěr zkratu je často technicky neproveditelný. V tomto případě je u nemocných jako prevence tromboembolických příhod indikována antikoagulační terapie.

## **4.2. Poruchy rytmu**

### **4.2.1. Poruchy sinusové automacie**

Poruchy sinusové automacie jsou u nemocných po atriální korekci TGA velmi časté. Po dvaceti letech sledování se porucha sinusové automacie objevuje u 30 – 60% pacientů [16,17,18] . Příčinou je pravděpodobně poškození sinusového uzlu a vodivé tkáně v síních jizvením nebo přerušení arteriálního zásobení sinusového uzlu arteria nodi sinuatrialis při operaci [19]. Poruchy sinusové automacie se projevují jako sinusová bradykardie, junkční nebo ektopický síňový rytmus a nebo chronotropní inkompetence - omezená schopnost navýšit přiměřeně tepovou frekvenci při zátěži. Chronotropní inkompetence je definována jako neschopnost dosáhnout 80% maximální predikované tepové frekvence v dané věkové kategorii (případně 62% při terapii betablokátory). Ve studii Roga u sedmdesáti pacientů po atriální korekci TGA se vyskytovala chronotropní inkompetence až u 85,7% z nich a heart rate response dosahovala průměru  $67,56 \pm 18,3\%$  normy [20]. Nutnost implantace kardiostimulátoru pro poruchu sinusové automacie byla v práci Vejlstrupa signifikantně svázána se zvýšením mortality [21].

### **4.3. Supraventrikulární tachykardie**

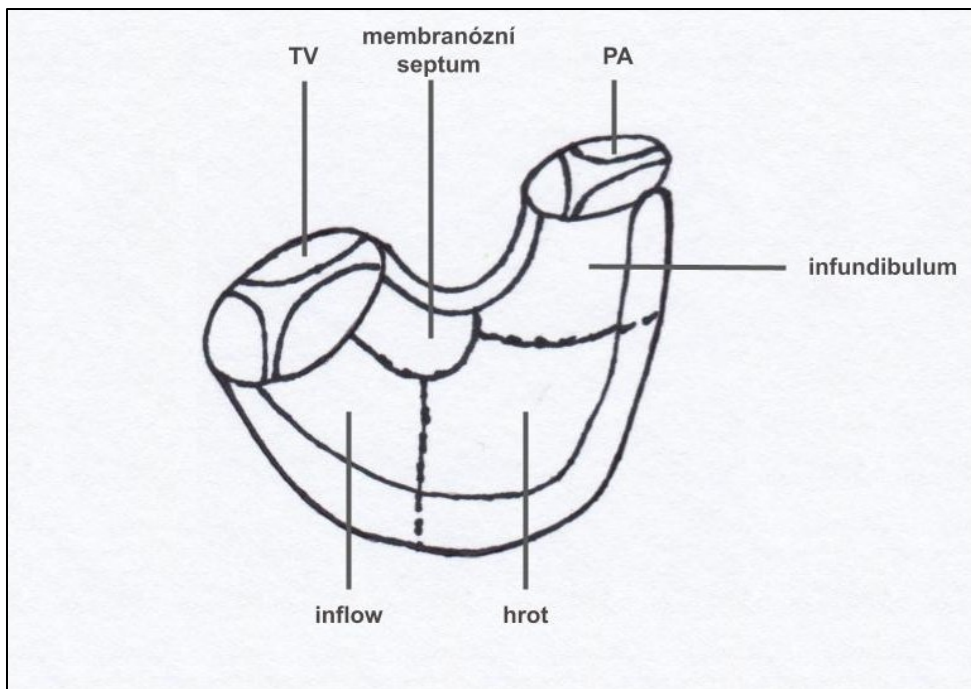
Rozsáhlé jizvení, fibróza a záplaty v síních působí jako překážky vedení depolarizace a substrát pro re-entry tachykardie, k nimž patří nejčastěji intraatriální re-entry tachykardie. U nemocných po atriální korekci se ale také mohou vyskytnout fibrilace síní a fokální atriální tachykardie.

Je prokázáno, že supraventrikulární arytmie jsou u nemocných po atriální korekci TGA markery náhlé smrti [22]. Jejich výskyt po dvaceti letech po korekci je okolo 10 -20 % [18]. Supraventrikulární arytmie mohou způsobit významné zhoršení funkce systémové komory. Jejich radiofrekvenční ablace je technicky náročná vzhledem ke komplexní anatomii v síních, jizvení a cizí tkáni. Úspěšnost radiofrekvenční ablace je nižší než 70 %.

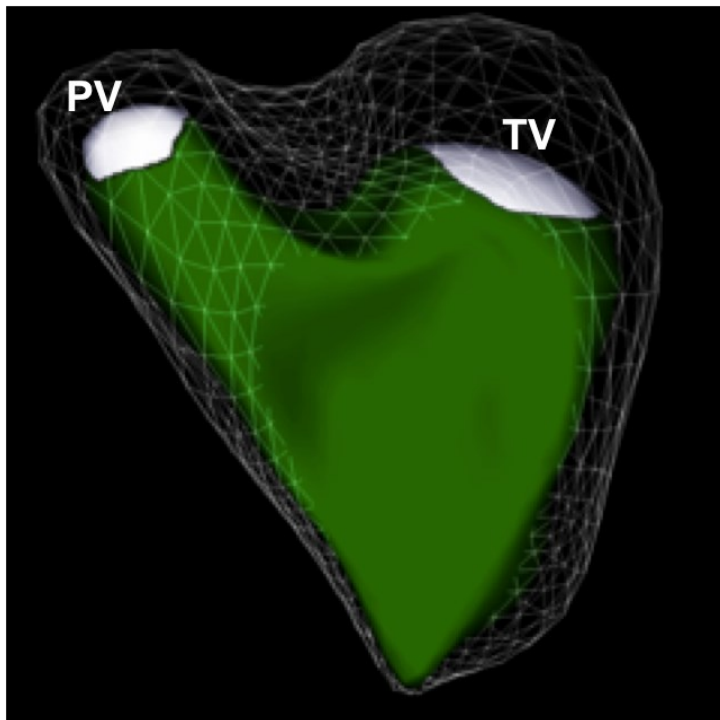
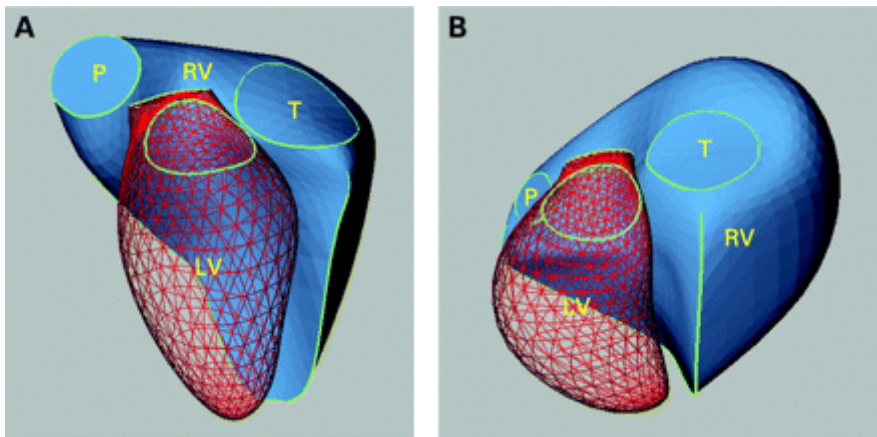
## 5. PRAVÁ KOMORA

### 5.1. Morfologie a fyziologie pravé komory v obvyklé subpulmonální pozici, srovnání s levou komorou

Pravá a levá komora pocházejí z jiných progenitorových buněk a odlišných míst, v embryologickém vývoji vydává primární srdeční pole síně a levou komoru, zatímco anteriorní srdeční pole se vyvíjí ve výtokový trakt a pravou komoru. Proto se pravá a levá komora liší jak tvarem, tak uspořádáním svalových vláken. Pravá komora má na rozdíl od komory levé komplexní tvar. Její vtoková část sahá od trikuspidální chlopně k inzerci papilárních svalů, následuje trabekulární část - tělo a hrot, výtoková infundibulární část je netrabekulární a elongovaná a tvoří až 25-30% objemu komory. Povrchová vrstva myokardu je uspořádána cirkumferenciálně, paralelně s atrioventrikulárním žlábkem a pokračuje plynule na levou komoru. Hluboká vrstva je uspořádána podélně. Celá pravá komora tak pracuje jako peristaltická pumpa, která se díky odlišnému uspořádání vláken myokardu kontrahuje převážně longitudinálně proti podstatně nižšímu tlaku než komora levá. Stěna pravé komory je ve srovnání s levou komorou poměrně tenká, šíře myokardu dosahuje pouze 3-5 mm, a tak je hmota pravé komory až šestkrát menší než komory levé. Enddiastolický objem pravé komory je větší než objem levé komory, ale efektivní tepový objem je shodný. Proto je ejekční frakce pravé komory nižší než komory levé. Pravá komora je tedy tenčí, více poddajná s vyšší compliance a nižším tlakem. Proto je i její plnění více ovlivňováno vlastnostmi perikardu.

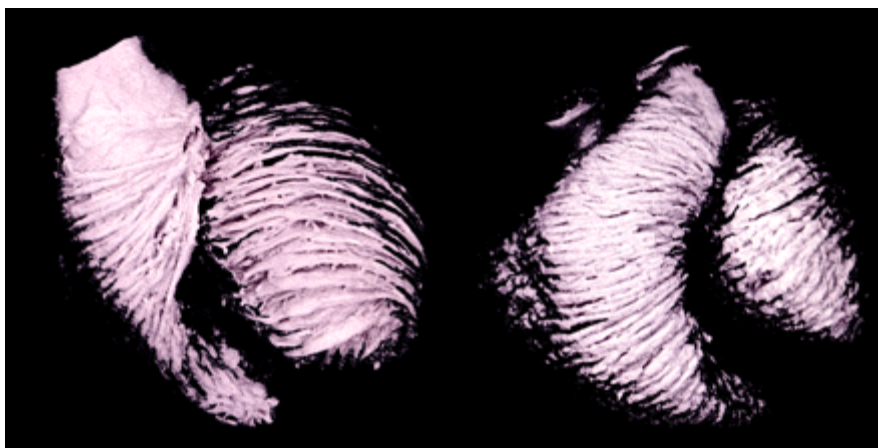


**Schéma morfologie pravé komory**



### Trojrozměrné zobrazení pravé a levé komory

Obrazový edukační materiál Escardio.org



## Uspořádání svaloviny pravé a levé komory

Sheehan F, Redington A  
The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging  
*Heart* 2008;**94**:1510-1515.

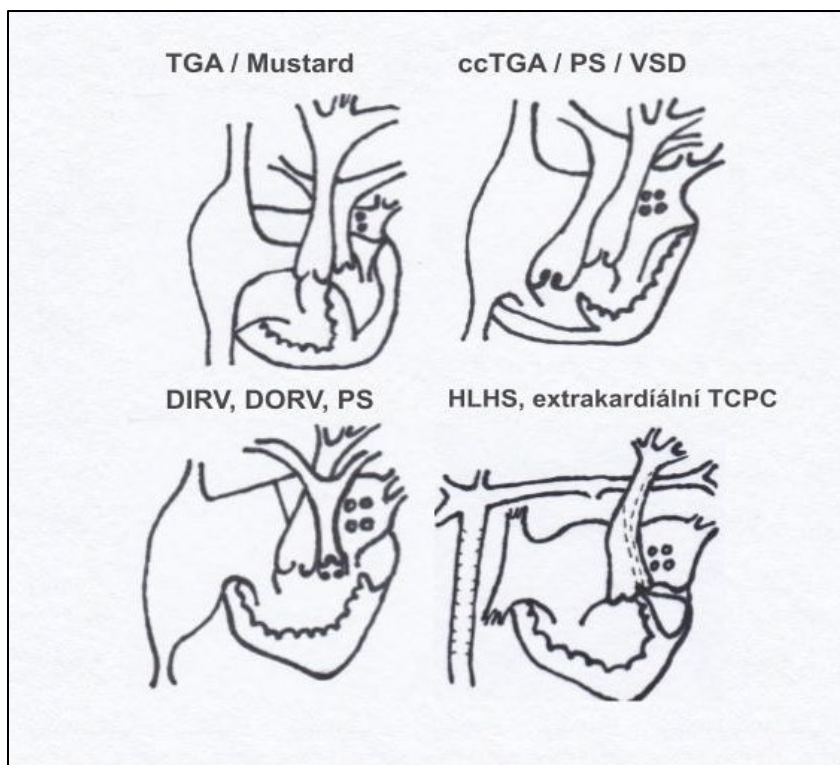
## **5.2. Patofyziologie selhání pravé komory v subpulmonální pozici při objemovém nebo tlakovém přetížení**

Teleologicky se pravá komora dobře přizpůsobuje změnám preloadu, který je za normálních okolností reprezentován převážně systémovým návratem a intrathorakálním tlakem. Objemové přetížení způsobují pravostranné regurgitační vady (trikuspidální a pulmonální insuficience) a pretrikuspidální zkratové vady (defekt septa síňí). Adaptace na objemové zatížení je celkem dobrá, ke snížení systolické funkce dojde až po poměrně dlouhé době. K rozvoji symptomů dochází většinou až při dysfunkci pravé komory. K nim patří snížená funkční kapacita a omezená tolerance zátěže, komorové arytmie a náhlá smrt. Ve srovnání s levou komorou je pravá komora mnohem citlivější na změny afterloadu, jehož náhlé navýšení, například při plicní embolii, vede k její dilataci a selhání. Postupný vzestup afterloadu, nejčastěji při plicní hypertenzi, je tolerován o něco lépe, ale při delším trvání tlakového přetížení dochází k hypertrofii myokardu a zvýšení denzity pojivové tkáně. Dalšími důsledky jsou zvýšená hladina reaktivních kyslíkových radikálů, aktivace myokardiálních apoptotických procesů a neurohormonální aktivace. V případě adaptivního remodelingu (např. u Eisenmengerova syndromu) s vyšším poměrem hmoty komory k jejímu objemu bývá zachovaná systolická a diastolická funkce. Maladaptivní remodeling vede k excentrické hypertrofii, zhoršení systolické a diastolické funkce, dyssynchronii stahu pravé komory a zvýšení napětí stěny. Hypertrofický myokard je více náchylný k ischemii, která ještě zhorší dysfunkci komory, k dilataci dochází až v pozdních stádiích.

## **5.3. Pravá komora v systémové pozici**

V systémové pozici se pravá komora nachází asi u deseti až dvanácti procent všech vrozených srdečních vad [23]. Ne tak častými klinickými scénáři jsou vrozeně korigovaná transpozice velkých tepen, dvojtoková pravá komora často se společnou AV chlopní u isomerismu v rámci fontanovské cirkulace a systémová pravá komora u syndromu hypoplastického levého srdce taktéž u fontanovské cirkulace. Poměrně častou variantou stále zůstává pravá komora u pacientů po atriální korekci. K horší prognóze nemocných s pravou komorou v systémové pozici ve srovnání s levou komorou obecně přispívají zejména její již zmíněná odlišná fibromuskulární architektura, tvar a funkce, odlišná adaptace pravé komory na tlakové nebo objemové přetížení. Vrozené abnormality trikuspidální chlopně a intrinzické nebo získané poruchy vedení jsou pak vlastní jednotlivým druhům výše zmíněných vrozených vad.





### Pravá komora v systémové pozici u různých srdečních vad - schémata

TGA/Mustard – transpozice velkých tepen po Mustardově atriální korekci

ccTGA/PS/VSD – korigovaná transpozice velkých tepen s pulmonální stenózou a defektem komorového septa

DIRV/DORV/PS – dvojvtoková a dvojtoková pravá komora s pulmonální stenózou

HLSH, extrakardiální TCPC – hypoplastické levé srdce a extrakardiální totální kavopulmonální spojení

## 5.4. Srdeční selhání systémové pravé komory po atriální korekci

### 5.4.1. Patofyziologie hypertrofie myokardu

Pravá komora je v případě transpozice velkých tepen ihned po narození součástí systémové cirkulace a v této pozici zůstává i po provedení atriální korekce. Z tohoto důvodu je nepřetržitě vystavena působení systémového tlaku a tím zvýšenému afterloadu. Kompenzační odpovědí na tlakové přetížení je rozvoj hypertrofie, jejímž cílem je snížení napětí stěny komory (wall tension), spotřeby kyslíku a zvýšení efektivity srdeční práce. Je známo, že již velmi brzy po narození jsou kardiomyocyty plně diferencovány a jejich počet je konečný. Proto při rozvoji hypertrofie nemůže docházet k navýšení jejich počtu, ale jen jejich zvětšení, zvýšení syntézy proteinů a změně organizace sarkomer. Existují dva typy hypertrofie – fyziologická a patologická. Fyziologická hypertrofie myokardu vzniká při fyzické zátěži nebo v graviditě. Patologická hypertrofie vede k rozvoji srdečního selhání, kdy nepoměr mezi potřebou a dodávkou kyslíku způsobuje ischemii, arytmie, náhlou smrt. Hypertrofie myokardu je proto obecně považována za prediktor kardiovaskulární mortality a morbidit [24]. V případě pravé komory v systémové pozici je nejprve hypertrofie adaptivní reakcí na hemodynamické přetížení, teprve později dojde k přesmyku na patologickou remodelaci. Proces maladaptivní hypertrofie je komplexní a zahrnuje mnoho metabolických, humorálních a imunologických mechanismů. Srdce snižuje kapacitu pro oxidaci tuků a místo toho jako zdroj k získávání energie více využívá glukózu. Dochází k navýšení glykolýzy a dysregulaci vychytávání glukózy. Snižuje se oxidace mastných kyselin a větvených aminokyselin, zvyšuje se oxidace ketonů. Snížení mitochondriální oxidativní kapacity znamená snížení kapacity syntézy ATP [25]. Růstové faktory, jako jsou insulin-growth factor 1 (IGF-1) a transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) jsou prostřednictvím aktivace receptorů tyrozin kinázy zodpovědné za adaptivní fyziologickou hypertrofii. Naopak humorální faktory jako katecholaminy, angiotenzin II a endotelin-1, které aktivují receptory G proteinu (GCPR) navozují kaskádu patologické hypertrofie. Prostřednictvím GCPR je výrazně zvýšena intracelulární hladina kalcia, které se váže na kalmodulin a kalcineurin. Ten je aktivován a pevně se váže na serinová rezidua nukleárního faktoru T buněk (NFAT transkripční faktor), která defosforyluje a tím umožní jejich translokaci do jádra a aktivaci genové exprese patologické hypertrofie. Tohoto procesu se účastní i MAPK (mitogen activated protein kinázy). Charakteristickým rysem patologické hypertrofie myokardu je změna fetální genetické exprese ve smyslu upregulace těžkého

myosinového řetězce beta (MHD- $\beta$ ) na úkor v dospělosti převažující isoformy alfa (MHC- $\alpha$ ), skeletálního alfa aktinu (SKA) a genů atriálního natriuretického faktoru (ANF). Hypertrofii ještě akcentuje zánětlivá reakce, která je v myokardu při tlakovém přetížení všudypřítomna. Intersticiem infiltrují zánětlivé buňky – makrofágy, T-lymfocyty. Zvyšuje se exprese cytokinů, jako jsou interleukiny IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-1RA a tumor necrosis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ), dochází k aktivaci signálních zánětlivých mechanismů jako je nukleární faktor kappa B (NF- $\kappa$ B). Je již zcela jasně prokázáno, že IL-6 navozuje hypertrofii in-vitro i in-vivo. Makrofágy M1 navozují zánětlivou reakci v srdci prostřednictvím uvolnění cytokinů a urychlením apoptózy. Významou roli v patogenezi hypertrofie hraje oxidativní stres. Reaktivní kyslíkové radikály (ROS) aktivují velké množství signálních procesů účastnících se hypertrofie a remodelace, včetně tyrozin kináz, protein kinázy C (PKC) a MAPK. Nejdůležitější úlohou ROS při fibrotické remodelaci je jejich interakce s extracelulární matrix a aktivace matrix-metaloproteináz jejich posttranslační modifikací a iniciace apoptózy kardiomyocytů [26].

#### **5.4.2. Systolická dysfunkce – etiopatogeneze**

Při déletrvajícím tlakovém přetížení se pravá komora v systémové pozici postupně stává hypertrofickou. Dochází ke změně mechaniky stahu s predominantní cirkumferenciální kontrakcí, která převažuje nad longitudinální, zcela mizí příspěvek torze komory. Koronární zásobení pravou koronární arterií, která má ještě poměrně často abnormální větvení, nemusí postačovat zvýšeným metabolickým nárokům hypertrofické komory [27]. Chronická mikrovaskulární ischemie a dlouhodobé tlakové přetížení vedou k rozvoji difúzní fibrózy, která způsobuje snížení luisotropie, diastolickou dysfunkci a poté i systolickou dysfunkci. V práci Milaneho vykazovalo při klidovém vyšetření SPECT/radionuklidové ventrikulografii poruchu perfuze 26 % segmentů myokardu, po aplikaci dypiridamolu stoupl počet hypoperfundovaných segmentů na 45 %. Všechny hypoperfundované segmenty byly zároveň hypokinetické, což podle autorů svědčilo pro poruchu koronárního zásobení [28]. Metodologickým problémem této práce však byla skutečnost, že při větší hypertrofii zbytku komory se tenčí stěna mohla chybně jevit jako defekt perfuze. Proto na tuto práci navázal Singh, který při vyšetření PET a hyperemii navozené adenzinem zjistil, že průtoková rezerva myokardu (myocardial flow reserve) byla u systémových pravých komor podstatně nižší než u kontrol [27]. Totéž prokázal Hauser [29], v jehož práci se po aplikaci adenzinu sice navýšil průtok myokardem (myocardial blood flow), ale v podstatně menší míře než u kontrol. Rezerva koronárního průtoku (coronary flow reserve) byla u pacientů s transpozicí velkých tepen  $2.3 \pm 0.6$  na rozdíl od kontrol, kde

dosahovala  $4.1 \pm 0.73$ , rozdíl byl statisticky významný. Hauser u všech pacientů provedl koronarografii, u žádného z nich nešlo o poruchy epikardiálních koronárních arterií ve smyslu stenózy či sníženého průtoku. Vyslovil tedy hypotézu, že se spíše jedná o poruchy vazoreaktivity a mikrocirkulace. Zde je nutno dodat, že poruchy mikrocirkulace mohou být teoreticky též zapříčiněny mikroembolizacemi při mimotělním oběhu v průběhu korektivní operace nebo déletrvající výraznou hypoxemií ještě před korekcí vady. Je jasné, že v hypertrofickém myokardu systémové pravé komory je denzita koronárních arterií snižena. Pak se pravděpodobně může jednat o ischemii v důsledku nevyrovnání zásobení při zvýšených požadavcích na dodávku kyslíku hypertrofickým myokardem. Pro to by svědčilo vysoké procento pacientů s výskytem post-ejekční longitudinální kontrakce myokardu, kdy se komora kontrahuje ještě po konci elektrické systoly na ekg. Tato nekoordinovaná kontrakce myokardu je obecně vysoce senzitivní známkou ischemie myokardu, zvláště v jejích časných fázích [30]. Poruchy perfuze a přítomnost fibrózy mohou být také zdrojem elektrické nestability a poruch rytmu, které jsou u pacientů po atriální korekci TGA prognostickým faktorem náhlé smrti. Ischemie může mít vliv na zvýšení end-diastolického a end-systolického objemu pravé komory při zátěži, tak jak tomu je u ischemické choroby srdeční. Navíc index hmoty pravé komory (RV mass index) negativně koreluje s její ejekční frakcí [31].

Zvýšený výskyt fibrózy v myokardu systémové pravé komory byl potvrzen při vyšetření magnetickou rezonancí srdce. Bylo opakovaně prokázáno, že vyšší podíl fibrózy byl statisticky sdružen se sníženou systolickou funkcí pravé komory a sklonem ke vzniku arytmií. To platilo jak pro vyšetření pozdním sycením – late gadolinium enhancement (LGE) ke stanovení fokální fibrózy [31,32], tak pro difuzní fibrózu měřenou metodou ECV (extracellular volume) [33]. Fokální fibróza byla Babu-Narayan prokázána u 61 % pacientů, nejčastěji na přední stěně a v trabekulách volné stěny, korelovala s ejekční frakcí pravé komory, výskytem arytmií a disperzí QT, což je prognostický marker komorové tachykardie. Častěji se vyskytovala u starších pacientů [31]. V práci Broberga byla extracelulární difuzní fibróza významně vyšší než u kontrol a korelovala statisticky s hladinou NTpro-BNP a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou (arymie, hospitalizace pro srdeční selhání, transplantace, úmrtí z kardiovaskulárních příčin) [33]. Příčiny systolické dysfunkce systémové pravé komory jsou tedy multifaktoriální. S postupem času nevyhnutelně dochází k rozvoji dilatace komory a dilataci trikuspidálního anulu. Důsledkem je vznik nebo progresse již existující regurgitace systémové atrio-ventrikulární chlopně, jež způsobuje objemové přetížení a další zhoršení systolické funkce dilatované pravé komory. Preexistující trikuspidální regurgitace může být způsobena buď

anomálií trikuspidální chlopně nebo nedostatečnou pevností anulu při přidruženém defektu komorového septa. Tradičně nebyla trikuspidální regurgitace považována za příčinu, ale důsledek selhání systémové pravé komory.

### 5.4.3. Diastolická dysfunkce, patofyziologie průtoku síňovými tunely

Remodelace pravé komory výrazně ovlivňuje její diastolickou funkci, na níž se také významnou měrou podílejí vlastnosti intraatriálních tunelů. Podle některých prací závisí tepový objem systémové pravé komory a hlavně schopnost jeho navýšení při zátěži převážně na preloadu, který je z velké části determinován právě funkcí intraatriálních tunelů. Je velmi pravděpodobné, že neschopnost navýšit tepový výdej při zátěži významně ovlivňuje zátěžovou kapacitu. Ladoucer ve své práci hodnotila průtok intraatriálními tunely pomocí magnetické rezonance srdce [34] a prokázala, že u TGA bylo časné plnění systémové pravé komory oproti kontrolám sníženo, a to na základě nižšího vrcholového plicního průtoku s normalizovaným plicním objemem (stanoveno MR Ef/FV) a vyšší časnou vrcholovou plicní rychlostí s normalizovanou časnou vrcholovou rychlostí myokardu (stanoveno echokardiograficky Eus/Ea) ( $P \leq 0.04$ ). Tepový objem systémové pravé komory statisticky významně koreloval s velikostí tunelů plicních žil. Poměr Ef/FV významně koreloval se zátěžovou kapacitou (která byla snižená) a NT-proBNP (jehož hladiny byly elevovány). Ve studii Reicha [35], která byla prováděna radionuklidovou ventrikulografií byl vrcholový plicní průtok snížený, hodnoty frakce rychlého plnění levé komory a síňového podílu byly patologické až u 80% pacientů. Poměr jednotlivých fází plnění levé komory v diastole byl abnormální – rychlá plicní frakce byla snížena, pomalá plicní frakce byla zvýšena, stejně jako frakce plnění komory při systole síní. Abnormální plnění komor tedy nezávisí pouze na jejich diastolických vlastnostech, ale možná největší měrou právě na vlastnostech intraatriálních tunelů.

### 5.4.4. Průměrné hodnoty parametrů systolické funkce pravé komory v literatuře

Publikované průměrné hodnoty ejekční frakce systémové pravé komory u dospělých po atriální korekci TGA se překvapivě většinou pohybují na dolní hranici normy pro pravou komoru v subpulmonální pozici. V práci Samyna z roku 2019 mělo normální systolickou funkci pravé komory stanovenou pomocí MR srdce (RV EF >45%) sedmdesát čtyři procent pacientů [36]. Schneider uvádí průměr  $52\% \pm 11\%$  a medián 41% [37]. V práci Jimeneze-Juana byly průměrné hodnoty EF PK o něco nižší  $43 \pm 12\%$  [38]. V publikaci Samaraie se pohybovala průměrná EF PK okolo 44% (od 32 do 60%) [39]. Plymen et al. uvedli průměr  $51.4 \pm 7\%$  [40], LaRocca et al  $56 \pm 7\%$  [41] a Lorenz et al.  $51 \pm 9\%$  [42]. Hauser při vyšetření dobutaminovou magnetickou rezonancí zaznamenal, že průměrná EF PK  $48.8 \pm 3.2$  stoupla o 5,3 na  $52.9 \pm 5.5$  [29].



## 6. DIAGNOSTIKA FUNKCE A SELHÁVÁNÍ PRAVÉ KOMORY

### 6.1. Subjektivní hodnocení funkční třídy NYHA

Ke stanovení tíže nebo funkční závažnosti srdečního selhání se u nemocných s vrozenou srdeční vadou stejně jako u jiných pacientů používá semikvantitativní klasifikace NYHA (dle New York Heart Association) rozdělená na 4 funkční třídy. Hodnocení NYHA je subjektivní a ne zcela přesné. Je například známo, že rozlišení mezi stupni NYHA II a NYHA III je málo spolehlivé, interpersonální shoda mezi dvěma hodnotiteli dosahuje pouze 54%. I přes všechna negativa je ale klasifikace NYHA jediným hodnocením, které poskytuje informaci o stupni tolerance námahy nemocným. Vztah NYHA a  $VO_2$  max u 2781 pacientů s vrozenou srdeční vadou vyšetřených zátěžovým testem v Royal Brompton Hospital v období deseti let zkoumala Bredy [43]. NYHA a  $VO_2$  max silně statisticky korelovaly a NYHA byla i prediktorem mortality - stupeň III zvýšil riziko úmrtí 8,7krát. V práci Dase [44] korelovala NYHA u 175 pacientů s vrozenou srdeční vadou nejen s  $VO_2$  max., ale i dvojproduktem a ventilačním ekvivalentem pro oxid uhličitý.

### 6.2. Laboratorní vyšetření NTpro-BNP

NTpro-BNP je N-terminální fragment pro-BNP, který vzniká štěpením prohormonu na jeho aktivní formu. Je jedním ze skupiny natriuretických peptidů. Tyto cirkulující hormony regulují objem extracelulární tekutiny a krevní tlak. Jejich syntéza se zvyšuje při vzestupu napětí a plnicího tlaku v síních a komorách. BNP způsobuje zvýšení natriurézy a diurézy, vazodilataci, inhibuje systém renin-angiotenzin-aldosteron a antagonizuje sympatikus, čímž působí jako ochrana proti objemovému a tlakovému přetížení myokardu. K jeho produkci dochází v myokardu komor a síní, méně v centrální nervové soustavě, plicích, ledvinách, aortě a nadledvinách. V klinické praxi znamenají zvýšené hodnoty přetížení a selhávání srdce. Hodnota pod limitem normy má vysokou negativní prediktivní hodnotu (95 - 99 %) při vyloučení srdečního selhání. Koncentrace v krvi koreluje s dlouhodobou prognózou nemocných. U pacientů s vrozenou srdeční vadou je známo, že hodnoty NT-proBNP predikují mortalitu na srdeční selhání jak u nemocných s jednokomorovou, tak klasickou dvoukomorou cirkulací [45]. V práci Trojnarske korelovala hladina NT-proBNP s  $VO_2$  max. u všech druhů vrozených srdečních vad (koarktace aorty, Fallotova tetralogie, TGA, Fontanovská cirkulace, Eisenmengerův komplex) [46]. V práci Martineze-Quintana [47] korelovaly hodnoty NTpro-



BNP s rozměry a systolickou funkcí systémové pravé komory stanovenými echokardiograficky a tíží trikuspidální regurgitace, ne však s funkční třídou NYHA. Kotaska [48] prokázal u nemocných po atriální korekci TGA signifikantně elevované hodnoty NT-proBNP, více u Mustardovy korekce. Tyto hodnoty korelovaly jak s funkční třídou NYHA, tak s ejekční frakcí pravé komory. V práci Rubáčkové Popelové [49] byla hodnota NT-proBNP v multivariátní analýze jediným nezávislým prediktorem mortality u 87 pacientů po atriální korekci TGA.

### **6.3. Zobrazovací metody**

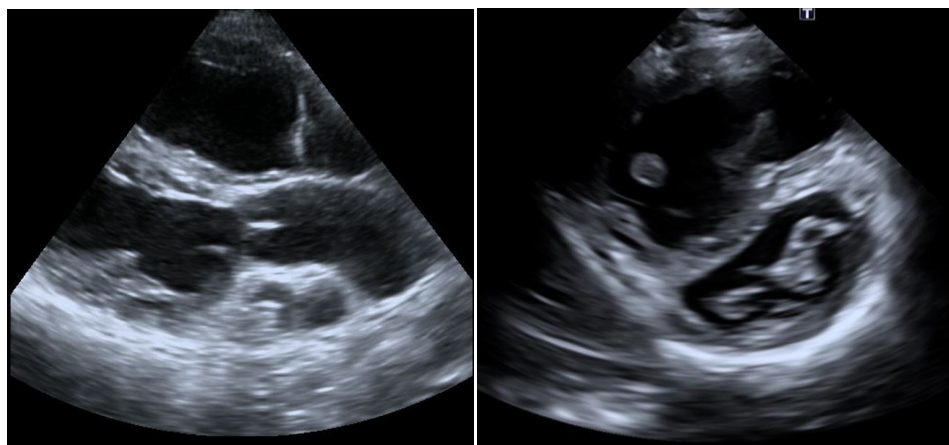
Nedílnou součástí pravidelného klinického vyšetření pacientů s vrozenou srdeční vadou je použití zobrazovacích metod, které by měly poskytnout přesné a reprodučibilní anatomické a hemodynamické informace. Sem patří echokardiografie, magnetická resonance a CT srdce, ve vzácnějších případech i katetrizační vyšetření.

#### **6.3.1. Echokardiografie**

##### **6.3.1.1. 2D, 3D**

Nejrozšířenější zobrazovací metodou je echokardiografie – široce dostupná a přenosná metoda, která jen minimálně zatěžuje pacienty. Je metodou první volby ke zhodnocení velikosti a funkce pravé komory, jejíž přesná měření jsou vzhledem k již výše zmíněnému komplexnímu tvaru obtížná. Z tohoto důvodu je při vyšetření nutno využít více akustických oken a rovin. Echokardiografie neměří objemy a ejekční frakci pravé komory přímo, ale poskytuje dostatek informací ke klinickému rozhodování a stanovení prognózy rizika. Většina parametrů funkce pravé komory v systémové pozici je hodnocena pouze semikvantitativně. Kvantitativně se doporučuje používat dopplerovskou metodu TAPSE – pohyb trikuspidálního anulu v systole, FAC – fractional area change a měřit rychlost pohybu myokardu prostřednictvím tkáňově dopplerovského vyšetření. Veškeré tyto parametry jsou bohužel ovlivněny tíží trikuspidální regurgitace, která, pokud je závažná, je může falešně nadhodnocovat. Přesto byla v literatuře zjištěna slabá, ale významná statistická korelace FAC a ejekční frakce pravé komory stanovené MR [50]. Slibnou alternativní metodou vyšetření objemů pravé komory se zdálo být 3D echo, ale ukázalo se, že je velmi obtížné získat kvalitní zobrazení kvůli limitaci zobrazovacími okny. Objemy a funkce jsou při tomto vyšetření často podhodnoceny, zvláště u dilatovaných komor [51]. Extenzivně byly zkoumány i takzvané dopplerovské indexy –  $dP/dt$ ; tkáňová

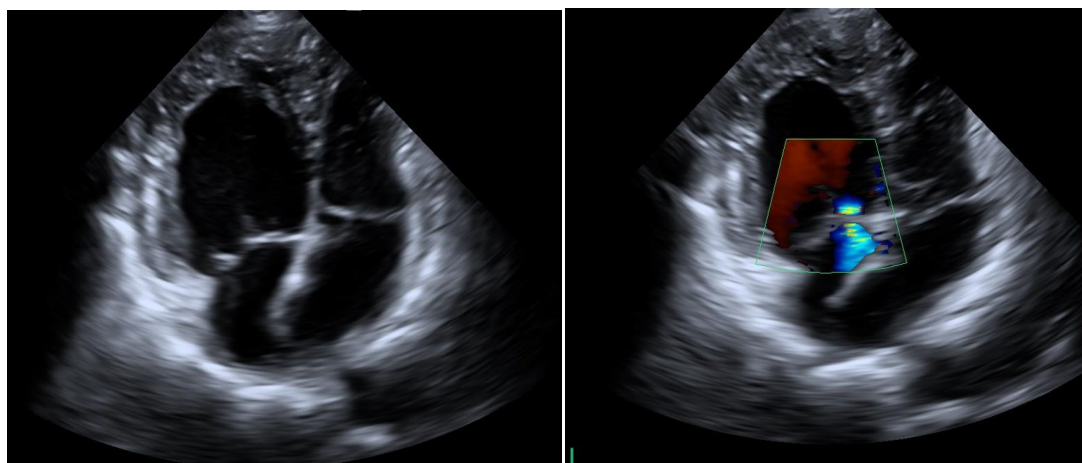
dopplerovská rychlost  $s'$  u trikuspidálního anulu. Korelace těchto indexů s echokardiograficky stanovenou ejekční frakcí pravé komory je velmi slabá a navíc nebyly validovány s MRI. O něco přesnější se zdá být TEI index, poměr součtu trvání izovolumické kontrakce a izovolumické relaxace oproti ejekčnímu času. Zkoumán je i IVA index - presystolická vrcholová rychlost/izovolumický akcelerační čas (čas izovolumické akcelerace).



#### **Echokardiografické zobrazení TGA po atriální koreci v základních projekcích**

A – zobrazení v dlouhé ose, plicnice a aorta paralelně vedle sebe odstupují z opačných komor,

B – krátká osa, levá komora se vpáčeným septem, systémová pravá komora dilatovaná



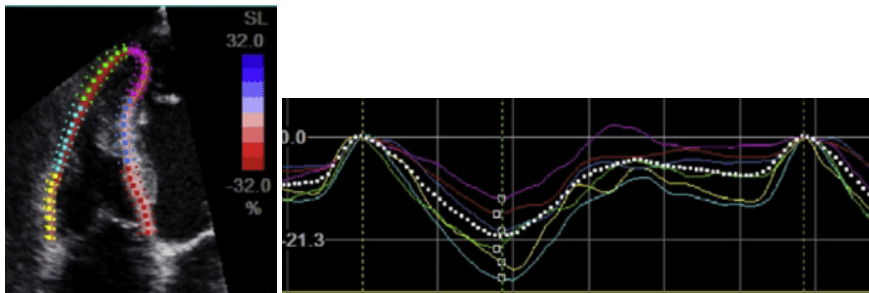
C – čtyřduťtinová projekce, levá komora utlačena dilatovanou pravou komorou

D – mírná regurgitace na systémové trikuspidální chlopni

Archiv autora

### 6.3.1.2. Strain, strain rate

Zdá se, že v budoucnu bude při hodnocení systolické funkce komory velmi užitečné využívat strain a strain rate. Longitudinální systolický strain je u pacientů po atriální korekci TGA významně snížen a snížení strainu koreluje se snížením RVEF [46]. Globální longitudinální strain nižší než -14% predikoval RVEF <45% s devadesátiprocentní specificitou a osmdesátitříprocentní sensitivitou. To jsou velmi slibná data a naznačují, že v budoucnu bude role stanovení strain rate prostřednictvím metody speckle-tracking u těchto nemocných nadále vzrůstat.



### Zobrazení strain rate echokardiografie

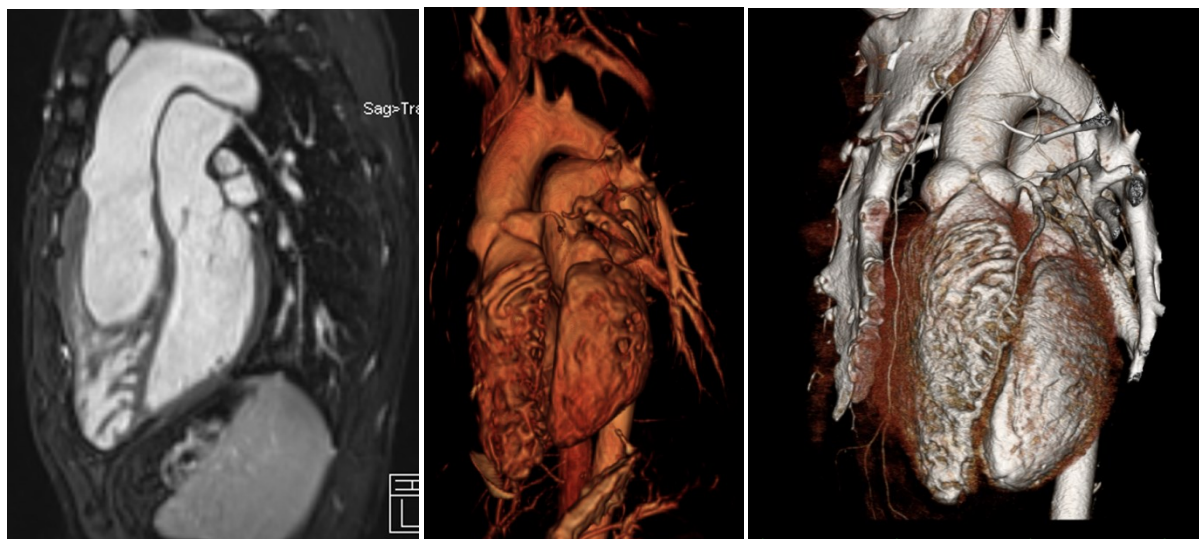
Archiv autora

### 6.3.2. Magnetická rezonance

Magnetická rezonance používá k vyšetření srdce silné magnetické pole a radiofrekvenční energii. Při měření z více srdečních cyklů poskytuje přesné a reprodučibilní údaje pro komplexní zhodnocení srdeční anatomie a funkce včetně měření objemů a funkce komor, angiografie, kvantifikace průtoku krve, zhodnocení perfuze myokardu včetně spolehlivého zobrazení koronárních tepen a výskytu fibrózy. Umožňuje konzistentní a neinvazivní vysoce kvalitní zobrazení bez ohledu na rozměry pacienta bez použití ionizujícího záření. Nevýhodou této metody je, že u pacientů s implantovaným kardiostimulátorem, kterých je u TGA poměrně vysoké procento (cca 15%) je toto vyšetření kontraindikováno. Metalické stenty a okludéry nejsou kontraindikací, ale jdou zdrojem významných artefaktů, čímž znemožňují dobré zobrazení. V tomto případě je vhodnější použít CT, protože bylo již dostatečně prokázáno, že objemové výpočty obou těchto vyšetření spolu dobře korelují [52].

Magnetická rezonance je metodou volby a zlatým standartem při zobrazení anatomie a výpočtu funkce pravé komory, i když v této oblasti zatím neexistuje univerzální konsensus. K jejímu stanovení se používá výpočet objemů z krátké osy. Definice hranice endokardu je poměrně obtížná vzhledem k výrazné trabekulizaci a výskytu papilárních svalů, navíc úsek těsně pod

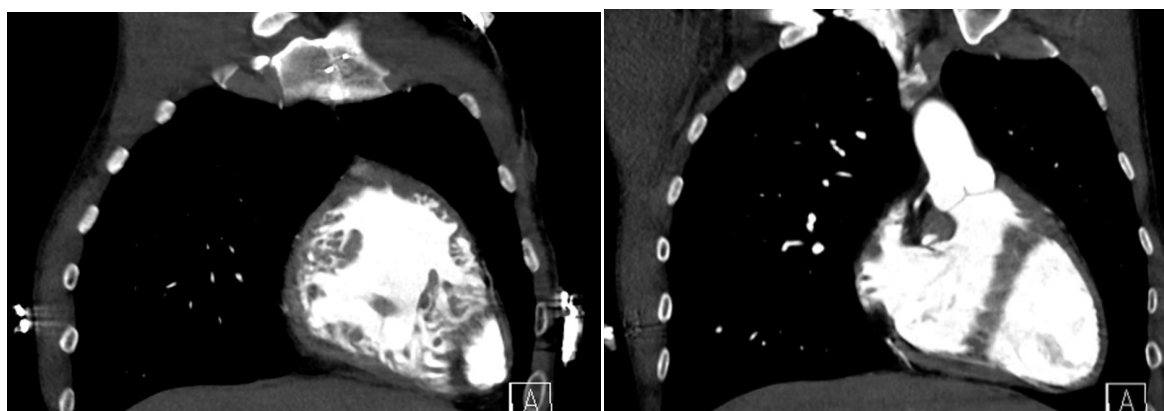
trikuspidální chlopní je obtížně hodnotitelný kvůli „sestupu“ trikuspidálního anulu v systole. Z tohoto důvodu je možná vyšší intrapersonální a interpersonální variabilita hodnocení. MR angiografie zobrazuje velké tepny, metoda gadolinium enhancement stanoví výskyt fibrózy a postup myocardial tagging zacyhtí dyssynchronii stahu. Strukturu trikuspidální chlopně lze zobrazit pomocí cine imaging a regurgitační frakci vypočítat prostřednictvím zobrazení fázového kontrastu a flow velocity mapping.



### MR zobrazení paralelního průběhu velkých tepen

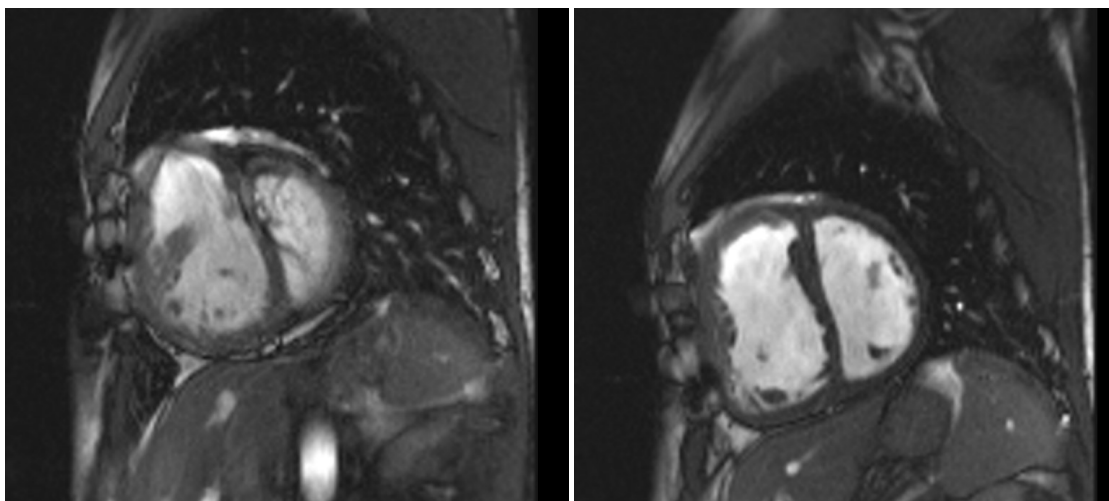
A – dvojrozměrné zobrazení

B, C – trojrozměrné zobrazení



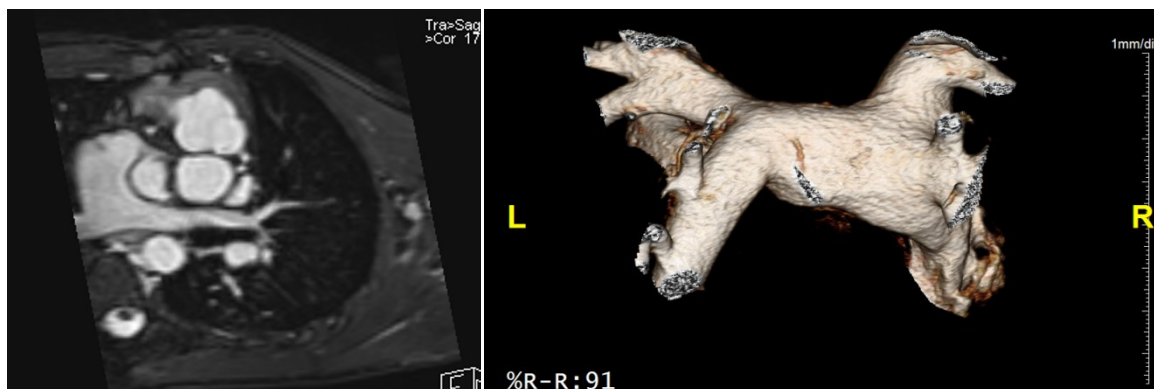
### Dvojrozměrné řezy pravé a levé komory k výpočtu funkce komor

A, B – CT zobrazení



### Dvojměrné řezy pravé a levé komory k výpočtu funkce komor

C, D – MR zobrazení



### Zobrazení tunelů plicních žil MR srdce

A – řezy

B – trojrozměrné zobrazení

Archiv autora, se svolením MUDr. Theodora Adly, Klinika zobrazovacích metod FN Motol

## 7. TERAPIE

Bezpříznaková systolická dysfunkce systémové pravé komory nemá být podle Doporučení pro vrozené srdeční vady Evropské kardiologické společnosti z roku 2020 nijak medikamentózně léčena, neexistují žádné důkazy z menších či větších studií, které by prokázaly účinnost ACE inhibitorů, blokátorů AT receptoru, antagonistů aldosteronu a betablokátorů, ať už samotných nebo v kombinaci. Při rozvoji symptomů se v léčbě dobře uplatní diuretika. Při výskytu arytmií je podávání antiarytmické léčby nutno indikovat s rozvahou vzhledem k již výše uvedené tendenci k poruchám sinusového uzlu. [53]

## 8. POROVNÁNÍ S PRAVOU KOMOROU V SYSTÉMOVÉ POZICI U VROZENĚ KORIGOVANÉ TRANSPOZICE VELKÝCH TEPEN

CcTGA představuje zcela jiné anatomické uspořádání. Jedná se o atrioventrikulární, ale současně i ventrikuloarteriální diskordanci. Pravá síň ústí do levé komory, ze které odstupuje plicnice, zatímco levá síň pokračuje do morfologicky pravé komory, ze které odstupuje aorta. Osud pravé komory u této vrozené srdeční vady je velmi variabilní a závisí převážně na přidružených vadách, které jsou poměrně časté. Patří k nim defekt komorového septa, pulmonární stenóza a ebssteinoidní anomálie trikuspidální systémové atrioventrikulární chlopně u asi 70% nemocných. K rozvoji dysfunkce systémové pravé komory přispívá i inverze koronárního zásobení. Symptomy srdečního selhání pravé komory se nejčastěji objevují mezi čtyřicátým a padesátým rokem věku. Anomální regurgitující systémová AV chlopně způsobuje objemové přetížení a postupnou dilataci PK a k její plastice nebo náhradě je nutno přistoupit dříve než se rozvine dysfunkce systémové pravé komory. Tíže trikuspidální insuficience totiž predikuje dlouhodobou mortalitu. Dalším nepříznivým faktorem je predispozice ke vzniku kompletního AV bloku, která činí 3% ročně. Implantace kardiostimulátoru může prohloubit dysfunkci systémové komory při dyssynchronii stahu a proto je s výhodou, pokud je kardiostimulace indikována, provést biventrikulární stimulaci.

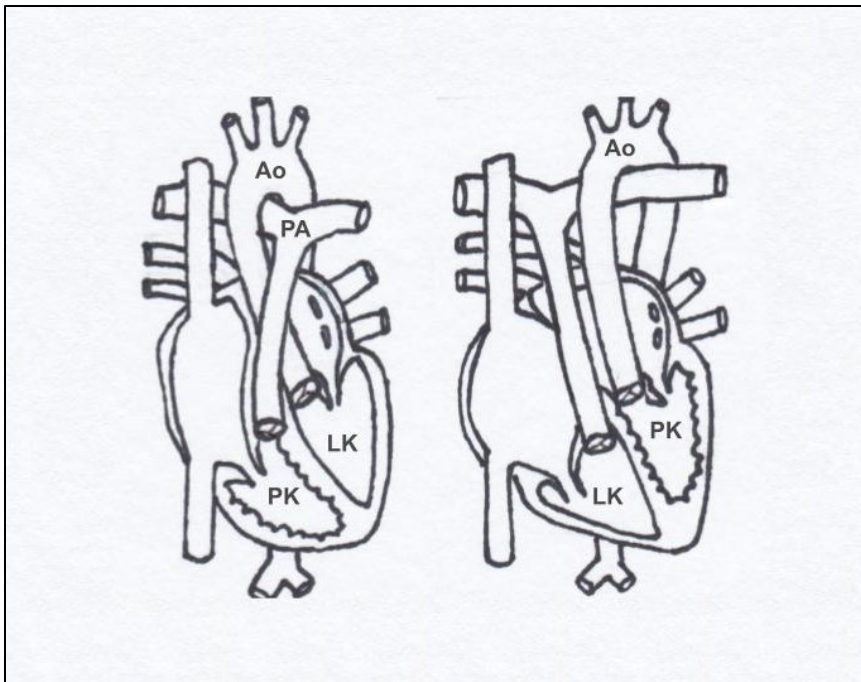


Schéma korigované transpozice velkých tepen

## 9. ZÁTĚŽOVÁ KAPACITA

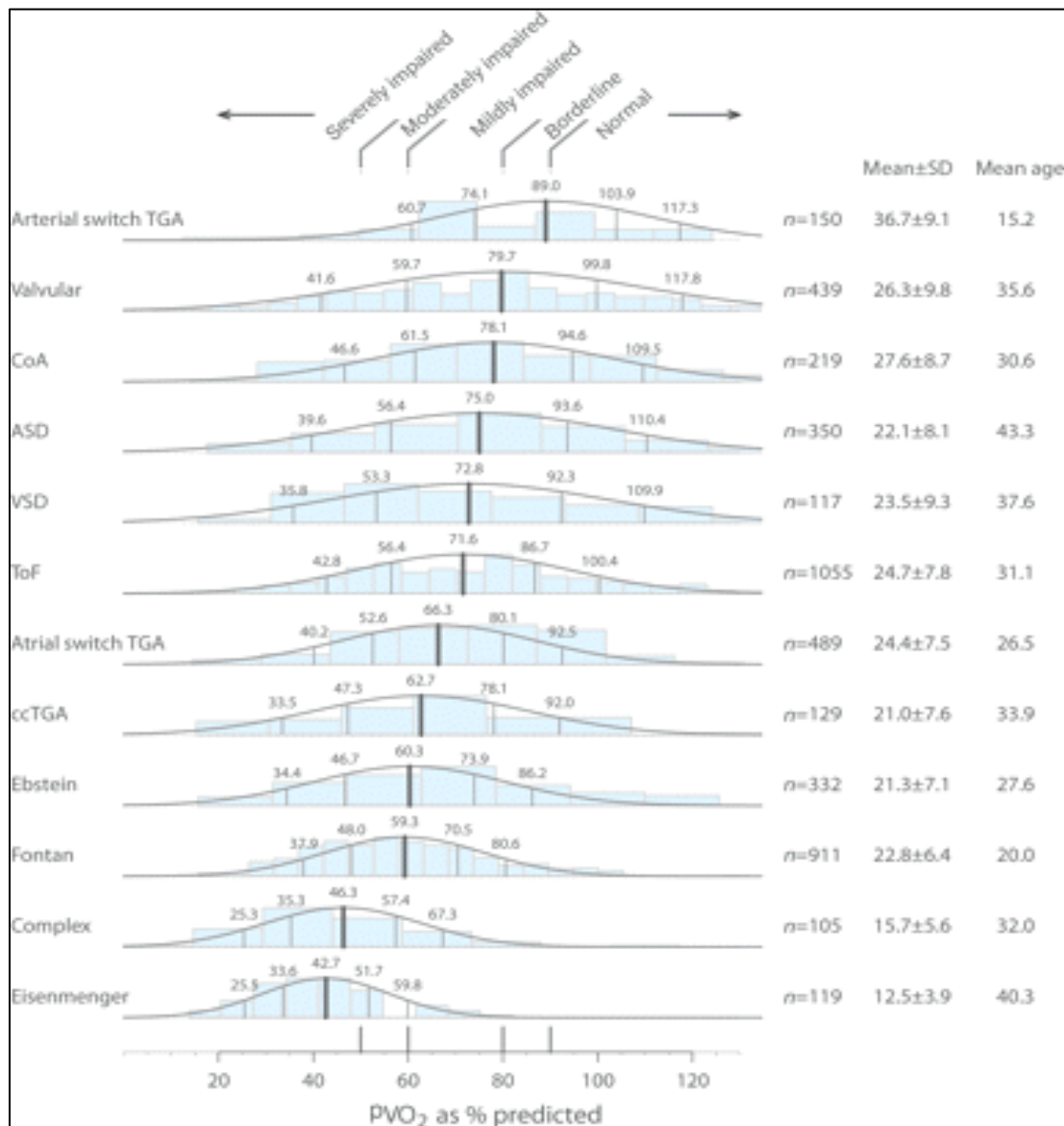
### 9.1. Principy zátěžového testu a základní parametry

Zátěžové vyšetření slouží k vyšetření tolerance zátěže [54, 55]. Zátěž se nejčastěji provádí na byciklovém ergometru, méně často na běžícím pásu. Při postupném navyšování zátěže buď lineárně nebo inkrementálně je snímáno ekg a kontinuálně měřena koncentrace dýcháných plynů a průtoků vzduchu. Po zahřívací fázi nastupuje vlastní vzestupná zátěž, která by ideálně měla trvat 8 – 12 minut. Délka zátěže je nejčastěji limitována příznaky a vůlí pacienta, proto je pro dosažení maximální zátěže velmi důležité nemocného správně motivovat. Z bezpečnostních důvodů zátěžové vyšetření ukončujeme při výskytu arytmií, poklesu systolického tlaku o 20 mm Hg, známkách ischemie a závažné desaturaci pod 80%. Po fázi zátěže následuje fáze zotavení. Hlavním hodnoceným parametrem je maximální spotřeba kyslíku pracujícími tkáněmi,  $VO_2 \text{ max}$ , která je výrazem maximální dosažitelné aerobní kapacity. Odráží jednak schopnost kardiovaskulárního systému dodat kyslík do tkání, ale také využití kyslíku ve svalech.  $VO_2 \text{ max}$  zdravého jedince by měla dosáhnout 90% normy pro dané pohlaví a věk. Tepová reakce na zátěž by měla být přibližně 10 tepů na každé 3,5 ml  $VO_2/\text{kg}/\text{min}$  a měla by dosáhnout alespoň 85% maximální tepové frekvence z normativních tabulek. Shodně přibližně o 10 mm Hg stoupá systolický tlak krve při každých 3,5 ml  $VO_2/\text{kg}/\text{min}$ , ale diastolický tlak se nemění. Anaerobní práh (AT) v procentech  $VO_2 \text{ max}$  je odrazem změny metabolismu na rychlou glykolýzu a produkci laktátu a projevuje se disproporčním nárůstem  $VCO_2$ . Je známkou horního limitu intenzity fyzické zátěže, kterou lze provádět po delší dobu. Jeho normální rozmezí je mezi 50-60% vrcholové  $VO_2 \text{ max}$ . RER je poměr  $VCO_2$  k  $VO_2$  v úrovni úst. Jedná se o tkáňový respirační kvocient, jehož hodnota vyšší než 1,1 znamená výborné úsilí. Může být ovlivněn nepoměrem mezi ventilací a perfuzí v plicích a dechovou kompenzací laktátové acidózy ve tkáních. Poměr minutové ventilace VE ke spotřebě kyslíku  $VO_2$  ( $VE/VO_2$ ) popisuje spotřebu kyslíku pracujícími svaly. Při zátěži nejprve klesá, poté opět stoupá a neměl by přesáhnout hodnotu 40. Intenzitu minutové ventilace nutnou k eliminaci  $CO_2$  vyjadřuje poměr  $VE/VCO_2$ , jejichž vztah by měl být od počátku zátěže lineární a křivka by měla být více strmá od dosažení respirační kompenzace metabolické acidózy. Čím strmější křivka, tím je vylučování  $CO_2$  z organismu horší. Sklon této křivky větší než 30 je abnormální. Saturace krve kyslíkem  $SpO_2$  by v průběhu zátěže neměla klesnout o více než 5%.



## **9.2. Význam zátěžových testů u pacientů s vrozenou srdeční vadou – stanovení prognózy, kvalita života**

Ve stěžejní práci Dillera bylo provedeno zátěžové vyšetření u 335 pacientů celého spektra VSV.  $VO_2$  max byla u všech vrozených vad snížena a predikovala hospitalizace a úmrtí a byla sdružena s frekvencí a délkou hospitalizace [56]. Multivariabilními koreláty  $VO_2$  max. byly vrcholová/maximální tepová frekvence, plicní hypertenze, pohlaví, FEV a BMI. Ve stejné práci byla  $VO_2$  max významným prognostickým faktorem u nemocných se systémovou pravou komorou [56]. V práci Hagera [57], v níž 149 nemocných s vrozenou srdeční vadou podstoupilo zátěžové vyšetření a vyplnilo dotazníky kvality života, korelovala maximální spotřeba kyslíku významně jak s kvalitou života tak se subjektivním hodnocením fyzické zdatnosti.



### VO2 max. u jednotlivých vrozených srdečních vad

Kempny A, Dimopoulos K, Uebing et al. Reference Values for Exercise Limitations among Adult with Congenital Heart Disease. Relation to Activities of Daily Life-Single Centre Experience and Review of Published Data. Eur Heart j. 2012;33: 1386 – 1396

### 9.3. Zátěžová kapacita pacientů po atriální korekci TGA a vztah jednotlivých parametrů k maximální spotřebě kyslíku

V průřezu literaturou je zátěžová kapacita pacientů po atriální korekci transpozice velkých tepen obecně nízká. Inart [58] uvádí průměrnou  $VO_2$  max  $21.5 \pm 5.8$  ml/kg/min – tj.  $57 \pm 14\%$  normy; Helsen [59]  $24.1 \pm 7.4$  mL/kg/min, -  $69 \pm 17\%$  normy; Rog [20]  $26,4 \pm 6,27$  a Winter [60]  $26 \pm 7$  ml/min/kg, to jest  $79 \pm 26\%$  predikovaných hodnot. V práci Hagera [57] byla  $VO_2$  max  $29$  ml/kg/min, Hausera [29]  $30,1 \pm 13,9$  a Plymena [61]  $22 \pm 8$  ml/kg/min. V práci Kempnyho [62], která zahrnovala CPET všech pacientů vyšetřených v Royal Bromton Hospital v celkovém počtu 2129 a zároveň metaanalýzu 23 prací u dalších 2286 pacientů s vrozenou srdeční vadou, patřilo do podskupiny TGA po atriální korekci 489 pacientů průměrného věku 26,5 roku. Jejich průměrná  $VO_2$  max. byla  $24 \pm 7,5$  ml/min/kg, tedy 50. percentil představoval 66,3% predikované hodnoty sedentárně žijících zdravých jedinců.

Inart ve své práci neprokázal korelaci žádných z echokardiograficky odvozených nebo MR parametrů hodnotících systolickou funkci systémové pravé komory v klidu k maximální spotřebě kyslíku při zátěži [58]. V práci Helsen nekorreloval žádný z parametrů systolické funkce pravé komory hodnocený echokardiograficky u 105 pacientů nebo magnetickou rezonancí u 46 pacientů s  $VO_{2max}$ . ani po adjustaci na přidružené defekty nebo přítomnost kardiostimulátoru [59].

V práci Wintera byl zkoumán vztah klidové funkce pravé komory a schopnost navýšit srdeční index při zátěži k  $VO_2$  max. [60]. Tepový objem a srdeční výdej byly hodnoceny fotopletysmografií a korigovány na BSA, zároveň bylo provedeno vyšetření magnetickou rezonancí a výpočet enddiastolického objemu, endsystolického objemu, ejekční frakce a tepového objemu, odebrána hladina NTpro-BNP. Schopnost navýšit srdeční výdej při zátěži byla nezávislá na klidové funkci systémové pravé komory. Pacienti po atriálním switchi ale nedokázali navýšit tepový objem, což mohlo být teoreticky způsobeno jednak omezením průtoku tunely, ale také sníženou rezervou průtoku koronárními arteriemi. Roest ve své práci provedl MR kompatibilní zátěžové vyšetření a zjistil, že při zátěži se zvýšil enddiastolický a mírně i endsystolický objem, ale nedošlo ke zlepšení ejekční frakce pravé komory a jen velmi malému nesignifikantnímu zvýšení tepového objemu (u zdravých normálních jedinců se při zátěži EDV nemění a ESV klesá). To platilo pro pravou i levou komoru. Klidová ejekční frakce

pravé komory nekorelovala s  $VO_2$  max., ale EF při zátěži a její změna z klidu do zátěže ano. Derrick a kolegové [63] při dobutaminovém vyšetření a analýze křivek tlak-objem zjistili normální kontraktilní rezervu, a tak se domnívali, že nemožnost navýšit tepový objem je způsobena restrikcí proudění tunely. To také navrhli Tulevski [64] při kombinaci dobutaminového vyšetření a MR srdce a Reich [35]. Tím vyslovili hypotézu, že afterload asi nehraje u atriální korekce podstatnou roli.

## 10. NÁVRH HYPOTÉZY A CÍLE ŘEŠENÍ

Tolerance zátěže významně ovlivňuje kvalitu života a je zároveň prognostickým faktorem morbidity a mortality u dospělých s vrozenou srdeční vadou. Proto je jedním z nejvýznamnějších vyšetření při kontinuálním sledování pacientů s TGA.

Publikované literární práce jsou velmi rozporuplné stran hodnot funkce systémové pravé komory a maximální spotřeby kyslíku při zátěži i vlivu jednotlivých parametrů na VO<sub>2</sub> max.

### Hypotéza I

Hodnoty systolické funkce systémové pravé komory u nemocných po atriální korekci TGA jsou jen mírně snížené. Hodnoty maximální spotřeby kyslíku při zátěžovém vyšetření jsou u těchto pacientů v porovnání s normální populací výrazně snížené.

### Cíl I

Vyhodnotit systolickou funkci pravé komory souboru všech pacientů po atriální korekci TGA ambulantně sledovaných v poradně pro VSV v dospělosti dvěma nezávislými metodami – echokardiograficky a prostřednictvím magnetické rezonance a porovnat obě vyšetření. Charakterizovat soubor nemocných ve vztahu k maximální spotřebě kyslíku při zátěži.

### Hypotéza II

Schopnost navýšit srdeční výdej závisí na schopnosti navýšit tepový výdej, tedy systolické funkci systémové komory, preloadu při průtoku přes tunely i tepové frekvenci při zátěži.

### Cíl II

Vyhodnotit vztah ejekční frakce pravé komory a tepové frekvence při zátěži k VO<sub>2</sub> max. Zhodnotit vztah NT-proBNP jako ukazatele srdečního selhání k VO<sub>2</sub> max.

Zjistit, zdali subjektivní tolerance zátěže koreluje s objektivním měřením.

### Hypotéza III

Dlouhodobé přežití pacientů po atriální korekci je ovlivněno komplexitou vady při narození, výběrem operační techniky a bezprostředním výskytem pooperačních reziduálních nálezů.

### Cíl III

U všech pacientů operovaných atriální korekcí v České Republice stanovit dlouhodobé přežití a vztah perioperačních parametrů k dlouhodobému přežití.

## **11. MATERIÁL A METODIKA I a II**

### **11.1. Pacienti**

Do první části studie bylo zařazeno všech 86 nemocných po Senningově korekci TGA v dětství sledovaných v naší ambulanci pro dospělé s vrozenou srdeční vadou, kteří se dostavili k ambulantnímu vyšetření v průběhu jednoho roku. Ze studie byli vyloučeni pouze nemocní s kardiostimulátorem, a to z důvodu nemožnosti podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí. Nemocní s komplexní TGA, která vyžadovala jiné operační řešení než atriální korekci, nebyli do studie zařazeni. Studie byla schválena etickou komisí a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

### **11.2. Klinické vyšetření a diagnostické testy**

Byla odebrána detailní anamnéza se zaměřením na funkční stav pacienta a stanovena třída NYHA. Při pečlivém klinickém vyšetření byly sledovány příznaky srdečního selhání. V rámci laboratorních odběrů byl provedeno vyšetření NT-proBNP. Při vyhodnocení Holterovského monitoringu EKG byla cílena pozornost na přítomnost poruchy sinusové automacie ve smyslu sinusové bradykardie, junkčního rytmu nebo ektopického síňového rytmu.

### **11.3. Echokardiografie**

Všechna echokardiografická vyšetření byla provedena jedním vyšetřujícím, konvexní sondou o frekvenci 2,5-5 MHz přístroje Vivid 9 (GE Medical Health System). Transthorakální vyšetření probíhalo v poloze na zádech a na levém boku dvoudimenzionální a dopplerovskou technikou ve standartních projekcích podle doporučení Evropské kardiologické společnosti a Americké echokardiografické společnosti. Funkce systémové pravé komory byla hodnocena vizuálně - semikvantitativně a popsána jako dobrá při ejekční frakci nad 50%, mírně snížená (35-50%) a závažné snížená (méně než 35%). Trikuspidální regurgitace byla hodnocena jako neexistující, mírná, střední nebo závažná.

### **11.4. Magnetická rezonance**

Vyšetření byla prováděna na zařízení Avanto 1,5T. Standartní porotokol zahrnoval axiální, koronární a sagitální roviny v rovnovážném stavu (SSFP), cine SSFP and kontrastní angiografii. K měření objemů bylo použito retrospektivně gatované konsektivní cine SSFP (šíře řezu 8 mm, mezera 2 mm, 25 fází). Hranice endokardu byla vyznačena manuálně v enddiastole a endsystole. Výpočet ejekční frakce (enddiastolický objem – endsystolický

objem/enddiastolický objem) byl vyjádřen v procentech jak pro systémovou pravou, tak pro subpulmonální levou komoru.

### **11.5. Zátěžové vyšetření**

Zátěžové vyšetření bylo provedeno na bicyklovém ergometru (Ergoselect 100P, Ergoline, Bitz, Německo) podle standartizovaného protokolu s navyšováním zátěže o 0,5 Wattů na kilogram každé tři minuty. Dýchané plyny byly analyzovány kalibrovaným analyzátozem Oxycon Pro s elektrochemickým senzorem kyslíku (CareFusion, Hoechberg, Německo). Tepová frekvence a EKG byly monitorovány kontinuálně. Na konci každého stupně zátěže byly zaznamenány periferní saturace kyslíku, tepová frekvence, tlak krve a EKG. Nemocní byli povzbuzováni, aby neukončovali zátěž až do průkazu anaerobního metabolismu. Žádný z nemocných nemusel ukončit test pro bolest na hrudi, arytmii nebo pokles krevního tlaku. Cílovými parametry byly maximální dosažená zátěž v poměru ke hmotnosti, maximální spotřeba kyslíku - VO<sub>2</sub>max. a tepová rezerva. Tepová rezerva byla vypočtena jako rozdíl tepové frekvence v maximální zátěži a v klidu.

### **11.6. Statistická analýza**

Kontinuální data jsou reportována jako průměr  $\pm$  SD a medián a rozptyl a kategorické proměnné jako počet a procenta. K párovým srovnáním byly použity Studentovy testy, pokud byla data normálně distribuována. Analýza vztahu mezi studovanými proměnnými byla prováděna neparametrickými statistickými metodami jako Kruskal-Wallis ANOVA, Mann-Whitney test, Fisherův exact test a Spearmanův korelační koeficient. K analýze byl využit R statistický software, verze 3.4.2., R Core Team (2017). Za statisticky významné byly považovány hodnoty  $p$  menší než 5%.



## 12. VÝSLEDKY I a II

Základní klinické charakteristiky a výsledky vyšetřovacích metod jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Průměrný věk pacientů při vyšetření byl  $28 \pm 3,5$  roku, medián 27,2 roku. Mužů bylo 74%. 63 nemocných (73%) bylo ve funkční třídě NYHA I, 22 (26%) ve funkční třídě NYHA II. Pouze jeden pacient udával funkční třídu NYHA III. Epizody junkčního rytmu nebo ektopického síňového rytmu byly při holterovské monitoraci ekg zachyceny u 45% nemocných, u nikoho nebyl detekován atrioventrikulární blok. Systolická funkce systémové pravé komory zjištěná echokardiograficky byla normální u 52 (60,1%) pacientů, mírně snižena u 31 (36,5%) a výrazně snižena pouze u tří (3,4%) nemocných. Při vyšetření magnetickou rezonancí srdce byla systolická funkce pravé komory významně snižena u dvou nemocných (2,2%), středně snižena u 36 (36%), normální u 48 (55,8%). Průměrná ejekční frakce systémové pravé komory při vyšetření MR byla  $51,9 \pm 7,9\%$ , průměrná ejekční frakce subpulmonální levé komory byla  $56,7 \pm 9,9\%$ . Průměrná hladina NT-proBNP byla  $124,3 \pm 23,59$  ng/l, elevace tohoto parametru nad 450 ng/l byla přítomna pouze u dvou nemocných. Jen u jednoho nemocného zařazeného na čekací listinu transplantace srdce byla hodnota NT-proBNP vyšší než 1000 ng/l. Průměrná maximální spotřeba kyslíku při zátěžovém vyšetření se pohybovala v rozmezí  $29,7 \pm 6,5$  ml/kg/min. V záporném pásmu minus jedné statistické odchylky (SD) se pohybovalo 12 pacientů a pouze jeden měl VO<sub>2</sub> max pod hodnotou 2 SD. Průměrná tepová rezerva při maximální zátěži dosahovala  $106 \pm 24$ /min.

Hodnota NT-proBNP nepredikovala ani třídu NYHA ( $p = 0,81$ ) ani VO<sub>2</sub> max ( $\rho = 0,0706$ ,  $p = 0,60$ ) (obrázky 1, 2). Ejekční frakce systémové pravé komory zjištěná echokardiograficky korelovala s EF vypočtenou metodou magnetické rezonance (obrázek 3), přičemž EF byla vyšetřením echokardiografie mírně nadhodnocena (Kruskal-Wallis test:  $p = 0,001$ , Fisherův exaktní test  $p = 0,037$  – test nezávislosti).

Funkce systémové pravé komory vyhodnocená echokardiograficky predikovala VO<sub>2</sub> max (srovnání skupin Kruskal-Wallisův test  $p = 0,03$ ), zatímco ejekční frakce v procentech zjištěná MR s VO<sub>2</sub> max nekorelovala (Spearmanův korelační koeficient  $\rho = 0,07$ ,  $p = 0,502$ ) (obrázek 4 a, b). Ejekční frakce subpulmonální levé komory také s VO<sub>2</sub> max nekorelovala (Spearmanův korelační koeficient:  $\rho = 0,13$ ,  $p = 0,28$ ) (obrázek 5). Jediným parametrem, který statisticky koreloval s VO<sub>2</sub> max byla tepová rezerva při maximální zátěži (Spearmanův korelační koeficient:  $\rho = 0,32$ ,  $p = 0,003$ ) (obrázek 6).

### 13. DISKUSE I a II

Maximální spotřeba kyslíku při zátěži je základním parametrem vyjadřujícím zátěžovou toleranci nemocných. Predikuje přežití u nemocných se systolickou dysfunkcí systémové levé komory [65]. Pro pravou komoru v systémové pozici nebyl tento vztah zatím prokázán. Zátěžová kapacita a funkční třídy jsou však jedněmi z nejdůležitějších prediktorů kvality života nemocných s vrozenou srdeční vadou včetně TGA po atriální korekci [66]. VO<sub>2</sub> max je také velmi důležitým a často nezastupitelným parametrem při longitudinálním sledování nemocných s vrozenou srdeční vadou, ať už při zahájení a úpravě medikace srdečního selhávání, indikacích katetrizačních a operačních výkonů, plánování gravidity nebo zařazení do transplantačního programu. Nevýhodou tohoto parametru ale je, že kvalitně provedené zátěžové vyšetření je velmi omezeně dostupné. Cílem naší práce proto bylo zjistit, zdali některý ze základních parametrů, které se běžně používají v klinické praxi, predikuje VO<sub>2</sub> max. Zajímali nás vztah subjektivního vnímání tolerance zátěže nemocnými – třídy NYHA - k objektivnímu parametru maximální spotřeby kyslíku. Dále jsme chtěli zjistit, do jaké míry je VO<sub>2</sub> max determinována systolickou funkcí systémové i subpulmonální komory vyjádřenou jejich ejekční frakcí, a to buď semikvantitativně echokardiograficky nebo výpočtem při vyšetření MR srdce. Zkoumaným biochemickým parametrem byl běžně užívaný laboratorní ukazatel srdečního selhání NT-proBNP. Tepová rezerva při zátěži nás zajímala zejména s ohledem na známý častý výskyt poruchy sinusové automacie ve specifické skupině našich pacientů. Naše studie trávající celý rok zahrnovala všechny konsekutivní pacienty po Senningově korekci TGA. Nemocní s trvalým kardiostimulátorem se studie nemohli účastnit z důvodu nemožnosti absolvovat vyšetření magnetickou rezonancí.

Nebylo pro nás překvapením, že jsme nezjistili korelaci NYHA a VO<sub>2</sub>max. NYHA je subjektivním vyjádřením dušnosti a únavy při fyzické činnosti. Naše zjištění je odrazem skutečnosti, že nemocní s vrozenou srdeční vadou jsou od mala zvyklí na nízkou zátěžovou toleranci a nepovažují ji za neobvyklou. Proto většinou svou NYHA třídu nadhodnocují. Život s vrozenou srdeční vadou mění vnímání toho, co vlastně znamená běžná činnost, nemocní považují vlastní sníženou aktivitu za normální. To, že nemocní s vrozenou srdeční vadou jsou od malička omezováni nejen ve sportovní, ale i běžné aktivitě rodiči, pečovateli a učiteli, je dalším významným faktorem, který ovlivňuje posuzování vlastní limitace při fyzické činnosti. I alternativní škály hodnocení vyvinuté speciálně pro nemocné s vrozenou srdeční vadou, jako například ability index, bohužel prokázaly stejná omezení [67].

NT-pro BNP je známým prediktorem krátkodobé a dlouhodobé mortality jak u TGA [49], tak i u dalších vrozených srdečních vad [68]. Laboratorní jednotky měření se v jednotlivých pracech mohou lišit a při průzkumu literatury je třeba hodnoty sjednotit, přesto je rozmezí hodnot NT-proBNP u stejné skupiny pacientů v dostupné literatuře překvapivě velmi široké. Ve srovnání s prací Popelové [49] byly hodnoty NT-proBNP u pacientů po atriální korekci TGA poměrně nízké. Průměrná hodnota u Popelové byla 203 ng/l. Naopak v práci Plymena [40] byly průměrné hodnoty o poznání nižší,  $40 \pm 35$  ng/l. Počet pacientů, jejichž hodnoty NT-proBNP byly vyšší než obecně uznávaný práh pro srdeční selhání, byl v naší studii nízký. A konečně, NT-proBNP v naší studii nekorelovalo s VO<sub>2</sub> max. Tento parametr, přestože je běžně užíván ke kontinuálnímu sledování nemocných se srdečními vadami (např. aortální stenóza), nemůže být tedy k predikci VO<sub>2</sub> max u našich pacientů použit.

Ejekční frakce systémové pravé komory popisující její systolickou funkci je v mnoha pracech považována za základní parametr, který u pacientů po atriální korekci TGA determinuje zátěžovou kapacitu – analogicky s levou komorou u pacientů s konvenčním levostranným srdečním selháním. V naší práci jsme systolickou funkci pravé komory hodnotili semikvantitativně při echokardiografickém vyšetření a přesněji výpočtem z magnetické rezonance srdce. Obě dvě měření spolu dobře korelovala, přestože echokardiografie měla tendenci ejekční frakci mírně nadhodnocovat. Průměrná funkce systémové pravé komory zjištěná prostřednictvím MR byla v naší studii dobrá, ve shodě s nálezy Plymena [40] –  $51,4 \pm 7\%$ , LaRoccy [41] –  $56 \pm 7\%$  a Lorenze [42] –  $51 \pm 9\%$ .

Systolická funkce systémové pravé komory subjektivně vyhodnocená echokardiograficky korelovala s VO<sub>2</sub> max. Přesná měření z vyšetření MR srdce ne. Ke stejnému závěru dospěli Helsen [59], Samarai [39] a LaRocca [41], v jejichž pracech RVEF také VO<sub>2</sub>max nepredikovala. Naopak Gavotto [69] a Buys [70] zjistili, že “způsob chirurgické korekce a kontraktilita pravé komory byly nezávislými prediktory vrcholové VO<sub>2</sub>”. Naše zjištění tak bohužel pouze přispěla k velkému množství ambivalentních a kontroverzních literárních údajů, které se snaží hypotézu, zda systolická funkce systémové pravé komory určuje maximální spotřebu kyslíku při zátěži zkoumat. Finální verdikt stále ještě nebyl vyneseno. Vyšetření detailněji hodnotící jednotlivé složky kontrakce srdečního svalu, jako je globální longitudinální strain a nebo trojrozměrná volumetrická měření by se zřejmě proto měly stát u pacientů se systémovou pravou komorou nedílnou součástí komplexního vyšetření [71].

Také systolická funkce levé komory byla u našich pacientů ve shodě s dalšími literárními pracemi normální [40,41] a nepredikovala VO<sub>2</sub> max.

V práci Buyse [70] byly srdeční výdej systémové pravé komory a enddiastolický objem levé komory významně nižší než v kontrolní skupině. Mohli bychom proto spekulovat, že spíše diastolické vlastnosti komor a zvláště kapacitance síňových tunelů jako základní determinanta preloadu komor mohou hrát významnou roli při navýšení srdečního výdeje a tím působit na celkovou zátěžovou kapacitu, jak již navrhovali Reich a další [35, 72,73].

Zátěžová kapacita našich pacientů po atriální korekci TGA byla ve srovnání s jinými pracemi vyšší – ve studii Inuzuky [74] dosahovala ve věku 26,5 let průměrná VO<sub>2</sub> max.  $24,2 \pm 7,5$  ml/min/kg. LaRocca [41] a Li [30] zjistili ve svých kohortách průměrnou VO<sub>2</sub> max.  $23 \pm 4$  ml/min/kg a  $27,8 \pm 7,6$  ml/min/kg. Průměrné normální hodnoty pro shodnou věkovou skupinu v normální zdravé populaci jsou 42 – 46 ml/min/kg pro muže a 38 – 41 ml/min/kg pro ženy. Naši nemocní dosáhli 69,3% těchto normálních hodnot ve srovnání s 66% s Inuzukou a 64% s Buyssem.

Je dobře známo, že porucha sinusové automacie se u nemocných po atriální korekci vyskytuje často. V publikované literatuře je její prevalence od 27 % [16] do 52,8% [17]. Při Holterovském monitoringu EKG v naší studii mělo poruchu sinusové automacie 45 % pacientů po atriální korekci TGA. Ta se prezentovala jako epizody síňového nebo junkčního rytmu. Porucha sinusové automacie se ale také může projevit jako nemožnost navýšit srdeční frekvenci přiměřeně fyzické zátěži. V naší studii byla tepová rezerva HRR prediktorem maximální kyslíkové spotřeby. Na základě těchto výsledků se domníváme, že neschopnost navýšit srdeční frekvenci je limitujícím faktorem navýšení celkového srdečního výdeje, a tím i zátěžové tolerance.

## 14. ZÁVĚR I a II

Dlouhodobé výsledky sledování pacientů po Sennigově korekci TGA byly dobré. Více než polovina nemocných v naší studii měla systolickou funkci systémové pravé komory v normálním rozměří. Závažné snížení systolické funkce bylo zjištěno pouze u malého počtu nemocných. Ejekční frakce systémové pravé komory nekorelovala s VO<sub>2</sub> max. Mechanismus snížení zátěžové kapacity u nemocných po atriální korekci je pravděpodobně komplexní a patří tam nejen systolická funkce pravé komory, ale také velmi složitá hemodynamika omezeného průtoku síňovými tunely, která způsobuje diastolickou dysfunkci obou komor. Byli jsme schopni prokázat, že chronotropní inkompetence, která se prezentovala jako neschopnost zvýšit tepovou frekvenci při zátěži, a kterou jsme zjistili u významného počtu pacientů po atriální korekci TGA byla jednou z příčin snížené zátěžové tolerance. Na základě naší práce tedy konstatujeme, že to není jen systolická funkce komory, která oblivňuje zátěžovou kapacitu, ale spíše schopnost zvýšit tepovou frekvenci a celkový srdeční výdej ve vztahu k zátěži.

## **15. LIMITACE I a II**

Pacienti s permanentním kardiostimulátorem byli ze studii vyloučení kvůli neschopnosti absolvovat MR srdce. Dva nemocní na čekací listině k transplantaci srdce byli sledováni v jiné kardiologické poradně a nebyli zahrnuti do studie. Do studie byli zařazeni pouze nemocní, kteří se dostavili na pravidelnou kontrolu v ambulanci vrozených srdečních vad. To možná ovlivnilo výsledky studie zúžením spektra NT-proBNP a VO2 max. v naší kohortě. Mohli jsme nevědomky vyloučit nemocné, kteří nepřišli na kontrolu z důvodu zhoršení stavu.

**Tabulka 1. Demografické a klinické charakteristiky nemocných**

Ženské pohlaví; n (%)	22 (25.6%)
Věk při operaci – roky; průměr (SD)	1.42 (0.86)
Věk při operaci – roky; median	0.62
Věk při vyšetření – roky; průměr (SD)	28 (3.5)
Věk při vyšetření – roky; median	27.2
NYHA; průměr (SD)	1.3 (0.44)
NT-proBNP - ng/l; průměr (SD)	124.3 (23.59)

**Tabulka 2. Parametry systolické funkce systémové pravé komory stanovené echokardiograficky a pomocí MRI.**

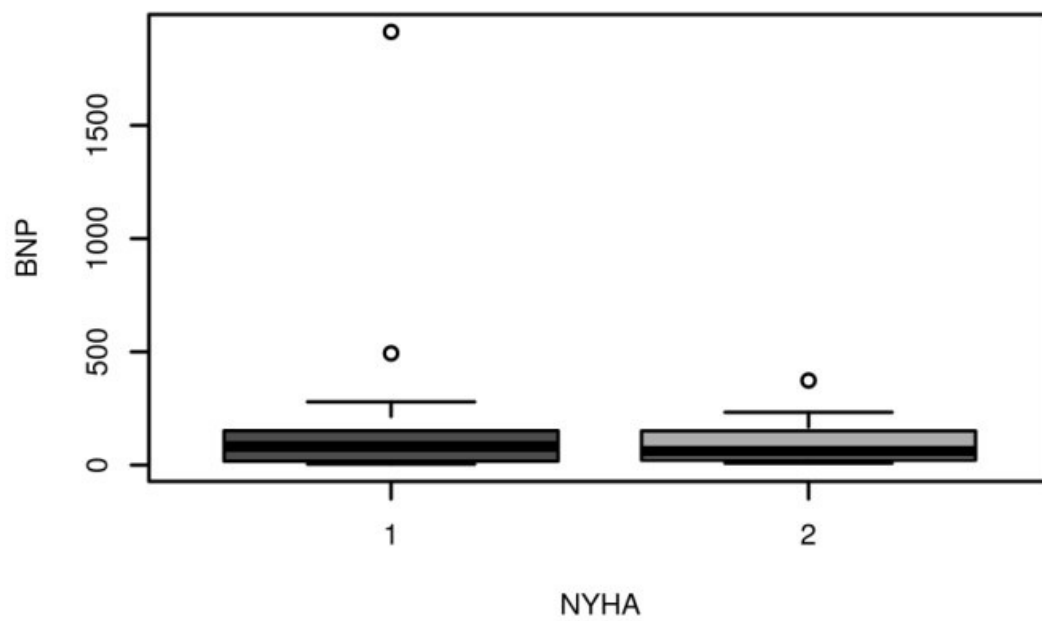
	<b>Dobrá; n (%)</b>		<b>Středně snížená; n (%)</b>	<b>Výrazně snížená; n (%)</b>
<b>Echokardiografie</b>	52 (60)		31 (36)	3 (3,4)
<b>MRI</b>	48 (55,8)		36 (36)	2 (2,3)



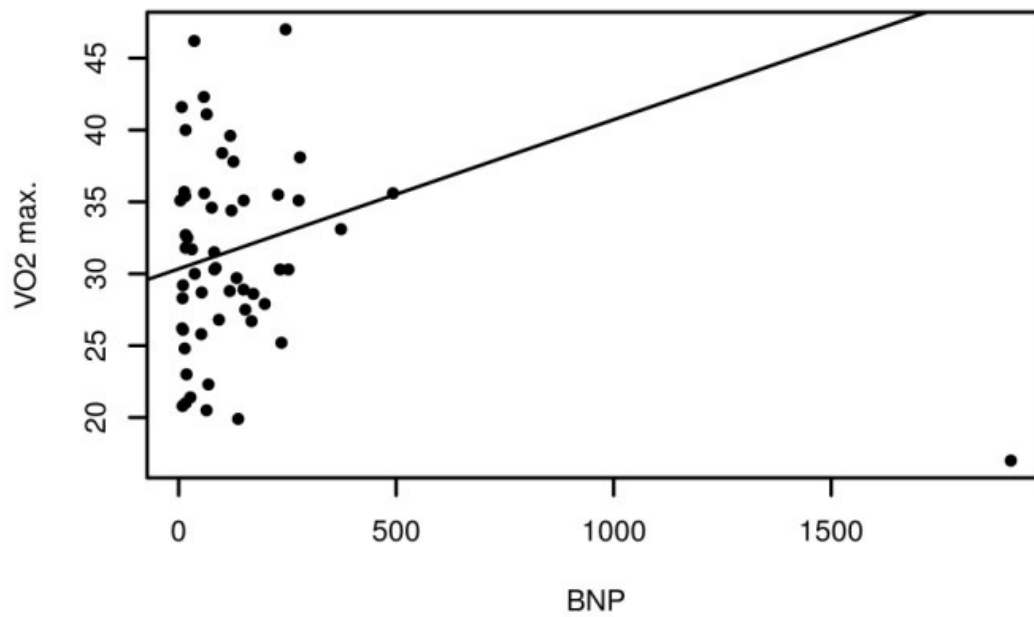
**Tabulka 3. Korelační koeficienty a p VO<sub>2</sub> max a jednotlivých parametrů**

<b>Parametr</b>	<b><math>\rho</math></b>	<b>p</b>
NT-pro BNP	0.0706	0.608
NYHA		0.037
RVEF echo		0.029
RVEF MR	0.0752	0.502
LVEF MR	0.1295	0.282
HRR	0.3247	0.003

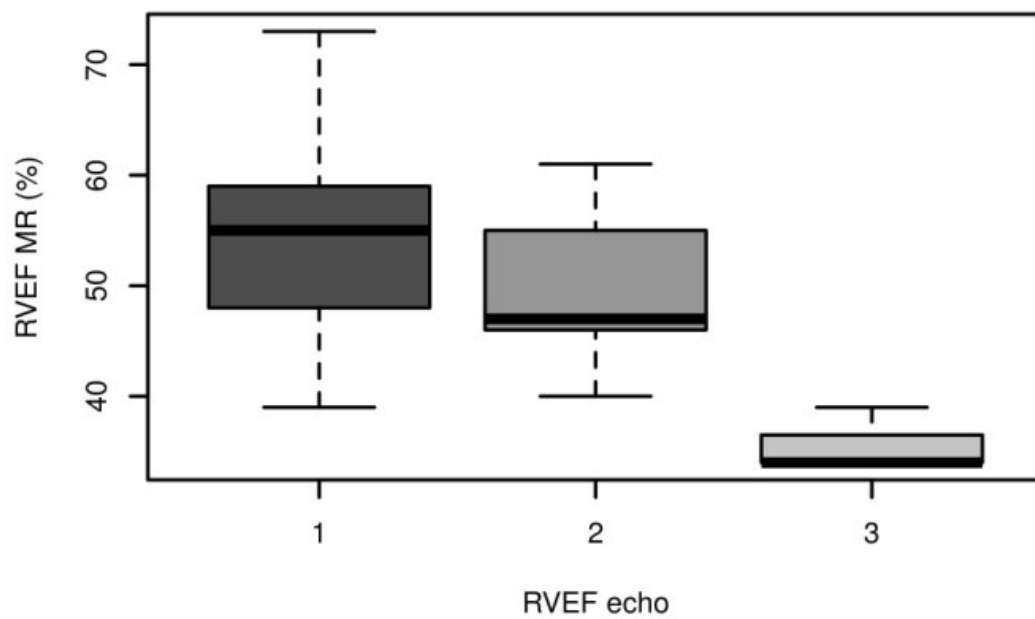
RVEF – ejekční frakce pravé komory; LVEF - ejekční frakce levé komory; MR – magnetická rezonance; HRR – tepová rezerva



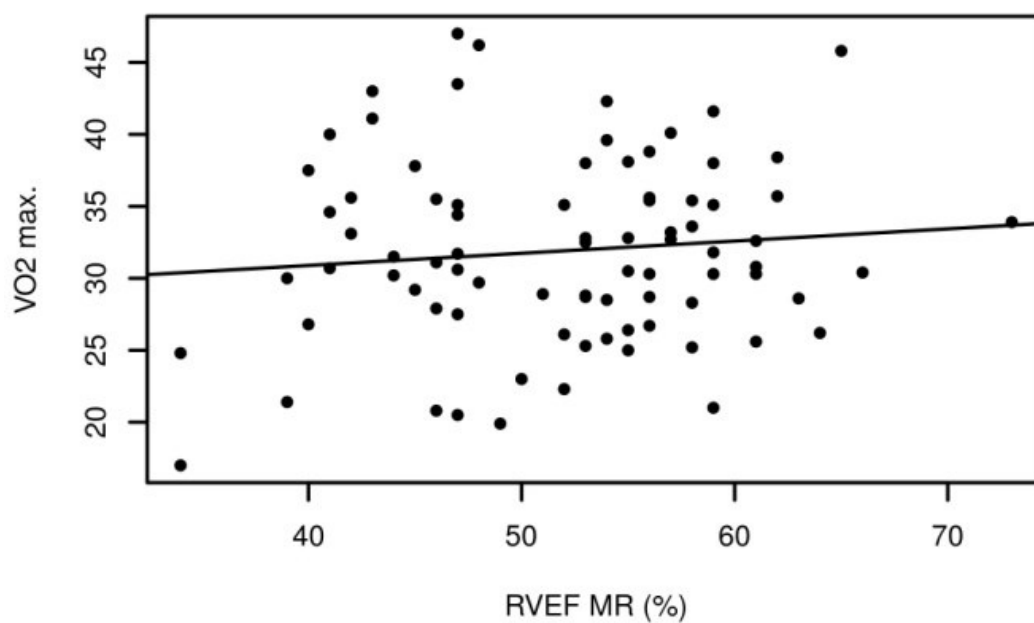
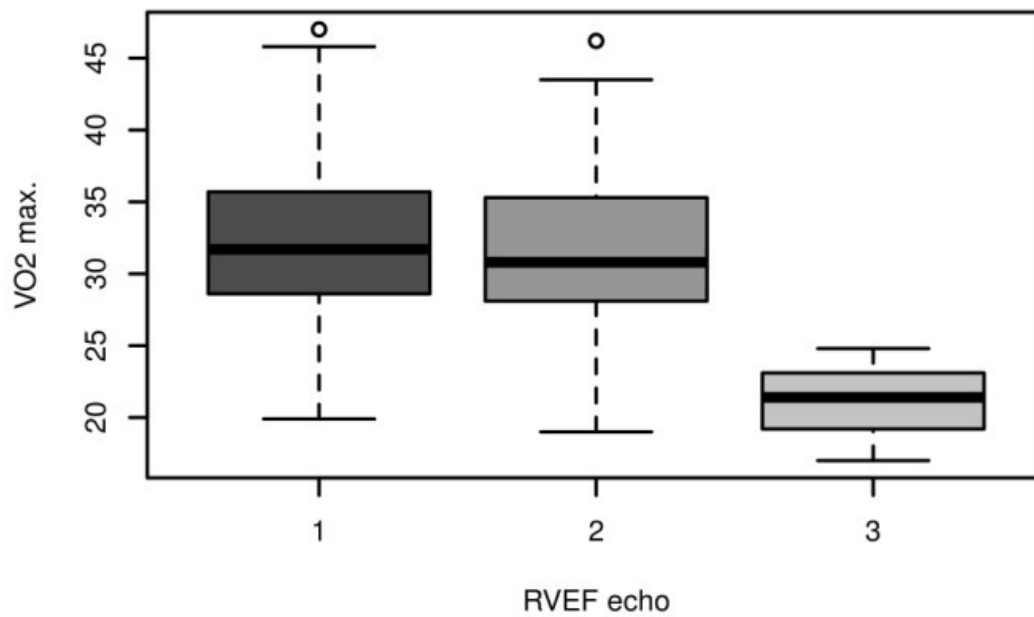
**Obrázek 1. Vztah NYHA a NT-proBNP.**



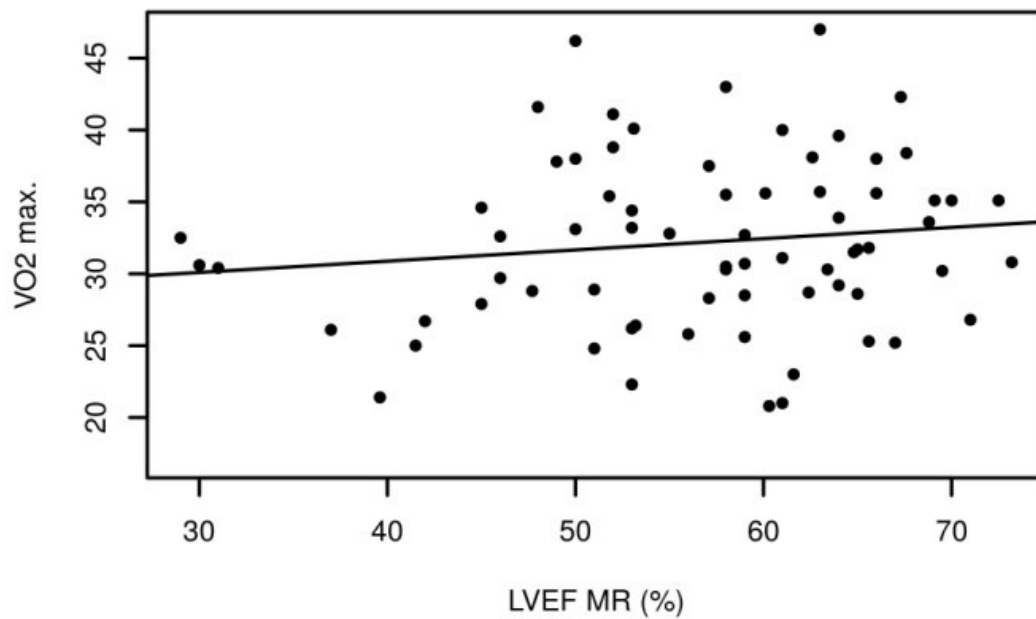
**Obrázek 2. Vztah NT-proBNP a VO<sub>2</sub> max.**



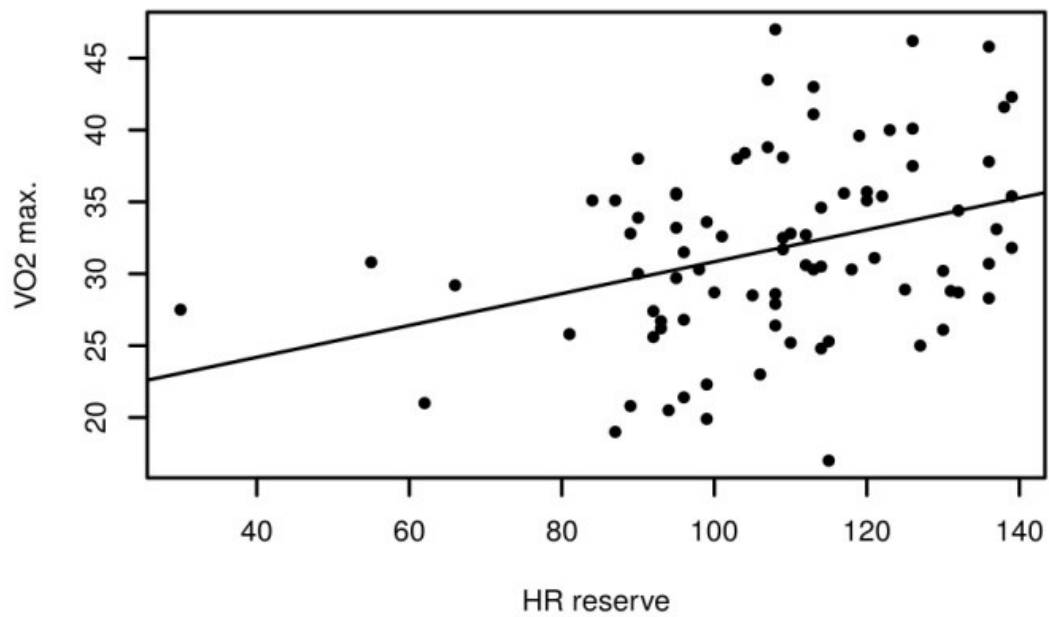
**Obrázek 3. Srovnání echokardiografie a MRI při stanovení funkce pravé komory.**



Obrázek 4 a, b. Vztah echokardiograficky a MR stanovené RVEF k VO<sub>2</sub> max.



**Obrázek 5. Vztah LVEF stanovené MRI k VO<sub>2</sub> max.**



**Obrázek 6. Vztah HRR k VO<sub>2</sub> max.**

## **16. MATERIÁL A METODIKA III**

### **16.1. Pacienti**

Do retrospektivní studie bylo zařazeno všech 448 nemocných s transpozicí velkých tepen, kteří v letech 1979 až 2002 v Československé socialistické republice a poté v České Republice podstoupili atriální korekci včetně nemocných ze Slovenské Republiky. Všichni byli operováni v Dětském kardiocentru Fakultní nemocnice v Motole, které poskytuje komplexní kardiovaskulární léčbu a jako jediné kardiochirurgické zákroky dětem z celé České Republiky od roku 1977. Do studie nebyli zařazeni nemocní operovaní Rastelliho metodou nebo ti, jejichž anatomie vyžadovala komplexní operační zákrok ve smyslu bidirekční kavopulmonální anastomózy. Nemocní ze třetích zemí byli ze studie vyřazeni vzhledem k dalšímu sledování mimo Českou Republiku a nemožnosti získat údaje o úmrtnosti.

### **16.2. Perioperační údaje**

Unikátní systém archivace dokumentace pacientů z Dětského kardiocentra Fakultní nemocnice v Motole umožnil detailní zpracování operačních protokolů a hospitalizačních dekurzů. Sběr dat prováděl lékař specializovaný v problematice vrozených srdečních vad. Byly zaznamenány údaje o věku, hmotnosti a výšce pacientů při operaci. Transpozice velkých tepen byla klasifikována jako jednoduchá, pokud se nevyskytovaly přidružené vady. Komplexní transpozice velkých tepen zahrnovala buď přidružený defekt komorového septa a/nebo obstrukci výtokového traktu subpulmonální levé komory. Do analýzy byly zahrnuty i další přidružené vady, jako koarktace aorty nebo anomálie trikuspidální chlopně. Byly zjištěny údaje o průběhu operace – délka mimotělního oběhu a délka svorky. Byl zaznamenán výběr techniky operace buď Mustardovou nebo Senningovou metodou a přidružené operační výkony. Stejně jako základní vrozená srdeční vada byla i operace klasifikována jako jednoduchá nebo komplexní podle přidružených operačních výkonů (uzávěr defektu komorového septa a/nebo uvolnění obstrukce výtokového traktu levé subpulmonální komory, případně další operační výkon).

V Senningově kohortě byl zaznamenán i výskyt trikuspidální regurgitace bezprostředně po korekční operaci. Trikuspidální regurgitace byla klasifikována jako závažná, střední, mírná a žádná. V době provádění Mustardovy korekce nebylo echokardiografické vyšetření standartně prováděno a proto údaje z této podskupiny nejsou k dispozici.



### **16.3. Dlouhodobé sledování, mortalita, transplantace**

Složený cílový ukazatel byl definován jako pozdní mortalita a transplantace srdce. V roce 1993 se Československá socialistická republika rozdělila na dva samostatné státy. Proto bylo nutné vyhledat údaje o úmrtích pacientů v Ústavech zdravotnických informací a statistiky obou států zvlášť. Údaje o transplantacích byly vyžádány z transplantačních registrů České a Slovenské Republiky. Údaje o dalších katetrizačních a operačních výkonech při dlouhodobém sledování byly získány z databáze Dětského kardiocentra Fakultní nemocnice v Motole, databáze Kliniky kardiochirurgie FN Motol, IKEM, CKTCH a Kliniky kardiochirurgie Nemocnice Na Homolce.

### **16.4. Statistická analýza**

Kontinuální data jsou reportována jako průměr  $\pm$  SD a medián a rozptyl a kategorické proměnné jako počet a procenta. Analýza vztahu mezi studovanými proměnnými byla prováděna neparametrickými statistickými metodami jako Mann-Whitney U-test u kontinuálních proměnných a Chi-square test a Fisherův exact test u kategorických proměnných. K vyhodnocení přežití nemocných byl použit Coxův regresní model proporčních rizik s interakcemi. K analýze byl využit R statistický software, verze 3.4.2., R Core Team (2017). Za statisticky významné byly považovány hodnoty p menší než 5%.

## 17. VÝSLEDKY

### 17.1. Charakteristika pacientů, chirurgické výkony

Byly shromážděny údaje o všech 448 pacientech s transpozicí velkých tepen operovaných atriální korekcí. Z toho bylo 126 žen (28,1 %). Medián věku při operaci byl 0,62 let (Q1 0,44; Q3 1,19), průměrný věk při operaci  $1,56 \pm 2,43$  roku. Sto třicet šest nemocných (36,4 %) bylo operováno Mustardovou technikou, zbytek Senningovou technikou. Přidružené srdeční vady a chirurgické výkony jsou uvedeny v tabulce 1.

### 17.2. Časná mortalita

Časná mortalita dosahovala 8,9 % a nelišila se mezi kohortou operovanou Mustardovou technikou (14 nemocných, 8,6 %) a Senningovou technikou (26 nemocných, 9,1 %) ( $p = 0,302$ ). Časná mortalita byla vyšší u nemocných s komplexní TGA jak Mustardově, tak v Senningově kohortě, viz tabulka 2.

### 17.3. Reintervence

Náhrada trikuspidální chlopně byla provedena u třinácti pacientů (nejkratší interval 8,5 roku, nejdelší 18,5 roku, průměr 16,2, medián 15,5). U třinácti pacientů byla provedena angioplastika nebo chirurgické rozšíření tunelů (nejkratší interval 3 dny, nejdelší 24,5 let, průměr 9,8 roku, medián 8 let). Revize stenózy tunelu byla častější v Mustardově kohortě zatímco četnost náhrady trikuspidální chlopně se mezi oběma kohortami nelišila (tabulka 1). Další operační výkony zahrnovaly náhradu aortální chlopně u dvou pacientů, jeden uzávěr reziduálního defektu komorového septa, dvě rozšíření plicnice perikardiální záplatou, jednu extirpaci vegetace trikuspidální chlopně a její plastiku a jednu trombektomii.

### 17.4. Pozdní mortalita a transplantace srdce a rizikové faktory

Úplné údaje se podařilo dohledat u 100 % nemocných. Střední doba sledování byla  $34 \pm 4$  roky, medián 35 let. Během sledování zemřelo 76 pacientů (50 v Mustardově kohortě, 26 v Senningově kohortě). Mortalita se nelišila mezi Českou a Slovenskou Republikou ( $p = 0,2885$  MUS;  $p = 0,4196$  SEN). Dlouhodobé přežití se významně lišilo mezi oběma operačními technikami ve prospěch Senningovy techniky ( $p = 0,0095$ ). Dlouhodobé přežití bylo významně ovlivněno přítomností přidružených srdečních vad ( $p = 0,0007$  MUS;  $p = 0,0000$  SEN) a potřebou přídatných operačních zákroků při korekční operaci: uzávěr VSD a/nebo uvolnění

obstrukce LVOT s přidruženým uzávěrem VSD ( $p = 0,0000$  MUS;  $p = 0,0000$  SEN). Izolovaná myektomie LVOT ovlivnila přežití pouze v Senningově kohortě – tabulka 3 ( $p = 0,3907$  MUS;  $p = 0,0030$  SEN). Výskyt trikuspidální regurgitace bezprostředně po korekční operaci byl častější u komplexní TGA ( $p = 0,0000$ ) a významně ovlivnil složený cílový ukazatel v Senningově kohortě ( $p = 0,0000$ ). Vztah komplexity TGA a výskytu trikuspidální regurgitace po operaci byl testován multivariátní statickou analýzou. Obě proměnné působily na dlouhodobé přežití nezávisle na sobě ( $p = 0,5103$ ). Dlouhodobé přežití nebylo ovlivněno náhradou trikuspidální chlopně.

**Tabulka 1. Charakteristika pacientů, chirurgické výkony při korekční operaci, revize**

	<b>CELKEM (448)</b>	<b>MUSTARD (163)</b>	<b>SENNING (285)</b>	<b>P</b>
<b>Ženy; N (%)</b>	126 (28.1)	48 (29.4)	78 (27.4)	0.3959
<b>Věk; průměr [rok] (SD)</b>	1.56 (2.43)	2.73 (3.11)	0.64 (1.06)	0.0000
<b>Věk; median [rok] (Q1; Q3)</b>	0.62 (0.44; 1.19)	1.20 (0.78;4.68)	0.47 (0.38;0.60)	0.0000
<b>VSD; N (%)</b>	80 (17.8)	29 (17.8)	51 (17.9)	0.8659
<b>LVOTO; N (%)</b>	13 (2.9)	7 (4.3)	6 (2.1)	0.2420
<b>VSD + LVOTO; N (%)</b>	13 (2.9)	8 (4.9)	5 (1.7)	0.1468
<b>PDA; N (%)</b>	52 (11.6)	26 (15.9)	26 (9.1)	0.0436
<b>CoA; N (%)</b>	6 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.7)	1.0000
<b>Časná mortalita; N (%)</b>	40 (8.9)	14 (8.6)	26 (9.1)	0.3017
<b>Uzávěr VSD; N (%)</b>	76 (20.6)	29 (17.9)	47 (22.7)	0.3160
<b>Uzávěr VSD + odstranění LVOTO; N (%)</b>	8 (1.8)	4 (2.5)	4 (1.4)	0.4698
<b>Myektomie LVOT; N (%)</b>	13 (2.9)	7 (4.3)	6 (2.1)	0.2420
<b>Resekce CoA; N (%)</b>	6 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.7)	1.0000
<b>Ligatura PDA; N (%)</b>	52 (11.6)	26 (16.0)	26 (9.1)	0.0436
<b>Plastika/náhrada TV; N (%)</b>	13 (3.2)	6 (4.0)	7 (2.7)	0.5604
<b>Rozšíření tunelů; N (%)</b>	11 (2.7)	9 (6.0)	2 (0.8)	0.0178

LVOTO – obstrukce výtokového traktu levé komory; PDA – otevřená Botallova dučej; VSD – defekt komorového septa

**Tabulka 2. Časná mortalita u jednoduché a komplexní TGA v Mustardově a Senningově kohortě**

	Jednoduchá TGA – N (%)	Komplexní TGA – N (%)	P
<b>MUSTARD</b>	7 (5.4)	7 (20.6)	0.0109
<b>SENNING</b>	15 (6.4)	11 (20.8)	0.0028
<b>CELKEM</b>	22 (6.1)	18 (20.7)	0.0001

**Tabulka 3. Rizikové faktory pozdní mortality a transplantace srdce**

	<b>MUSTARD (p) HR (CI)</b>	<b>SENNING (p) HR (CI)</b>
<b>ČR versus SR</b>	0.2885 HR: 0.4648 (0.1129 – 1.9129)	0.4196 HR: 1.2937 (0.6922 – 2.4179)
<b>Komplexní TGA</b>	0.0007 HR: 2.4682 (1.4625 – 4.1653)	0.0000 HR: 4.0066 (2.4662 – 6.5087)
<b>Komplexní KCH výkon</b>	0.0000 HR: 2.5586 (1.5060 – 4.1653)	0.0000 HR: 4.0501 (2.3446 – 6.9964)
<b>Věk</b>	0.5165 HR: 0.9712 (0.8890 – 1.0609)	0.8430 HR: 1.0236 (0.8123 – 1.2901)
<b>Uzávěr VSD</b>	0.0000 HR: 2.5253 (1.4653 – 4.3519)	0.0000 HR: 4.5156 (2.6169 – 7.7919)
<b>Myektomie LVOT</b>	0.3907 HR: 1.6629 (0.5206-5.3115)	0.0030 HR: 4.0572 (1.6098-10.2255)
<b>Uzávěr VSD + uvolnění LVOT</b>	0.0000 HR: 2.5586 (1.5060-4.4070)	0.0000 HR: 4.0501 (2.3446-6.9964)
<b>Trikuspidální regurgitace bezprostředně po operaci</b>	NA	0.0000 HR: 2.3543 (1.4356 – 3.8610)
<b>Náhrada/plastika TV</b>	0.5875 HR: 0.6770 (0.1653–2.7717)	0.9780 HR: 1.0201 (0.2482–4.1929)

LVOTO – obstrukce výtokového traktu levé komory; TV – trikuspidální chlopečí; VSD – defekt komorového septa

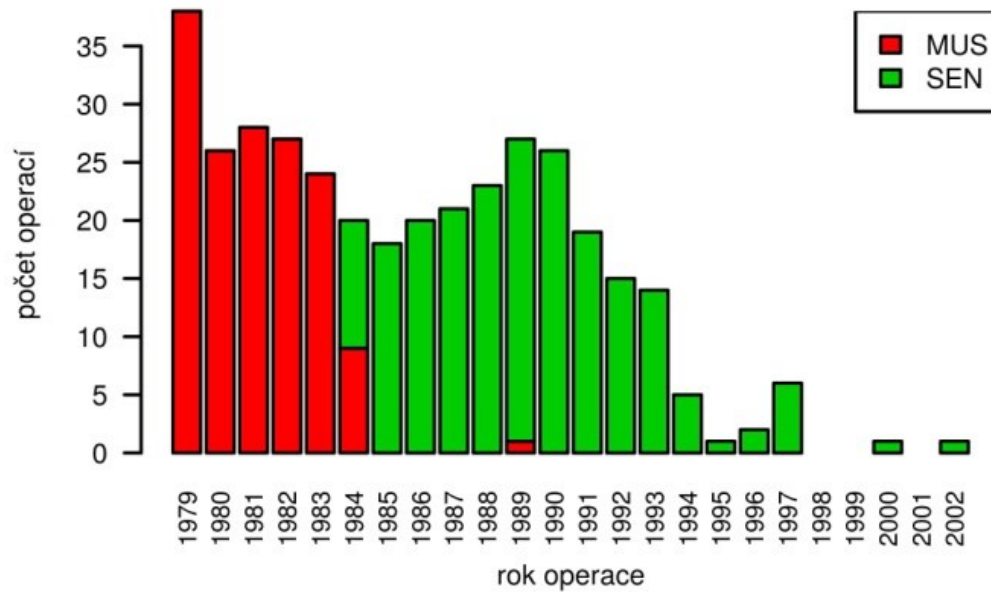
**Tabulka 4. Vztah komplexity TGA a bezprostředního výskytu trikuspidální regurgitace po operaci**

	Jednoduchá TGA; N (%)	Komplexní TGA; N (%)	p
<b>Trikuspidální regurgitace ≥ mírná</b>	18 (14.2)	21 (60.0)	0.0000

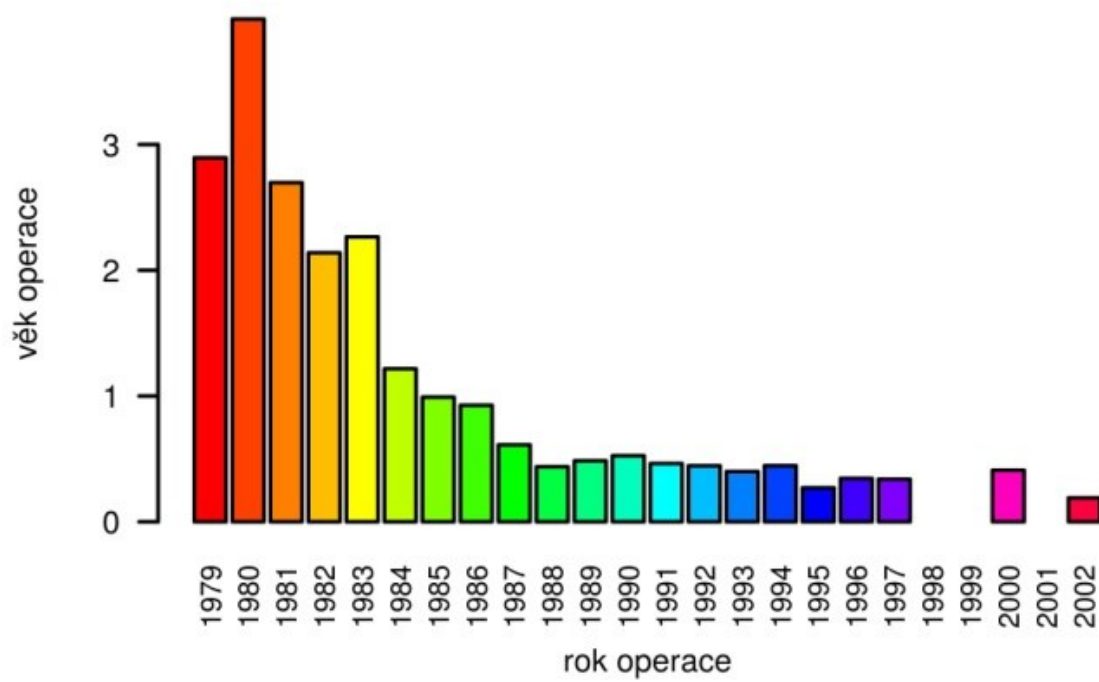
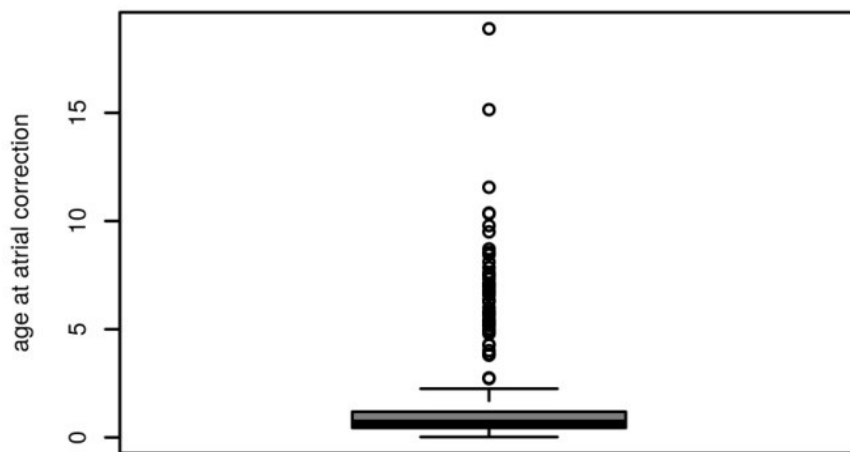
**Tabulka 5. Multivariátní model vztahu komplexní TGA a bezprostředního výskytu trikuspidální regurgitace ke složenému cílovému ukazateli**

Účinek	P
VSD nebo LVOTO/komplexní TGA	0.0325
Trikuspidální regurgitace mírná a větší	0.2956
Interakce mezi komplexní TGA a TR	0.5103

LVOTO – obstrukce výtokového traktu levé komory; TR – trikuspidální regurgitace; TV – trikuspidální chlopeč; VSD – defekt komorového septa

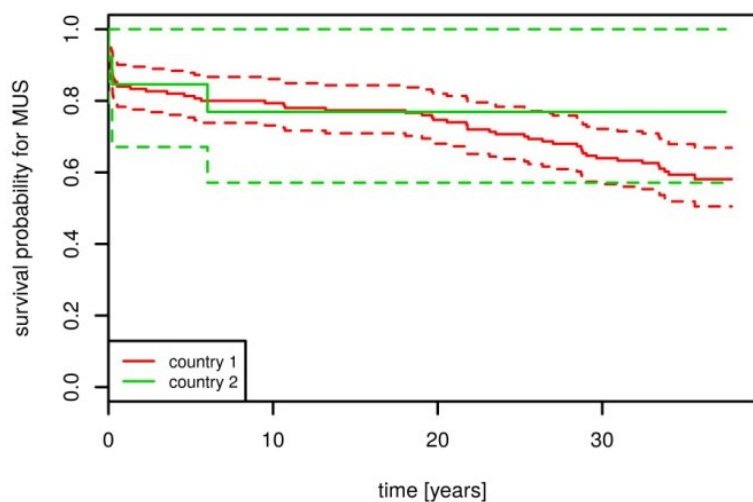
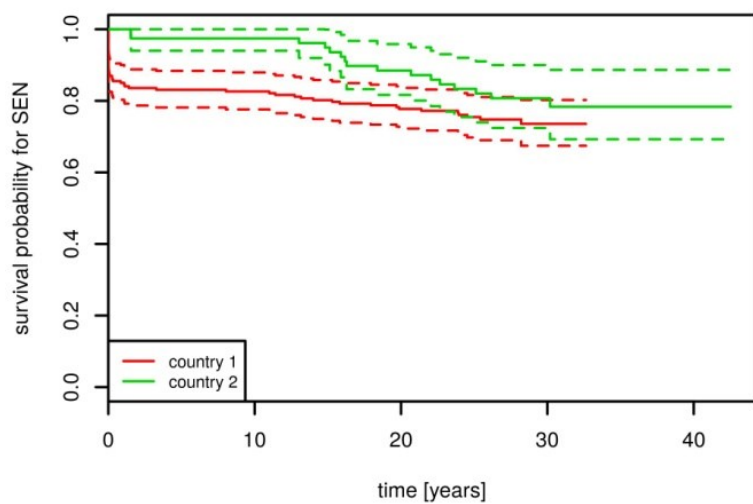


**Obrázek 1. Počet operací Mustardovou a Senningovou metodou v jednotlivých letech**



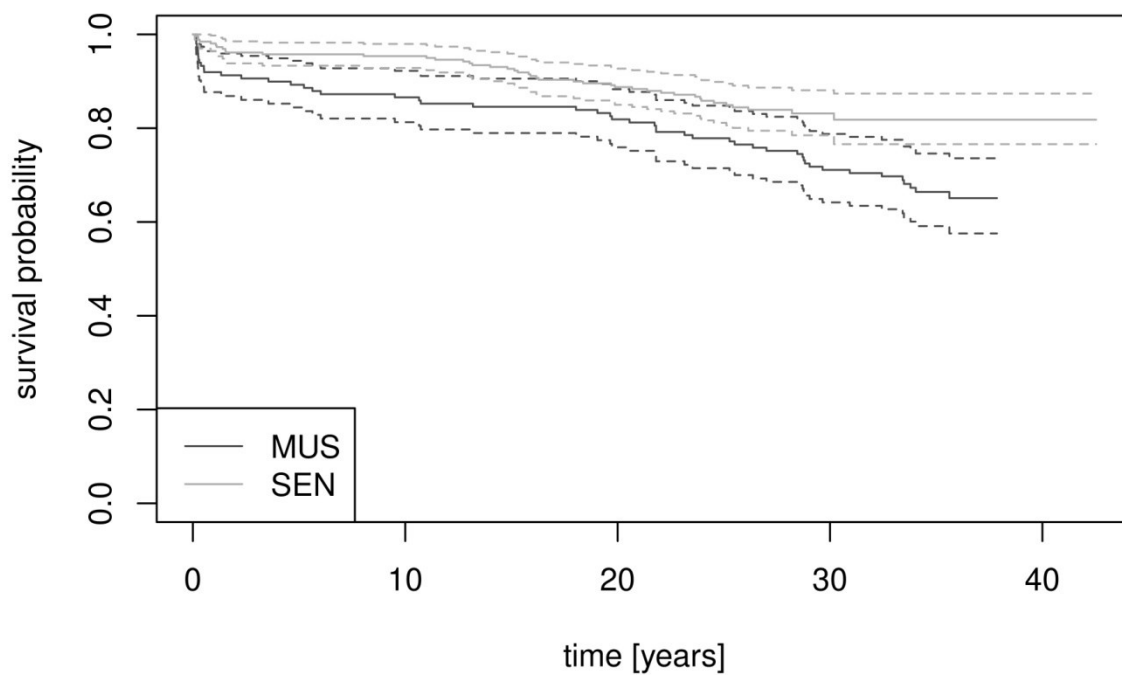
Obrázek 2. Průměrný věk pacientů při korekci, vývoj





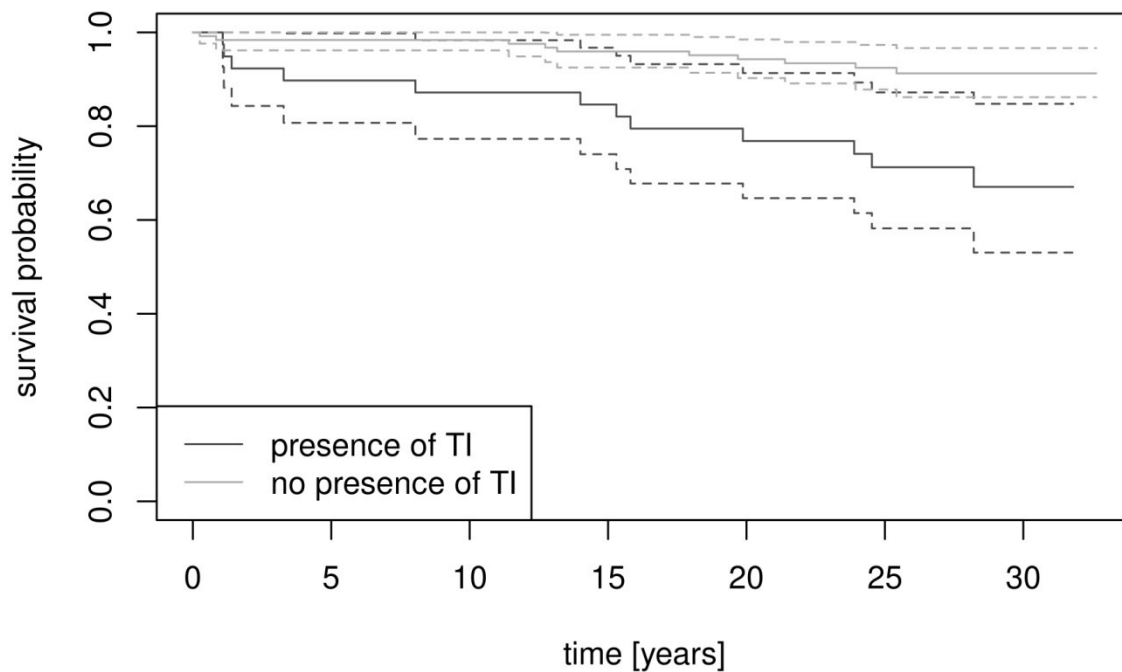
**Obrázek 3. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání České a Slovenské Republiky**

Složený cílový ukazatel se mezi Českou a Slovenskou Republikou významně neliší.



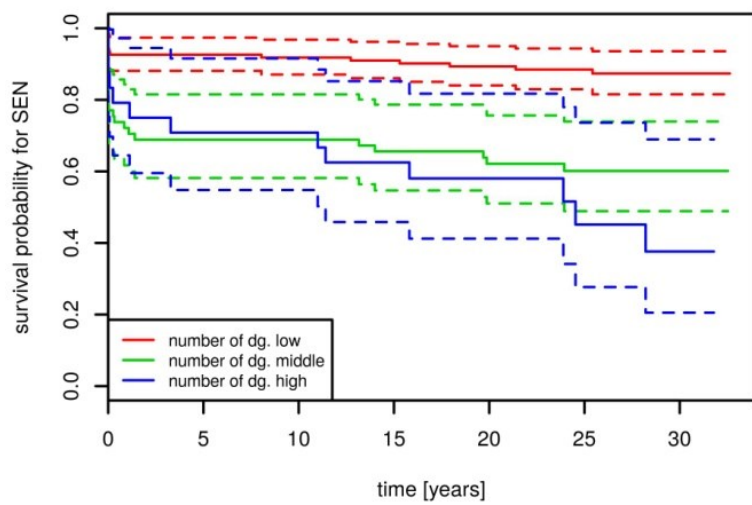
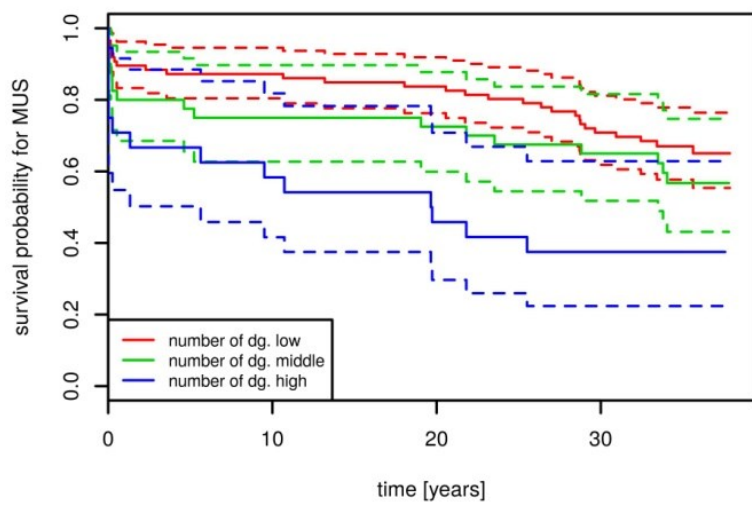
**Obrázek 4. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání Mustardovy a Senningovy korekce**

Složený cílový ukazatel se významně liší mezi Mustardovou a Senningovou kohortou ve prospěch Senningovy metody.



**Obrázek 5. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle výskytu trikuspidální regurgitace bezprostředně po operaci v Senningově kohortě**

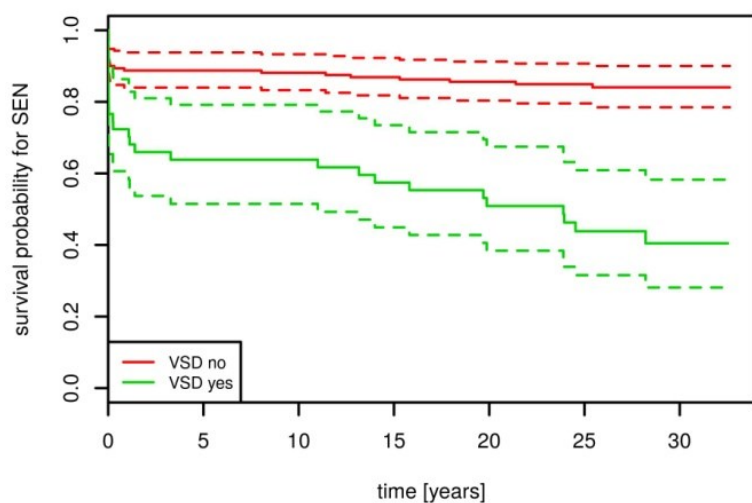
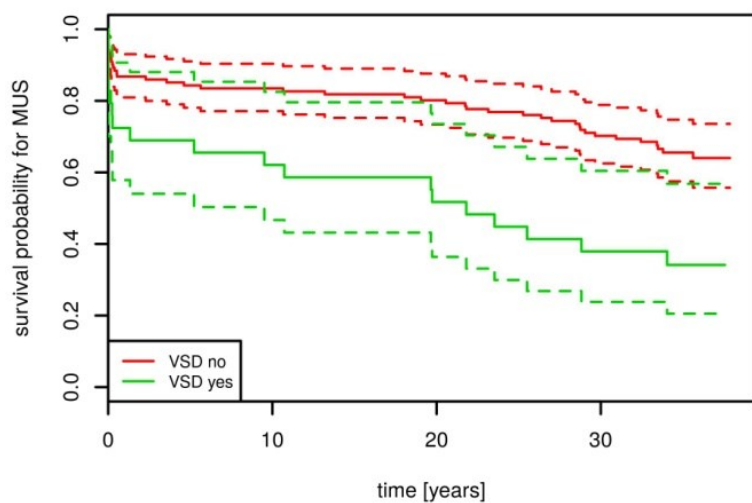
Bezprostřední výskyt nejméně mírné trikuspidální regurgitace po korekční operaci významně ovlivnil složený cílový ukazatel.



D

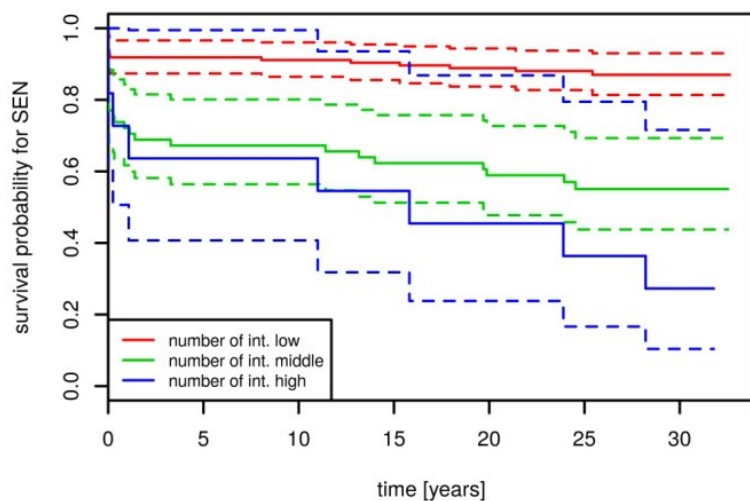
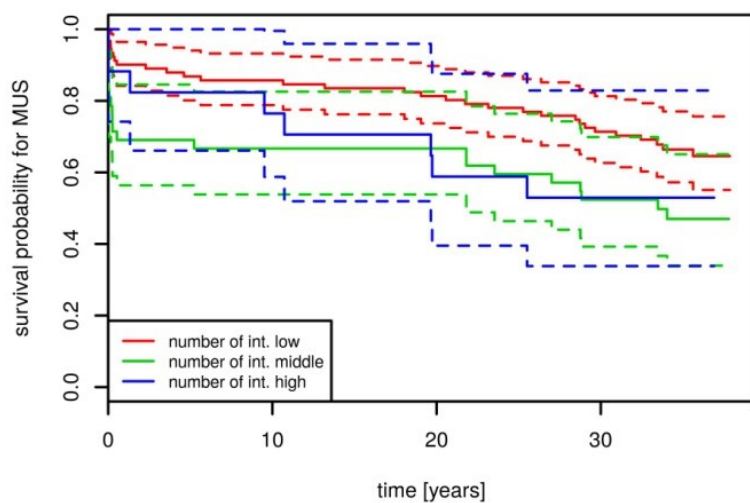
**Obrázek 6. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle komplexity TGA**

Složený cílový ukazatel byl významně ovlivněn komplexitou TGA.



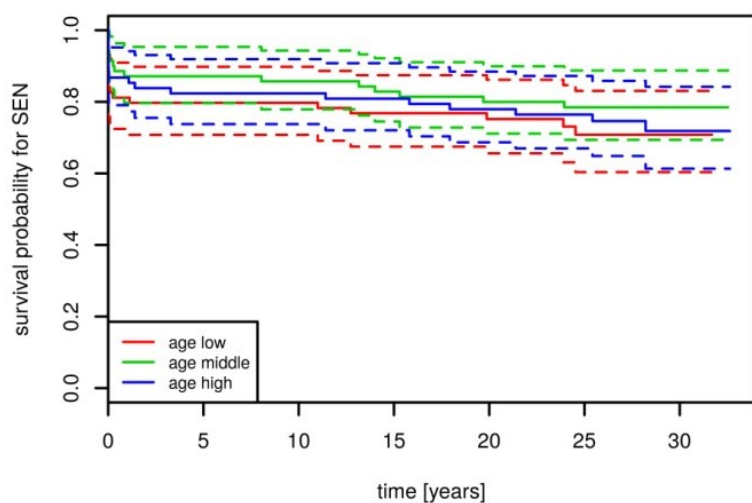
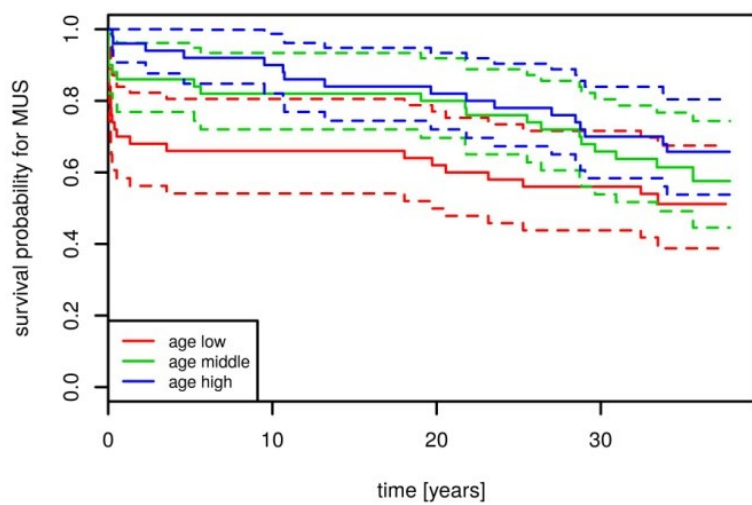
**Obrázek 7. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle výskytu VSD**

U obou druhů korekce ovlivnil výskyt VSD významně složený cílový ukazatel.



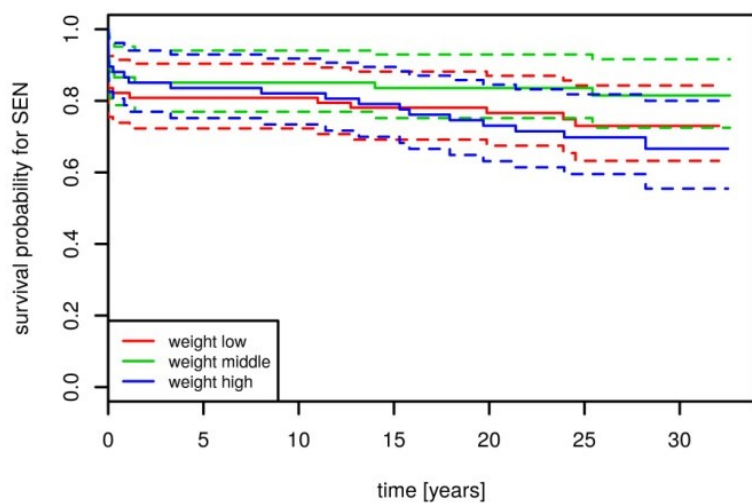
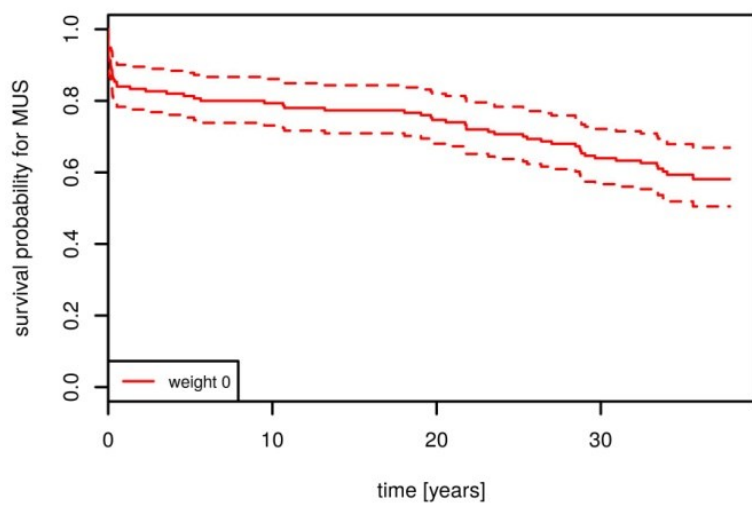
**Obrázek 8. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle počtu  
přídavných chirurgických výkonů při korekci vady.**

U Mustardovy korekce nebyl statisticky významný rozdíl, zatímco u Senningovy korekce ano.



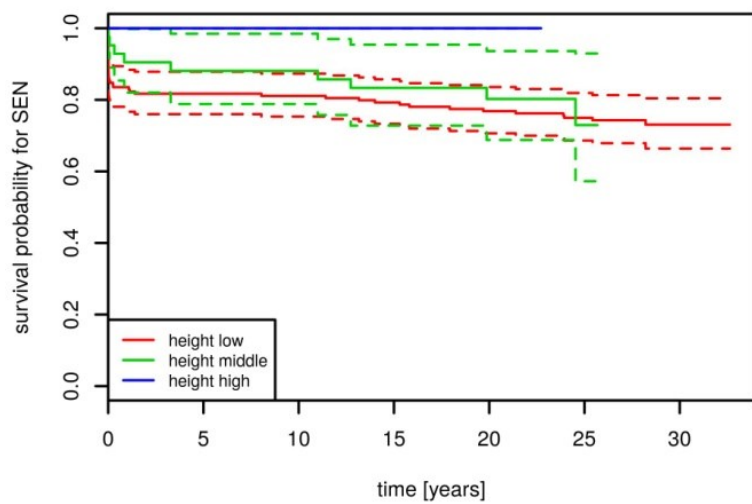
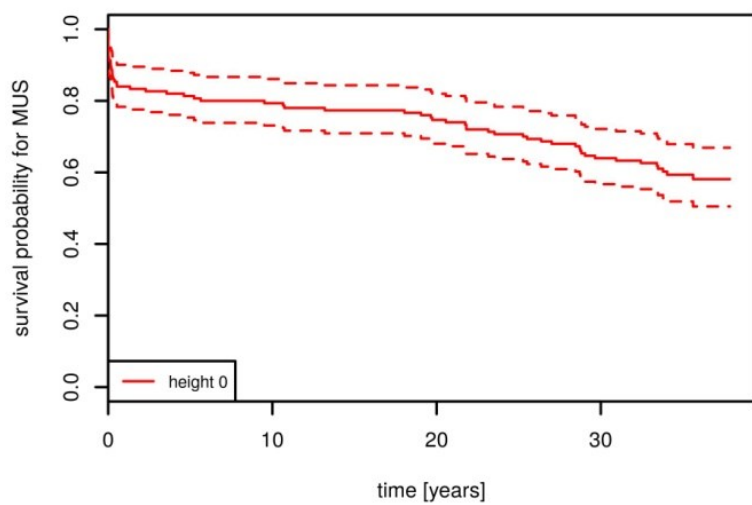
**Obrázek 9. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle věku při korekci**

Věk při korekci neovlivnil složený cílový ukazatel.



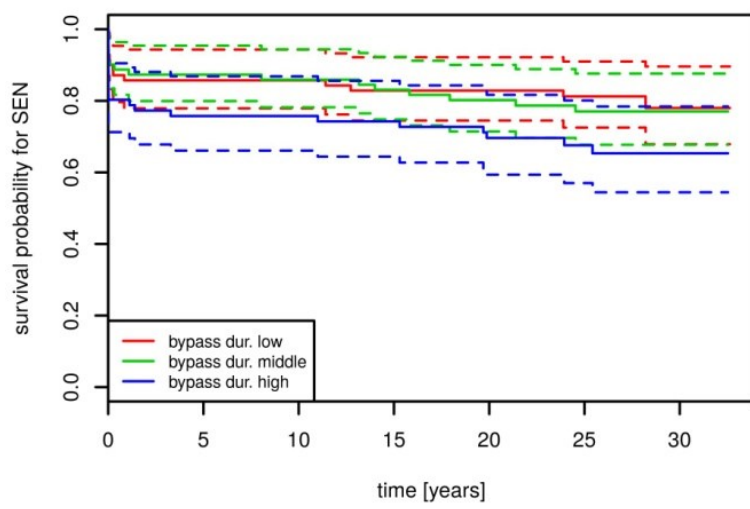
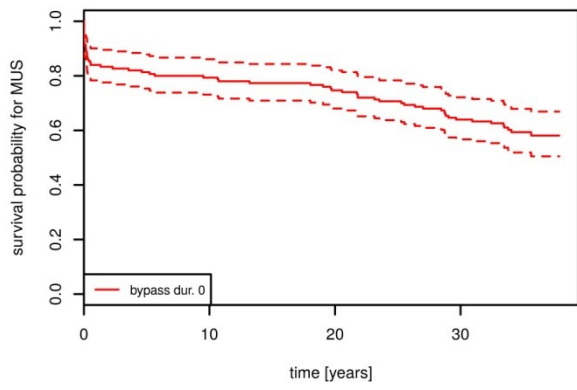
**Obrázek 10. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle hmotnosti při korekci.**

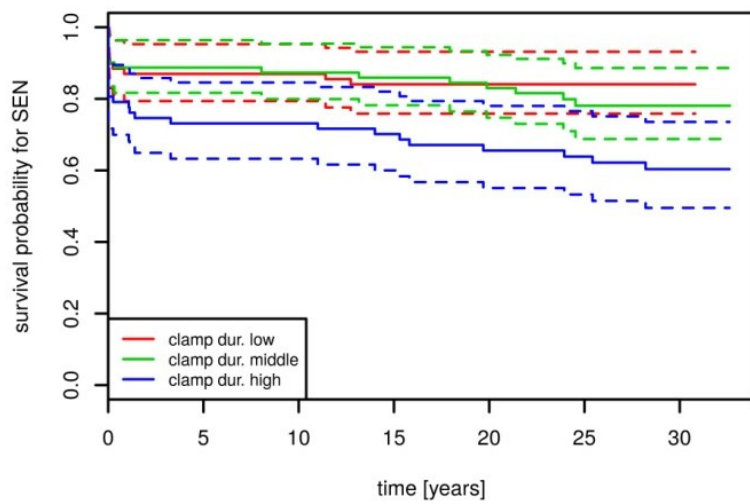
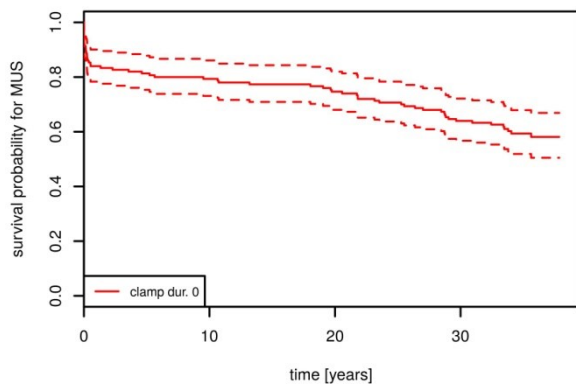




**Obrázek 11. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle délky při korekci**

Výška ani hmotnost při korekci neovlivnily složený cílový ukazatel.





**Obrázek 12. Kaplan Meierova křivka dlouhodobého přežití – srovnání podle délky svorky a mimotělního oběhu.**

Délka svorky a mimotělního oběhu ovlivnila složený cílový ukazatel v Senningově kohortě.

## 18. DISKUSE III

### 18.1. Časná mortalita

Časná mortalita v našem centru byla 8,9 %. Výběr operační techniky mezi Mustardovou a Senningovou metodou neměl na časnou mortalitu vliv, přestože Mustardova technika byla historicky používána dříve než Senningova, a tak byla nevyhnutelně spojena s nižší zkušeností operátora. Přejít na Senningovu metodu byl zdůvodněn výskytem časných pooperačních reziduí, nejvíce stenóz žilních tunelů a tendencí k poruchám sinusové automacie. Naše výsledky jsou srovnatelné s výsledky jiných světových center. Dodge-Khatami (Švýcarsko) publikoval časnou mortalitu 14,3% [75], Moons (Belgie) 16,5 % [7] a Kiener (Emory University, Atlanta) 12,9 % [76]. Existují i práce citující výrazně vyšší časnou mortalitu – Vejlstrup (Dánsko a Švédsko) – 20% [21] a významně nižší časnou mortalitu – Gorler (Hannover) – 5,3 % [10]. Časná mortalita byla významně vyšší u komplexní TGA v obou kohortách, v soulase s Dosem [77], kde u jednoduché TGA dosahovala 11% a u komplexní TGA 30%.

### 18.2. Pozdní mortalita a transplantace srdce

Dlouhodobé přežití bez transplantace srdce v kohortě pacientů po Mustardově korekci je 77,8 % po 10 letech, 73,2 % po 20 letech, 63,4 % po 30 letech a 60,3 % po 35 letech. V Senningově kohortě dosahuje 82,8 % po 10 letech, 78,4 % po 20 letech, 75,5 % po 30 letech a 72,8 % po 35 letech. Neliší se významně od jiných světových center. V belgické publikaci Moonse [7] všech 339 nemocných po atriální korekci TGA činilo 77,7, 75,1 % a 67,2 % po 10, 20 a 30 letech a ve finské studii Raissadatiho v Mustardově kohortě 82% po 10 letech a 78 % po 20 letech, v Senningově kohortě pak 91 % a 84%, celkem u 211 nemocných [8]. Dvě německé studie uvádějí o něco lepší data, Horer (Mnichov) [9] uvádí u 417 pacientů přežití v 89,1 % po 10 letech a 85,4 % po 20 letech a Gorler (Hannover) [10] u 302 pacientů 90 % a 85 % po 10 a 20 letech. S ohledem na výše uvedené údaje proto není překvapením, že přežití nemocných v České i Slovenské Republice po rozdělení Československa na dva samostatné nálezy v roce 1993 se podstatně neliší.

Pozdní mortalita včetně transplantace srdce se významně liší mezi oběma operačními technikami v neprospěch Mustardovy korekce v soulase s pracemi Dose, Sarkara a Horera [77, 78, 9]. Z metaanalýzy provedené Venkateshem [11] vyplynulo, že Mustardova technika byla nezávislým rizikovým faktorem pozdní mortality (OR 2,9, 95% CI 1,9-4,5) a zároveň rizikovým faktorem náhlé smrti (OR 2,2, 95% CI 1,1-4,1).

Pozdní mortalita a transplantace srdce byly ovlivněny komplexitou TGA jak Mustardově, tak v Senningově kohortě. Nutnost přídatných kardiochirurgických výkonů při korekční operaci byla nezávislým prediktorem složeného cílového ukazatele. Naše zjištění jsou v soulase s jinými literárními údaji. Ve studii Dose [77] bylo přežití u jednoduché TGA po 10, 15 a 20 letech 99 %, 95 % a 91%, zatímco u komplexní TGA 89 %, 82 % a 82 %. V Horerově práci [9] byly rizikovými faktory sníženého přežití výskyt defektu komorového septa a nebo jeho kombinace s obstrukcí výtokového traktu subpulmonální levé komory. Metaanalýza provedená Venkateshem tato zjištění potvrdila [11]. Komplexní TGA v porovnání s jednoduchou TGA nebyla pouze významným rizikovým faktorem náhlé smrti (OR 5,7, 95% CI 1,8-18,0), ale také pozdní mortality (OR 4,4, 95% CI 2,2-8,8).

Věk při korekční operaci neovlivnil dlouhodobé přežití. Stejně tak nebyla pozdní mortalita a transplantace srdce ovlivněna výškou a hmotností při operaci. Schidlow [79] a Curzon [80] zjistili, že indexovaná hmotnost pod patnáctým percentilem dle WHO a hmotnost 3 kg a méně zvýšily hospitalizační a krátkodobou mortalitu. V naší kohortě však bylo pouze 8 pacientů vážících méně než 3 kg a žádný z nich neměl hmotnost pod patnáctým percentilem.

Nejvýznamnějším zjištěním naší studie je, že pozdní mortalita a transplantace srdce byly významně ovlivněny výskytem jakéhokoli stupně trikuspidální regurgitace bezprostředně po primární korekci. Podle dostupných informací je naše studie jedinou, která se vztahem bezprostředního výskytu trikuspidální regurgitace k dlouhodobé mortalitě zabývá. V práci Dose [77] mortalitu predikoval výskyt závažné trikuspidální regurgitace při dlouhodobém sledování. Panuje všeobecný názor, že výskyt a nebo zhoršování tíže trikuspidální regurgitace jsou důsledkem selhávání a postupné dilatace systémové pravé komory [81]. Přestože se trikuspidální regurgitace vyskytovala podstatně častěji u komplexní TGA, bylo prokázáno, že byla nezávislým prediktorem dlouhodobé mortality a transplantace srdce v multivariátní analýze. I mírné objemové zatížení systémové pravé komory mohlo mít negativní efekt na dlouhodobé přežití.

### **35. ZÁVĚR III**

Dlouhodobé přežití pacientů po atriální korekci TGA v České a Slovenské Republice je přijatelné. Je negativně ovlivněno komplexitou TGA, výběrem Mustardovy techniky v porovnání se Senningovou a bezprostředním výskytem jakéhokoliv stupně trikuspidální regurgitace po korekční operaci.

Dobré dlouhodobé přežití pacientů po atriální korekci dokazuje, že tato technika zůstává přijatelnou metodou korekce TGA, jak zmiňuje i Schidlow a Yacoub [79, 82].

### **36. LIMITACE III**

Věk pacientů při Mustardově korekci byl významně vyšší. Mustardova technika předcházela časově Senningově technice, takže nemohl být vyloučen vliv chirurgické zkušenosti. Nebyli jsme schopni získat kompletní údaje o implantaci kardiostimulátorů a defibrilátorů a výskytu arytmií.

## 37. SHRNU TÍ

Transpozice velkých tepen je vrozená srdeční vada neslučitelná se životem. Senningova nebo Mustardova operace korigují funkční uspořádání velkého a malého oběhu, jejich důsledkem je ale umístění pravé komory do systémové pozice. Mortalita pacientů po atriální korekci je poměrně nízká, hlavním problémem v dospělosti se stávají morbidita (arytmie, poruchy sinusové automacie, srdeční selhání při snížené systolické funkci systémové pravé komory) a kvalita života. Jedním z hlavních parametrů, který určuje kvalitu života nemocných s vrozenou srdeční vadou v dospělosti je zátěžová kapacita. Longitudinální sledování zátěžové kapacity nemocných po atriální korekci transpozice velkých tepen zároveň umožňuje načasování operačních a katetrizačních výkonů, plánování nebo případnou kontraindikaci gravidity a zavedení terapie srdečního selhání včetně indikace transplantace srdce. Systolická funkce pravé komory v systémové pozici byla velmi dlouho chápána jako stěžejní faktor determinující maximální spotřebu kyslíku při zátěži. Vzhledem k tomu že pravá komora je teleologicky uzpůsobena k ejekci do nízkotlaké plicní cirkulace, převládal všeobecný názor, že je odsouzena k postupné dilataci a snižování své systolické funkce, což nevyhnutelně povede k rozvoji srdečního selhání. Literární údaje jsou v tomto ohledu rozporuplné, mnoho prací u dospělých zjistilo celkem dobrou systolickou funkci pravé komory i při jejich snížené zátěžové kapacitě. Dalším vžitým trvením bylo, že trikuspidální insuficience je až důsledkem dilatace a selhávání systémové pravé komory a ne její příčinou, na rozdíl od korigované transpozice velkých tepen, kde je pořadí příčiny a důsledku v tomto smyslu vnímáno opačně. Naším cílem bylo v kohortě všech našich pacientů po Sennigově korekci TGA zjistit, zdali systolická funkce pravé komory koreluje s maximální spotřebou kyslíku při zátěži a nebo jestli k odhadu zátěžové kapacity našich pacientů neposlouží lépe jiné parametry využívané v klinické praxi, ať už subjektivní jako funkční třída NYHA, laboratorní jako hladina NT-pro BNP, nebo funkční jako prostá schopnost navýšit adekvátně tepovou frekvenci při zátěži. Ukázalo se, že jediným parametrem určujícím maximální spotřebu kyslíku při zátěži byla tepová rezerva. Systolická funkce pravé komory nebyla v naší práci určujícím parametrem tolerance zátěže. Je pravděpodobné, že systolická funkce systémové pravé komory je pouze jednou ze složek mnohem složitějšího hemodynamického mechanismu, který se podílí na celkovém srdečním výdeji v zátěži. K dalším složkám zřejmě patří preload určovaný kapacitou tunelů a diastolické vlastnosti komory. Dalším cílem naší práce bylo zjistit dlouhodobé přežití všech nemocných operovaných atriální korekcí a jeho perioperační determinanty. Nebylo překvapením, že dlouhodobá mortalita je



ovlivněna komplexitou vady a operačního výkonu a použitím Mustardovy techniky. Naopak překvapivě byla dlouhodobá mortalita determinována bezprostřední přítomností trikuspidální regurgitace po korekčním výkonu.

Naše práce tedy vyvrací dva zažité stereotypy, a to že systolická funkce systémové pravé komory je hlavním určujícím parametrem zátěžové kapacity nemocných po atriální korekci a také domněnku, že primární trikuspidální regurgitace není parametrem, který ovlivňuje dlouhodobý průběh včetně mortality těchto pacientů.

## SUMMARY

Transposition of great arteries is a congenital heart disease incompatible with life. Senning or Mustard operation correct functional arrangement of systemic and pulmonary circulation nevertheless they place right ventricle in the systemic position. Mortality of patients after atrial switch is rather low. Morbidity (arrhythmias, sinus node disorders, heart failure caused by low systolic function of the systemic right ventricle) and quality of life thus become the main problems. Exercise capacity is one of the main parameters determining quality of life of adult patients with congenital heart disease. Longitudinal follow up of exercise capacity in patients after atrial correction of TGA enables proper timing of operation and catheterisation procedures, planning or contraindication of pregnancy and implementation of heart failure therapy including heart transplantation. Systolic function of the systemic right ventricle has been perceived for a long time as the most important factor determining maximal oxygen uptake during exercise. Due to the fact that the right ventricle is tailored to ejection to the low-pressure lung circulation, the opinion that it is doomed to progressive dilatation and decreasing of its systolic function inevitably leading to heart failure prevailed. Literary data in this respect is contradictory with a lot of publications indicating quite good systolic function of the right ventricle in spite of decreased exercise capacity. Another established stereotype indicated that the tricuspid regurgitation is a consequence of dilatation and failure of the systemic right ventricle, not its cause in contrast to the congenitally corrected transposition of the great arteries where a sequence of cause and consequence is perceived to follow in opposite succession. The aim of our study was to find out whether systolic function of the right ventricle in the cohort of all our patients after Senning correction of TGA is associated with maximal oxygen uptake during exercise or if the approximation of the exercise capacity of these patients can be decided on by other parameters used in clinical practice such as functional NYHA class, NT-proBNP levels or heart rate reserve during exercise. We proved that the only parameter associated with maximal oxygen uptake was heart rate reserve. The systolic function of the right ventricle was not a parameter determining exercise tolerance in our study. It is likely that systolic function of the systemic right ventricle is merely one of many components of a more complex haemodynamic mechanism of the cardiac output. The other component might be preload dependent on baffle capacity and diastolic properties of the ventricles. The other goal of our study was to ascertain long term survival of all patients operated by atrial correction surgery of TGA and its perioperative determinants. We were not surprised that long term survival is influenced by complexity of TGA and its operative procedure and choice of Mustard method.

On contrary the most surprising finding of our work was that immediate presence of at least mild tricuspid insufficiency was associated with worse outcome.

Our work thus disproves two deep-rooted stereotypes such as that the function of the systemic right ventricle is the most important parameter determining exercise capacity of patients after atrial correction of TGA and also an assumption that immediate presence of primary tricuspid regurgitation after correction does not influence long term course including survival of TGA patients.

## LITERATURA:

1. Popelová J. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Grada Publishing. 2019.
2. Unolt M. et al. Transposition of Great Arteries: New Insights into the Pathogenesis. *Frontiers in Pediatrics* 2013;1:1-7.
3. Haeffele CH, Lui GK. Dextro-Transposition of the Great Arteries. *Cardiology Clinics* 2015;33:543-558.
4. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Complete Transposition of the Great Arteries. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, eds. *Cardiac Surgery*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993:1383-1467.
5. Hučín B. Dětská kardiologie. Grada Publishing. 2001. Kapitola 9. Nekorigovaná d-transpozice velkých arterií.
6. Edwin F et al. Primary arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum - is it safe after three weeks of age? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:641-644.
7. Moons P et al. Long Term Outcome up to 30 Years after the Mustard or Senning Operation: a Nationwide Multicenter Study in Belgium. *Heart* 2004;90:307-311.
8. Raissadati A et al. Outcomes after the Mustard, Senning and Arterial Switch Operation for Treatment of Transposition of the Great Arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:573–580.
9. Horer J et al. Improvement in Long-term Survival after Hospital Discharge but not in Freedom from Reoperation after the Chase from Atrial to Arterial Switch for Transposition of the Great Arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:347-354.
10. Gorler H et al. Long-term Morbidity and Quality of Life after Surgical Repair of Transposition of the Great Arteries: Atrial versus Arterial Switch Operation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011;12:569-574.
11. Venkatesh P et al. Predictors of Late Mortality in D-Transposition for the Great Arteries After Atrial Switch Repair: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012932. Published online 2019 Oct 23.
12. Poterucha JT et al. Intravascular and Hybrid Intraoperative Stent Placement for Baffle Obstruction in Transposition of the Great Arteries after Atrial Switch. *Catheter Cardiovas Interv* 2017 (1);89(2):306-314.

13. Patel S et al. Atrial Baffle Problems Following the Mustard Operation in Children and Young Adults with Dextro-transposition of the Great Arteries: the Need for Improved Clinical Detection in the Current Era. *Congenit Heart Dis* 2011;6(5):466-474.
14. Mohsen AE et al. Stent implantation for superior vena cava occlusion after the Mustard operation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:351-354.
15. De Paquale G et al. High Prevalence of Baffle Leaks in Adults after Atrial Switch Operations for Transposition of the Great Arteries. *Eur Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2017;18:531-535.
16. Beerman LB et al. Arrhythmias in transposition of the great arteries after the Mustard operation. *J Am Coll Cardiol* 1983;51:1530-1534.
17. Janousek J et al. Atrial baffle procedures for complete transposition of the great arteries: natural course of sinus node dysfunction and risk factors for dysrhythmias and sudden death. *Z Kardiol* 1994;83:933-938.
18. Agnetti A et al. Long-term Outcome after Senning Operation for Transposition of the Great Arteries. *Clin Cardiol.* 2004;27(11):611-614.
19. Gillette PC et al. Mechanisms of cardiac arrhythmias after the Mustard operation for Transposition of the Great Arteries. *Am J Cardiol.* 1980;45:1225-1230.
20. Rog B et al. Clinical evaluation of exercise capacity in adults with systemic right ventricle. *Tex Heart Inst J* 2019;46:14-20.
21. Vejstrup K et al. Long-Term Outcome of Mustard/Senning Correction for Transposition of the Great Arteries in Sweden and Denmark. *Circulation* 2015;132:633-8.
22. Khairy P et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:250-257.
23. Samánek M et al. Prevalence, treatment and outcome of heart disease in live-born children: a prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol.* 1989;10:205-211.
24. Kavey RE. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: Predictors and prevalence. *Curr Hypertens Rep,* 2013;15(5): 453–57.
25. Gibb A., Hill BG. Metabolical coordination of physiological and pathological cardiac remodelling. *Circ Res* 2018;123:107-128.
26. Samak M et al. Cardiac Hypertrophy: an introduction to molecular and cellular basis. *Med Sci Monit Basic Res* 2016;22: 75-79.

27. Singh TP et al. Myocardial flow reserve in patients with a systemic right ventricle after atrial switch repair. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2120-2125.
28. Millane T et al. Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1661–1668.
29. Hauser M et al. Myocardial Blood Flow in Patients With Transposition of the Great Arteries – Risk Factor for Dysfunction of the Morphologic Systemic Right Ventricle Late After Atrial Repair. *Circulation* 2015;79:425–431.
30. Li W et al. Relation of Biventricular Function Quantified by Stress Echocardiography to Cardiopulmonary Exercise Capacity in Adults With Mustard (Atrial Switch) Procedure for Transposition of the Great Arteries. *Circulation*. 2004;110:1380-1386.
31. Babu-Narayanan SV et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2005;111:2019-2098.
32. Rydman R et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1220-1223.
33. Broberg CS et al. Myocardial fibrosis and its relation to adverse outcome in transposition of great arteries with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol* 2018;271:60-65.
34. Ladouceur M et al. Impaired atrioventricular transport in patients with transposition of the great arteries palliated by atrial switch and preserved systolic right ventricular function: A magnetic resonance imaging study. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:458-466.
35. Reich O et al. Long-term ventricular performance after intra-atrial correction of transposition: left ventricular filling is the major limitation. *Heart* 1997;78:376-381.
36. Samyn MM et al. Echocardiography vs cardiac magnetic resonance imaging assessment of the systemic right ventricle for patients with d-transposition of the great arteries status post atrial switch. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:1138-1148.
37. Schneider M et al. Systematic Evaluation of Systemic Right Ventricular Function. *J Clin Med*. 2019;9:107
38. Jimenez-Juan L et al. Assessment of Right Ventricular Volume and Function Using Cardiovascular Magnetic Resonance Cine Imaging after Atrial Redirection Surgery for

- Complete Transposition of the Great Arteries. *Int J Cardiovas Imaging*. 2013;29:335-342.
39. Samarai D et al. Global longitudinal strain correlates to systemic right ventricular function. *Cardiovasc Ultrasound* 2020;18:4-5.
  40. Plymen C et al. Systemic Right Ventricular Function late after Atrial Switch Redirection Surgery for Transposition of the Great Arteries Relates to NT-pro Brain Natriuretic Peptide and Electrocardiographic Parameters, Abstract 1977. *Circulation* 2009;120:S581.
  41. LaRocca G et al. MRI Predictors of Exercise Capacity in Adult Patients after Atrial Correction for Transposition of the Great Arteries, Abstract 3419. *Circulation* 2006;114:II\_727-II\_728.
  42. Lorenz CH H et al. Right Ventricular Performance and Mass by Use of Cine MRI Late After Atrial Repair of Transposition of the Great Arteries. *Circulation* 1995;92:233-239.
  43. Bredy Ch. et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4:51-58.
  44. Das BB et al. Relation Between New York Heart Association Functional Class and Objective Measures of Cardiopulmonary Exercise in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2019;123:1868-1873.
  45. Miyamoto K et al. Prognostic value of multiple biomarkers for cardiovascular mortality in adult congenital heart disease: comparisons of single-/two-ventricle physiology, and systemic morphologically right/left ventricles. *Heart Vessels* 2016;31:1834-1847.
  46. Trojnaraska O et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J*. 2009;16:133-141.
  47. Martinez-Quintana E et al. Right ventricular function and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in adult patients with simple dextro-transposition of the great arteries. *Echocardiography* 2017;34:876-880.
  48. Kotaska K et al. NT-proBNP levels and their relationship with systemic ventricular impairment in adult patients with transposition of the great arteries long after Mustard or Senning procedure. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1291-1296.
  49. Popelova Rubackova J et al. NT-proBNP predicts mortality in adults with transposition of the great arteries late after Mustard or Senning correction. *Congenit Heart Dis* 2017;12:448-457.

50. Khatab K et al. Echocardiogram versus cardiac magnetic resonance imaging for assessing systolic function of subaortic right ventricle in adults with complete transposition of great arteries and previous atrial switch operation. *Am J Cardiol* 2013;111:908-913.
51. Grewal J et al. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:127-133.
52. Lembcke A et al. Multislice computed tomography for preoperative evaluation of right ventricular volumes and function: comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1344-1351.
53. 2020 Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease) (Management of) Guidelines, ESC practice guidelines  
doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
54. Guazzi M et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2012;33:2917-2927.
55. Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 3<sup>rd</sup> ed, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins;1999.
56. Diller GP et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-835.
57. Hager A, Hess J. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. *Heart* 2005;91:517-520.
58. Inart X et al. Heart rate response during exercise predicts exercise tolerance in adults with transposition of the great arteries and atrial switch operation. *Int J Cardiol* 2000 15;299:116-122.
59. Helsen F et al. Right ventricular systolic dysfunction at rest is not related to decreased exercise capacity in patients with a systemic right ventricle *Int J Cardiol* 2018;260:66-71.
60. Winter MM et al. Mechanisms for cardiac output augmentation in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2010;143:141-146.
61. Plymen C et al. Diffuse myocardial fibrosis in the systemic right ventricle of patients late after Mustard or Senning surgery: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:963-968.



62. Kempny A 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;33:1386-1396.
63. Derrick P et al. Failure of stroke volume augmentation during exercise and dobutamine stress is unrelated to load-independent indexes of right ventricular performance after the Mustard operation. *Circulation* 2000;102:154-159.
64. Tulevski II et al. Dobutamine-induced increase of right ventricular contractility without increased stroke volume in adolescent patients with transposition of the great arteries, evaluation with magnetic resonance imaging. *Int J Card Imaging* 2000;16:471-478.
65. Angaran P, et al. Association of Left Ventricular Ejection Fraction with Mortality and Hospitalizations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:802-810.
66. Harber MP et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advanced Since 2009. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:11-20.
67. Overgaard D et al. Explanatory value of the Ability Index as assessed by cardiologist and patients with congenital heart disease. *Congen Heart Dis* 2021;7:559-564.
68. Bobik L et al. Preoperative NT-proBNP values in patients with atrioventricular septal defect and its role as a predictor or early postoperative course. *Bratislava Medical Journal* 2015;116:648-653.
69. Gavotto A et al. Factors associated with exercise capacity in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol* 2019;292:230-236.
70. Buys R et al. In adults with atrial switch operation for transposition of the great arteries low physical activity relates to reduced exercise capacity and decreased perceived physical functioning. *Acta Cardiol* 2012;67:49-57.
71. Schneider M et al. Systematic Evaluation of Systemic Right Ventricular Function. *Clin Med* 2019;9:107-118.
72. Fratz S et al. Patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries cannot increase stroke volume under dobutamine stress as opposed to patients with congenitally corrected transposition. *Circulation* 2008;72:1130-1135.
73. Eicken A et al. Reduced Reserve to stress after atrial baffle repair for transposition of the Great Arteries is explained by limited ventricular preload. Abstract 118. *Circulation* 2007;116:II 462.
74. Inuzuka R et al. Comprehensive use of Cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-259.

75. Dodge-Khatami A et al. In the footsteps of Senning. Lessons learned from atrial repair of transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1433-1444.
  76. Kiener A et al. Long-term survival after arterial versus atrial switch in d-transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2018;106:1827-1833.
  77. Dos I et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 2005;90:652-656.
  78. Sarkar D et al. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a later arterial switch strategy. *Circulation* 1999;100:176-181.
  79. Schidlow DN et al. Transposition of the great arteries in the developing World. Surgery and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:43-51.
  80. Curzon CL et al. Cardiac surgery in infant with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:546-551.
  81. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation* 2006;114:2699-2709.
  82. Yacoub M et al. Surgery for TGA in Developing Countries: The end of the beginning. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:52-55.
-