

**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



**MUDr. Vojtěch Illinger**

Patofyziologie zátěže u pacientů s vrozenou srdeční vadou a její aplikace do klinické praxe

Clinical applications of exercise pathophysiology in patients with congenital heart disease

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Praha, 2024

### **Prohlášení**

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

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

V Praze, 30. 1. 2024

Vojtěch Illinger

.....

## **Poděkování**

V první řadě děkuji svému školiteli doc. MUDr. Jiřímu Radvanskému, CSc. za motivaci a odborné vedení v průběhu celého studia. Velké poděkování náleží prof. MUDr. Janu Janouškovi, CSc. a prof. MUDr. Václavu Chaloupeckému, CSc., dále MUDr. Ondřeji Maternovi, Ph.D., MUDr. Vojtěchu Suchánkovi, MUDr. Kryštofu Slabému, Ing. Antonínu Hoskocovi, Ph.D., a také všem ostatním spoluautorům publikací, na jejichž podkladě vznikla tato disertační práce.

# **Patofyziologie zátěže u pacientů s vrozenou srdeční vadou a její aplikace do klinické praxe**

## **Abstrakt**

Tato disertační práce si klade za cíl evaluaci dat ze zátěžové diagnostiky a jejich interpretaci ve vztahu k nově diskutovaným prediktorům morbidity a mortality u pacientů s komplexní vrozenou srdeční vadou (VSV). Z celého spektra VSV mají nejvíce alterovanou zátěžovou kapacitu pacienti s totálním kavopulmonálním spojením (TCPC), což vyplývá z celé plejády zátěžových patofyziologických mechanismů charakteristických pro tuto formu cirkulace. Teoretická část je zaměřena na zátěžové testování u pacientů s VSV a souhrn hlavních komponent zátěžové patofyziologie u pacientů s TCPC. Praktická část se věnuje zhodnocení klinického profilu TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky (Super-Fontan), možnostem retrospektivní evaluace kosterní svalové hmoty z výpočetní tomografie a magnetické rezonance srdce u těchto pacientů. Dále se zabývá vztahem mezi dodávkou kyslíku a funkcí systémové komory měřené pomocí magnetické rezonance a vrcholovou utilizací kyslíku při zátěžovém testu. V kohortě pacientů s fenotypem Super-Fontan jsme zjistili nižší mortalitu, menší body mass index, větší předoperační rozměry plicnice, větší podíl žen a pacientů s trikuspidální atrézií. Prokázali jsme vyšší mortalitní riziko u TCPC pacientů s nízkou kosterní svalovou hmotou měřenou pomocí plochy průřezu svaloviny při vyšetření hrudníku pomocí výpočetní tomografie a také pozitivní korelaci zátěžové tolerance s plochou průřezu vzpřimovačů páteře při vyšetření pomocí magnetické rezonance. Vyhodnocení indexu svalové hmoty je vhodné implementovat do klinické praxe v rámci dlouhodobého sledování pacientů s vrozenou srdeční vadou. Nový pohled na roli kontraktilní funkce systémové komory může pomoci v diferenciální diagnostice a managementu TCPC pacientů s intolerancí zátěže.

**Klíčová slova:** Dodávka kyslíku, magnetická rezonance, totální kavopulmonální spojení, spiroergometrie, spotřeba kyslíku, Super-Fontan, svalová hmota, vrozená srdeční vada, zátěž, zdatnost

## **Clinical applications of exercise pathophysiology in patients with congenital heart disease**

### **Abstract**

The aim of this thesis is to evaluate the data from cardiopulmonary exercise testing and their interpretation in relation to novel predictors of morbidity and mortality in patients with complex congenital heart disease (CHD). Of the entire broad spectrum of CHD, patients with total cavopulmonary connection have the most altered exercise capacity, which results form a plethora of exercise pathophysiological components characteristic of this form of circulation. The theoretical part focuses on stress testing in patients with complex congenital heart disease and summarizes the main pathophysiological mechanisms affecting exercise tolerance in patients with TCPC. The practical part is devoted to the evaluation of the clinical profile of TCPC patients with excellent functional outcomes (Super-Fontan), the possibilities of retrospective evaluation of skeletal muscle mass from computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging in these patients. It also discusses the relationship between oxygen delivery, systemic ventricular function measured by magnetic resonance imaging and peak oxygen utilization during exercise stress testing. In the cohort of patients with the Super-Fontan phenotype, we found a lower mortality risk, lower body mass index, larger preoperative pulmonary artery dimensions, a greater proportion of women and patients with tricuspid atresia. We demonstrated a higher mortality risk in TCPC patients with low skeletal muscle mass as measured by muscle cross-sectional area on computed tomography chest examination. There was positive correlation between muscle cross-sectional area on magnetic resonance imaging and exercise tolerance. Evaluation of muscle mass index should be transferred to routine clinical practice in the long-term follow-up of patients with congenital heart disease. New insights into the role of contractile function of the systemic ventricle may help in the differential diagnosis and management of TCPC patients with exercise intolerance.

**Keywords:** Congenital heart disease, exercise tolerance, magnetic resonance imaging, muscle mass, oxygen delivery, oxygen uptake, total cavopulmonary connection, cardiopulmonary exercise testing, Super-Fontan

## SEZNAM ZKRATEK

<b>ACE</b>	Angiotensin converting enzyme; angiotenzin konvertující enzym
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance; analýza rozptylu
<b>AVSD/C</b>	Complete form of atrioventricular septal defect; kompletní defekt atrioventrikulárního septa
<b>AVSD/I</b>	Incomplete form of atrioventricular septal defect; inkompletní defekt atrioventrikulárního septa
<b>AVVR</b>	Atrioventricular valve regurgitation; regurgitace na atrioventrikulárním ústí
<b>BMI</b>	Body mass index; index tělesné hmotnosti
<b>BSA</b>	Body surface area; tělesný povrch
<b>CI</b>	Confidence interval; interval spolehlivosti
<b>CO</b>	Cardiac output; srdeční výdej
<b>CPET</b>	Cardiopulmonary exercise testing; spiroergometrie
<b>CSA</b>	Cross-sectional area; plocha průřezu
<b>CT</b>	Computed tomography; výpočetní tomografie
<b>CTGA</b>	Corrected transposition of the great arteries; vrozeně korigovaná transpozice velkých artérií
<b>DO<sub>2</sub></b>	Dodávka kyslíku
<b>DORV</b>	Double outlet right ventricle; dvojjýtková pravá komora
<b>EBST</b>	Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně
<b>EF</b>	Ejekční frakce
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>HLH</b>	Hypoplastic left heart; hypoplastické levé srdce
<b>HR</b>	Hazard ratio; poměr rizika
<b>HRQoL</b>	Health related quality of life; kvalita života související se zdravím
<b>HRV</b>	Hypoplastic right ventricle; hypoplastická pravá komora
<b>IPAQ</b>	International Physical Activity Questionnaire; Mezinárodní dotazník k pohybové aktivitě
<b>MA</b>	Mitrální atrézie
<b>MRI, MR</b>	Magnetic resonance imaging; magnetická rezonance
<b>N</b>	Number; počet
<b>NYHA</b>	New York Heart Association; Srdeční asociace New Yorku

<b>paO<sub>2</sub></b>	Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
<b>PA/IVS</b>	Pulmonary atresia with intact interventricular septum; pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem
<b>PA/VSD</b>	Pulmonary atresia with ventricular septal defect; pulmonální atrézie s defektem komorového septa
<b>Q<sub>Ao</sub></b>	Průtok krve ascendentní aortou
<b>Q<sub>sys</sub></b>	Průtok krve systémovým řečištěm
<b>SE</b>	Standard error; směrodatná chyba
<b>SF</b>	Super-Fontan
<b>SMA</b>	Skeletal muscle area; plocha průřezu kosterní svaloviny
<b>SMI</b>	Skeletal muscle index; index kosterní svaloviny
<b>SSFP</b>	Static steady-state free precession; sekvence využívající ustáleného stavu magnetizace
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturace hemoglobinu kyslíkem
<b>SV/DILV</b>	Single ventricle/double inlet left ventricle; dvojtovková levá komora
<b>SV/DIRV</b>	Single ventricle/double inlet right ventricle; dvojtovková pravá komora
<b>TA</b>	Trikuspidální atrézie
<b>TCPC</b>	Total cavopulmonary connection; totální kavopulmonální spojení
<b>TF</b>	Tepová frekvence
<b>TGA</b>	Transposition of the great arteries; transpozice velkých artérií
<b>Th4</b>	4 <sup>th</sup> thoracic vertebra; 4. hrudní obratel
<b>Th12</b>	12 <sup>th</sup> thoracic vertebra; 12. hrudní obratel
<b>TK</b>	Tlak krve
<b>TRUFI</b>	True fast imaging with steady-state free precession; rychlé zobrazení s ustáleným stavem magnetizace
<b>VIBE</b>	Volumetric interpolated breath-hold examination; objemové interpolované vyšetření se zádrží dechu
<b>VO<sub>2</sub>peak</b>	Vrcholová spotřeba kyslíku
<b>VSV</b>	Vrozená srdeční vada
<b>3D</b>	Třidimenzionální

## OBSAH

<b>1. ÚVOD</b> .....	10
<b>1.1. Zátěžové testování pacientů s vrozenou srdeční vadou</b> .....	10
1.1.1. Úvod do problematiky.....	10
1.1.2. Spiroergometrické vyšetření.....	11
<b>1.2. Fyziologie a patofyziologie zátěže u pacientů s Fontanovskou cirkulací</b> .....	14
1.2.1. Úvod do problematiky.....	14
1.2.2. Komponenty patofyziologie zátěže u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	14
1.2.3. Funkce systémové komory a limitující faktory Fontanovské cirkulace.....	15
1.2.4. Myopatie a auxiliární svalová pumpa.....	16
1.2.5. Ventilace a dechové svalstvo.....	18
1.2.6. Vývoj tolerance zátěže pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	19
1.2.6.1. Průřezová data.....	19
1.2.6.2. Longitudinální data.....	20
1.2.7. Prediktory vrcholové spotřeby kyslíku.....	20
1.2.8. Fenotyp „Super-Fontan“.....	22
<b>1.3. Terapeutické možnosti</b> .....	23
1.3.1. Farmakoterapie.....	23
1.3.2. Kardiorehabilitace.....	23
<b>2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY</b> .....	26
<b>2.1. Hypotéza 1:</b> Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky (Super-Fontan) má specifické klinické charakteristiky proti zbytku TCPC kohorty.....	26
<b>2.2. Hypotéza 2:</b> Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	26
<b>2.3. Hypotéza 3:</b> Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	26
<b>3. METODIKA</b> .....	28
<b>3.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty</b> .....	28
3.1.1. Charakteristika souboru.....	28
3.1.2. Spiroergometrie.....	29
3.2.3. Statistické vyhodnocení.....	29
<b>3.2. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací</b> .....	30
3.2.1. Charakteristika souboru.....	30
3.2.1.1. Kohorta A (výpočetní tomografie).....	30
3.2.1.2. Kohorta B (magnetická rezonance).....	31
3.2.2. Bioimpedanční měření složení těla.....	32



3.2.3. Spiroergometrie.....	32
3.2.4. Hodnocení hrudní svalové hmoty pomocí magnetické rezonance.....	32
3.2.5. Hodnocení hrudní svalové hmoty pomocí výpočetní tomografie.....	33
3.2.6. Statistické vyhodnocení.....	34
<b>3.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....</b>	<b>34</b>
3.3.1. Charakteristika souboru.....	34
3.3.2. Spiroergometrie.....	35
3.3.3. Nukleární magnetická rezonance.....	35
3.2.4. Výpočet dodávky kyslíku.....	36
3.2.5. Statistické vyhodnocení.....	36
<b>4. VÝSLEDKY.....</b>	<b>37</b>
4.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky (Super Fontan) má specifické klinické charakteristiky proti zbytku TCPC kohorty.....	37
4.2. Hrudní kosterní svalová hmota jako prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	45
4.2.1. Plocha kosterní svaloviny na úrovni Th4 a Th12 měřená pomocí výpočetní tomografie .....	45
4.2.2. Plocha dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 měřená pomocí magnetické rezonance.....	47
4.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	49
<b>5. DISKUZE.....</b>	<b>55</b>
5.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky(Super-Fontan) má specifické klinické charakteristiky proti zbytku TCPC kohorty.....	55
5.2. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	57
5.2.1. Plocha kosterní svaloviny na úrovni Th4 a Th12 měřená pomocí výpočetní tomografie.....	57
5.2.2. Plocha dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 měřená pomocí magnetické rezonance.....	58
5.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	59
<b>6. ZÁVĚR.....</b>	<b>63</b>
<b>7. SOUHRN.....</b>	<b>64</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>65</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>66</b>
<b>10. SEZNAM PUBLIKACÍ.....</b>	<b>74</b>
<b>11. PŘÍLOHY.....</b>	<b>74</b>

## 1. ÚVOD

### 1.1. Zátěžové testování pacientů s vrozenou srdeční vadou

#### 1.1.1. Úvod do problematiky

Tolerance zátěže je u pacientů s vrozenou srdeční vadou oproti zdravým vrstevníkům snížena. Nalézáme však významné rozdíly v zátěžové kapacitě napříč spektrem jednotlivých diagnóz (od vad hemodynamicky nevýznamných až po vady komplexní) a také napříč jednotlivými pacienty v rámci konkrétního typu strukturální srdeční vady (Amedro et al., 2018).

Nejjednodušším způsobem hodnocení tolerance zátěže je subjektivní škálování, např. dle NYHA (New York Heart Association) klasifikace a jejích modifikací, nebo pomocí specifických dotazníků (Myers et al., 1994).

K objektivizaci zátěžové kapacity jsou v klinické praxi používány různé typy zátěžových testů a funkčních vyšetření. U pacientů s vrozenou srdeční vadou jsou rutinně využívány zejména testy s dynamickou zátěží: šestiminutový test chůzí, zátěžové testy na běhátku, bicyklová ergometrie a spiroergometrie. Méně často pak statické či odporové testy k měření svalové síly nebo hemodynamické odezvy na statickou zátěž (Greutmann et al., 2011). Zátěžová echokardiografie umožňuje neinvazivní a detailní zhodnocení funkce chlopní, myokardu a velkých cév při námaze. Hemodynamická reakce při jízdě na bicyklovém ergometru v semi-supinační poloze však může být alterovaná proti zátěži ve fyziologické poloze (Reant et al., 2018). Specifickými indikacemi jsou stavy po anatomické korekci transpozice velkých tepen, koarktace aorty, dynamická subaortální obstrukce nebo hodnocení kontraktilní rezervy systémové komory u jednokomorové cirkulace (Picano et Pellikka, 2014). Využití zátěžové echokardiografie je ale v podmínkách České republiky limitováno zejména její nízkou dostupností. Zhodnocení kontraktility a koronární perfuze při zátěži u vrozených abnormalit koronárního řečiště umožňuje také zátěžová jednofotonová nebo pozitronová emisní tomografie myokardu. Zátěžová elektrokardiografie již není doporučována k primodiagnostice a/nebo evaluaci koronárních patologií a je preferováno použití výše uvedených funkčních zobrazovacích metod (Taylor, Young et al., 2020). Vyšetření magnetickou rezonancí při ergometrické zátěži je většinou rezervováno pro experimentální účely (Van de Bruaene, La Gerche et al., 2014), pro svou nízkou dostupnost v České republice je klinicky využíváno jen vzácně při složitých diferenciálně diagnostických rozvahách. V ostatních případech je při vyšetření magnetickou rezonancí používána zátěž farmakologická, například k zhodnocení kontraktilní rezervy systémové komory u

jednokomorové cirkulace (Robbers-Visser et al., 2008). Dále je farmakologická zátěž využívána při echokardiografii nebo emisní tomografii u pacientů neschopných dosáhnout dostatečné úrovně fyzické zátěže. Farmakologicky indukované zvýšení kontraktility myokardu však není závislé na preloadu a jedná se tedy o patofyziologicky obtížně hodnotitelný stav hemodynamiky, do kterého se pacientův myokard v reálném životě nedostává. Navíc je hemodynamická odpověď na farmakologickou zátěž nižší, než na fyzickou námahu (Cnota et al., 2003). Farmakologická zátěž dobutaminem tedy není vhodná k evaluaci hemodynamické odpovědi na zátěž u komplexních srdečních vad, kde funkce komor může být extrémně závislá na dynamických změnách preloadu a afterloadu, které u nich probíhají při konvenční fyzické zátěži.

Mezi nejčastější indikace zátěžového testování pacientů s vrozenou srdeční vadou patří zhodnocení zátěžové tolerance pacientů, sledování klinického stavu a změn funkční rezervy kardiorepiračního aparátu, diferenciální diagnostika symptomů spojených se zátěží nebo pátrání po stavech, které jsou indikací k farmakologické či přístrojové terapii, katetrizační/chirurgické intervenci nebo srdeční transplantaci. Dále je zátěžové testování vhodné před doporučením nebo preskripcí pohybových aktivit a před zahájením nebo v průběhu kardiorehabilitačních programů (Mantegazza et al., 2017). Stále více důkazů podporuje roli kardiopulmonálního zátěžového testování ve stratifikaci rizika a prognózy u pacientů s vrozenými srdečními vadami, zejména těmi komplexními (Wadey et al., 2022). Zjištění, že subjektivně vnímaná tolerance zátěže u pacientů s komplexní srdeční vadou nekoresponduje s objektivně zjištěnými parametry při spiroergometrii, je logickým racionále pro využití této diagnostické modalitě k pravidelné evaluaci pacientů (Woile et al., 2021).

### **1.1.2. Spiroergometrické vyšetření**

Spiroergometrie je diagnostická metoda hodnotící reakci kardiorepiračního aparátu pacienta na fyzickou zátěž. K vyšetření je ve funkční laboratoři využíván bicyklový nebo běhátkový ergometr a monitorovanými parametry v průběhu standardního kardiopulmonálního zátěžového testu je tepová frekvence, elektrická aktivita srdeční, reakce krevního tlaku, subjektivní vnímání zátěže, saturace hemoglobinu, ventilace a analýza vydechovaných plynů (Albouaini et al., 2007) (*Obr. 1*). Pro specifické účely je možné základní rozsah spiroergometrického vyšetření rozšířit o sledování dalších parametrů jako je analýza flow-volumové křivky v průběhu zátěže, svalová saturace, rebreathing oxidu uhelnatého,

fokusované ultrasonografické vyšetření, hrudní impedance, odběr krevních vzorků a další jiné.



**Obr. 1:** Bicyklová spiroergometrie s použitím čelního senzoru pulsního oxymetru (archiv autora)

Rychlé analyzátory dýchacích plynů umožňují v průběhu spiroergometrie měření koncentrace kyslíku a oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu, včetně dynamických změn v průběhu každého expiria. Nejdůležitějšími sledovanými parametry u pacientů s vrozenou srdeční vadou jsou: vrcholová spotřeba kyslíku, tepový kyslík, poměr vydechovaných plynů a strmost poměru ventilace k vydechovanému oxidu uhličitému (Mezzani, 2017).

Vrcholová spotřeba kyslíku ( $VO_{2peak}$ ) je komplexní zátěžový parametr, jehož hodnota je závislá na celé kaskádě dějů, které jsou součástí procesu transportu kyslíku a následné metabolizace dodaného substrátu tkáněmi. Porucha v kterékoliv části fyziologického řetězce (nervové řízení, ventilace, transport plynů přes alveolokapilární membránu, transportní kapacita krve, plicní perfuze, funkce chlopninového aparátu, pracovního myokardu a převodního systému, cévní rezistence a konduktance, substráty pro aerobní fosforylaci, svalový metabolismus a mnoho dalších) vede k deterioraci aerobní zátěžové kapacity organismu (Bassett et Howley, 2000).

Ve většině studií autoři vyjadřují úroveň zdatnosti pacientů pomocí procent predikce, tedy poměru dosaženého  $VO_{2peak}$  pacienta k místně zavedenému normativu pro daný věk a pohlaví v populaci nebo k hodnotám vypočteným z tzv. Wassermanových predikčních rovnic. Poslední velká populační studie o úrovni zdatnosti našeho obyvatelstva (vůči které můžeme výsledky pacientů srovnávat) však byla provedena naposledy v roce 1975 ještě na území

Československa (Máček et al. 1979). Novější údaje o zdatnosti obecné české populace nejsou k dispozici. Porovnávání hodnot  $VO_2\text{peak}$  pacientů se srdeční vadou vůči referenčním hodnotám pro zdravou populaci však může být zavádějící. Při interpretaci výsledků by měly být preferenčně použity nosologicky specifické referenční datasety derivované z velkých patientských kohort (Constantine et al., 2022; Kempny et al., 2012; Illinger et al., 2022). Pro posouzení limitace pacienta v aktivitách běžného dne nebo při rekreačním sportu je vhodnější vyjádření vrcholové spotřeby kyslíku v absolutních číslech korigovaných na hmotnost pacienta ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

Podle recentní meta-analýzy Villaseca-Rojasové je zátěžová kapacita dětí a adolescentů s vrozenou srdeční vadou o  $7.9\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$  kyslíkové spotřeby nižší, než u jejich zdravých vrstevníků (Villaseca-Rojas et al., 2022). Absolutní hodnoty  $VO_2\text{peak}$  se však významně liší napříč širokým spektrem VSV, kdy zátěžová tolerance obecně klesá se vzrůstající komplexitou srdeční vady a významností hemodynamických residuí. Ve francouzské multicentrické studii, která srovnávala výsledky CPET u dětí s VSV (medián věku 12let) podle kategorie strukturální odchylky, dosahovaly nejlepších výsledků izolované vady: stenosa plicnice 101.8% predikce  $VO_2\text{peak}$ , defekt síňového septa 97.8% predikce  $VO_2\text{peak}$ , aortální stenosa 91.7% predikce  $VO_2\text{peak}$ ; u vad komplexních byla zátěžová kapacita nižší: Fallotova tetralogie 91.7% predikce  $VO_2\text{peak}$ , anomálie atrioventrikulárního spojení 87.6% predikce  $VO_2\text{peak}$  a konečně pacienti s Fontanovskou cirkulací 76.4% predikce  $VO_2\text{peak}$  (Amedro et al., 2018). V recentní dánské multicentrické studii autoři reportovali podobné výsledky, s významnými rozdíly ve zdatnosti pacientů s komplexní VSV u adolescentů (medián věku 14let): transpozice velkých artérií 79.0% predikce  $VO_2\text{peak}$ , Fallotova tetralogie 74.1% predikce  $VO_2\text{peak}$  a pouze 61.6% predikované  $VO_2\text{peak}$  u pacientů s jednokomorovou cirkulací (van Genuchten et al., 2022).

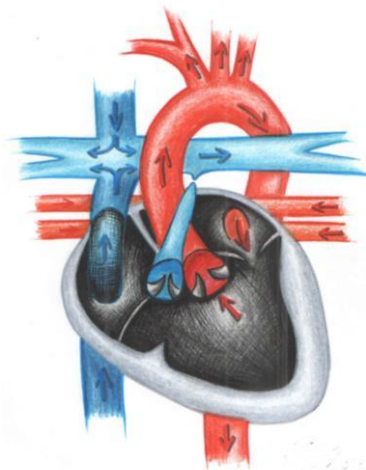
Volba vhodného zátěžového protokolu je v literatuře neustále diskutovaným tématem. U pacientů s komplexní srdeční vadou je zpravidla nutné zátěžový protokol individuálně modifikovat s ohledem na pacientovu zátěžovou kapacitu tak, aby bylo metabolického maxima dosaženo v cílovém čase (Constantine et al., 2022). U pacientů s vrozenou srdeční vadou je publikováno nejvíce prací využívajících inkrementální rampové protokoly, které jsou vhodné k evaluaci ventilačních prahů a sklonu kontinuálně měřených parametrů (sklon efektivity utilizace kyslíku, strmost poměru ventilace k výdeji oxidu uhličitého). K hodnocení interindividuální variability při pravidelných dispenzárních kontrolách a k preskripci

pohybové aktivity v rámci kardiorehabilitace je výhodnější používat tzv. schodovité protokoly s dosažením ustáleného stavu sledovaných parametrů na jednotlivých úrovních zátěže.

## **1.2. Fyziologie a patofyziologie zátěže u pacientů s Fontanovskou cirkulací**

### **1.2.1. Úvod do problematiky**

Fontanovská paliace je chirurgickou strategií pro pacienty s komplexní srdeční vadou, u kterých není možné obnovení dvojkomorové cirkulace. Po sérii chirurgických výkonů je konečnou fází procesu jednokomorové paliace tzv. totální kavopulmonální spojení s přímou redirekcí dutých žil do plicnic (*Obr. 2*). Společná komora pumpuje krev do systémového oběhu, místo subpulmonálních srdečních oddílů je však krev vedena skrze tzv. neoportální systém přímo do plicnic (Fontan et Baudet, 1971, de Leval et al., 1988). Dlouhodobé funkční výsledky této paliace nejsou optimální a různý stupeň zátěžové intolerance je u pacientů s TCPC téměř pravidlem. Ze všech pacientů s vrozenou srdeční vadou byly horší funkční výsledky quoad tolerance zátěže popsány pouze u cyanotických vad s Eisenmengerovým syndromem (Kempny et al., 2012, van Genuchten et al., 2022). Existuje velké množství patofyziologických mechanismů, které u těchto pacientů mohou vést k intoleranci námahy a



proto je o nich zátěžové testování velmi důležitou diagnostickou i výzkumnou modalitou.

**Obr. 2:** Schématické znázornění cirkulace s totálním kavopulmonálním spojením (archiv autora)

### **1.2.2. Komponenty patofyziologie zátěže u pacientů s Fontanovskou cirkulací**

Hlavním patofyziologickým determinantem snížené funkční rezervy jednokomorové cirkulace je absence subpulmonální srdeční pumpy a s ní spojené zhoršené plnění systémové komory a

nepulsatilní tok v plicním řečišti. Nad rámec alterované hemodynamiky se přidávají do patofyziologické mozaiky i další faktory limitující výkonnost a tím i snižující kvalitu života pacientů. Uplatňuje se volní-psychická složka vedoucí k inaktivitě a dekonduci, u mladších pacientů je častá hyperprotektivita okolí vedoucí k obavám dětí z pohybové aktivity a k sedavému způsobu života. Hypoaktivita vede k sníženému vyplavování tzv. exerkinů a tím postupně k deterioraci funkce jak kosterní svaloviny, tak pravděpodobně i samotného myokardu a ostatních orgánových systémů (Chow et al., 2022). Dochází ke změnám tělesného složení se zvýšenou adipositou a myopenií.

### **1.2.3. Funkce systémové komory a limitující faktory Fontanovské cirkulace**

U pacientů s TCPC bez hemodynamicky významné regurgitace na atrioventrikulární chlopní je klidová ejekční frakce systémové komory normální nebo lehce snižená. Kontraktilní rezerva systémové komory je však u pacientů s TCPC nízká. Ejekční frakce sice při lehké zátěži přechodně roste (do tepové frekvence 100 tepů za minutu a do nárůstu srdečního indexu o přibližně 50% klidové hodnoty), ale při vzrůstající intenzitě zátěže klesá, v maximu zátěže dokonce pod výchozí klidové hodnoty (Van De Bruaene, La Gerche et al. 2014). Srdeční výdej v maximu zátěže dosahuje u pacientů s dobrým funkčním výsledkem přibližně 200% klidových hodnot a je umožněn zejména chronotropní kompetencí (Gewillig et Brown, 2016).

Ze dvou studií věnujících se evaluaci srdečního výdeje při zátěži pomocí funkčních vyšetření vyplývá, že tepový objem se u pacientů s Fontanovskou cirkulací v průběhu inkrementální zátěže snižuje. Na druhou stranu existuje velké množství prací, ve kterých tepový kyslík při spiroergometrii roste až do maximální intenzity zátěže (Wittekind et al., 2018; Van De Bruaene, La Gerche et al. 2014; Illinger et al., 2022). Schopnost augmentace tepového kyslíku ve vyšších intenzitách zátěže i při poklesu tepového objemu implikuje zvýšenou extrakci kyslíku v pracujícím svalu jako kompenzační mechanismus. Interpretace změn tepového kyslíku při zátěži u pacientů s jednokomorovou cirkulací je však limitována s ohledem na přítomnost kolaterál, fenestrace/leaků, které mohou při zátěži resultovat v dynamické změny arteriální saturace. Kompenzační navýšení arteriovenosní kyslíkové difference je možné při správné funkci sympatiku a všech dalších regulačních systémů vedoucích k zátěžové redistribuci srdečního výdeje, poklesu periferní cévní rezistence, zvýšení cévní konduktance ve svalu, dostatečném množství svalové hmoty a dostatečné kapacitě fosforylačního systému v mitochondriích svalové buňky.

Role periferní extrakce kyslíku v intoleranci zátěže je již několik let známa z modelu srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (Dhakal et al., 2015). U pacientů s Fontanovskou cirkulací zatím žádná publikovaná data k dispozici nejsou.

Nejslabším článkem Fontanovské hemodynamiky je impedance neoportálního systému. Dostatečný průtok neoportálním systémem je stěžejní pro správnou funkci systémové pumpy. Při nedostatečném preloadu (předtížení) nedokáže systémová komora tuto situaci plně kompenzovat a dochází k nárůstu end-diastolického tlaku, což sekundárně vede k poruše její kontraktilní funkce a k nárůstu systémového žilního tlaku. Orgánové systémy tolerují systémový žilní tlak jen v úzkém rozmezí hodnot. Vzestup systémového žilního tlaku k hodnotám nad 20 milimetrů rtuťového sloupce (mmHg) není dlouhodobě snášen a vede k orgánové kongesci a obrazu selhávající Fontanovské cirkulace. Impedance neoportálního systému je ovlivněna zejména anatomií a tokem krve v místě chirurgických anastomóz, rozměry plicních tepen, u pacientů s extrakardiálním konduitem pak rozměry použité cévní protězy a v neposlední řadě pak samotnou plicní vaskulární rezistencí (La Gerche et al., 2010, Gewillig et Brown, 2016).

U zdravých jedinců dochází při zátěži až k pětinasobnému zvýšení průtoku plicním cévním řečištěm, což je umožněno vasodilatací, rekrutací nových perfundovaných segmentů a zejména zvýšenou prací subpulmonální komory. V průběhu stupňované zátěže tak u zdravých jedinců systolický tlak v plicnici lineárně stoupá, u sportovců pak až k hodnotám 80-100mmHg. Naproti tomu u pacientů s fontanovskou cirkulací je většina těchto mechanismů vyčerpána již v klidu. Při absenci subpulmonální pumpy není v zátěži možné adekvátní navýšení tlaku v plicních tepnách, které je nutné k dodatečnému cévnímu recruitmentu. Udržení nízké plicní cévní rezistence je pro správné fungování cirkulace a také pro zátěžovou toleranci stěžejní (Gewillig et Brown, 2016).

#### **1.2.4. Myopatie a auxiliární svalová pumpa**

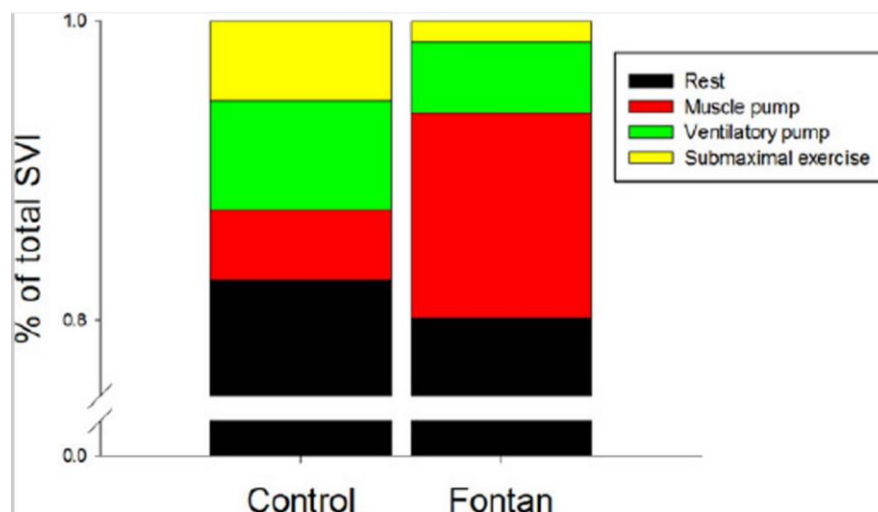
U pacientů s jednokomorovou cirkulací pozorujeme mnoho makroskopických i metabolických změn v kosterní svalovině. Svalová hmota je u pacientů snížena; ze 16 dospělých pacientů s TCPC mělo ve studii Cordinové celkem 13 pacientů snížené množství kosterní svalové hmoty při celotělové denzitometrii, 4 (25%) z nich splňovali diagnostická kritéria sarkopenie (Cordina et al., 2013). U pacientů s Fontanovskou cirkulací byla popsána nižší svalová síla při handgrip testu proti zdravým kontrolám, dále zvýšená aktivita sympatiku kosterní svaloviny, zvýšená systémová cévní rezistence, vyšší sérová hladina noradrenalinu a snížená vaskulární



konduktance (La Gerche et al., 2010, Turquetto et al., 2018). Změny svalové buňky zatím nebyly u pacientů s TCPC prokázány imunohistochemicky, lze však předpokládat podobný mechanismus změny metabolismu a přeměny rychlých oxidativních svalových vláken na rychlá glykolytická, jako popsal Middlekauff u pacientů s „konvenčním“ chronickým srdečním selháním (Middlekauff, 2010). Pro alteraci svalového metabolismu svědčí u pacientů s TCPC i zpomalená pozátěžová resyntéza fosfokreatinu při fosforové  $^{31}\text{P}$  spektroskopii proti zdravým kontrolám (Cordina et al., 2013).

Pacienti s TCPC mají proti zdravým jedincům nejen nižší klidovou saturaci hemoglobinu ve svalu měřenou pomocí infračervené spektroskopie, ale i zpomalenou kinetiku svalové desaturace při zátěži, což implikuje alteraci svalového metabolismu a horší utilizaci kyslíku v pracujícím svalu (Sandberg et al., 2019).

Shafer při komplikovaném zátěžovém pokusu na 9 pacientech s Fontanovskou cirkulací prokázal, že příspěvek hrudní svalové pumpy k augmentaci tepového objemu v průběhu zátěže je malý, naproti tomu při zapojení svalové pumpy dolních končetin při jízdě na bicyklovém ergometru se tepový objem zvýší o 17%. Při pokusu se zvýšeným výdechovým odporem v průběhu zátěže došlo naopak ke snížení tepového objemu měřeného neinvazivně pomocí rebreathingu (opětovným vdechováním) acetylenu (Shafer et al., 2012).

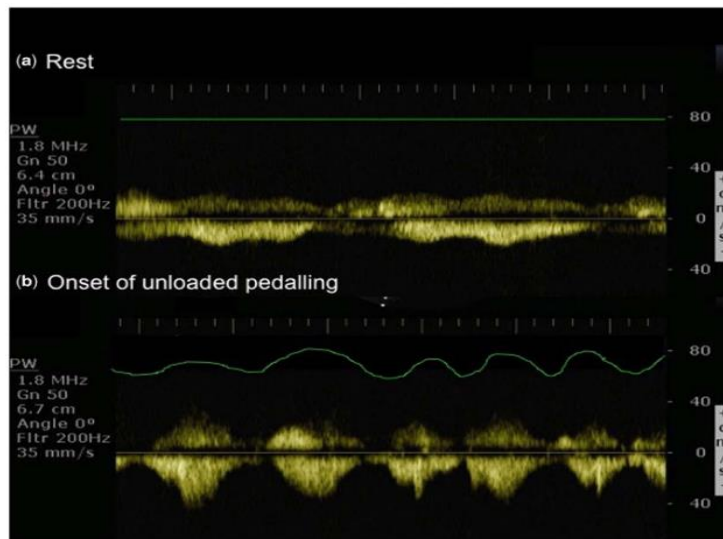


**Obr. 3:** Rozdíl v příspěvku ventilační a svalové pumpy k tepovému objemu. Převzato z Shafer et al. 2012

SVI, stroke volume index, indexovaný tepový objem; control, kontrolní skupina; rest, klid; muscle pump, svalová pumpa; ventilatory pump, ventilační pumpa; submaximal exercise, submaximální zátěž.

Svalová pumpa dolních končetin má však i jiný mechanismus účinku. Při zapojení svalů do cyklického pohybu (bicyklový ergometr) dochází také k periodickým změnám rychlosti toku krve v plicní vaskulatuře, což do jisté míry produkuje pulsatilní tok v plicních tepnách (který

je jinak v klidových podmínkách při absenci subpulmonální pumpy nepulsatilní) (Obrázek 4)



**Figure 1.** Pulsed-wave Doppler spectral trace measured within an intracardiac total cavopulmonary connection at onset of semi-erect lower limb exercise demonstrating a marked change in flow velocity and pulsatility.

(Cordina et al., 2018).

**Obrázek 4:** Pulsní dopplerovské mapování v intraatriálním tunelu v klidu (nahore) a při šlapání dolními končetinami (dole). Převzato z Cordina et al. 2018.

### 1.2.5. Ventilace a dechové svalstvo

Následkem několika chirurgických výkonů z hrudního přístupu v průběhu dětství je u pacientů s Fontanovskou cirkulací často přítomna ventilační porucha a neefektivní ventilace při zátěži. Byl prokázán vliv počtu sternotomií, body mass indexu a posturální poruchy/skoliosy na plicní funkce. Při spirometrickém vyšetření je u pacientů přítomna ventilační porucha se sníženou vitální kapacitou, v retrospektivní studii 232 pacientů s Fontanovskou cirkulací byl průměrný jednovteřinový objem plic při forzírovaném výdechu na úrovni 74.7% náležitých hodnot (Callegari et al., 2018). Při zátěži pacienti s TCPC dosahují nižších hodnot ventilace, než jejich zdraví vrstevníci. Maximální minutová ventilace vzduchu u pacientů se pohybuje v okolí 70% náležitých hodnot. Nepřekvapuje abnormální ventilační odpověď na zátěž charakterizovaná patologickým dechovým vzorem o nižším dechovém objemu a vyšší dechové frekvenci. V zátěži navíc progresivně roste expirační rezervní objem na konci výdechu, což rezultuje v dynamickou plicní hyperinflaci, vyšší práci dechových svalů a vyšší pociťovanou intenzitu námahové dušnosti na Borgově škále. Nízkou efektivitu ventilace při zátěži vyjadřují u těchto pacientů vyšší hodnoty ventilačního ekvivalentu pro oxid uhličitý a poměru ventilace mrtvého prostoru k dechovému objemu. (Guenette et al., 2019). Podílí se na tom i porucha plicní difuze (průměrné snížení transfer

faktoru pro oxid uhelnatý na 67% predikovaných hodnot), některými autory dokonce označována jako součást tzv. Fontanovské pneumopatie, podle jiných se jedná pouze o důsledek sníženého plnění plicních kapilár a nehomogenní plicní perfuze při zachovalé difuzní kapacitě na alveolo-kapilární membráně (Idorn et al., 2014).

Síla inspiračních dechových svalů je u pacientů s TCPC snižena, což v kombinaci s tuhým hrudníkem vede k jejich rychlejší únavě při zátěži (Turquetto et al., 2017). Dřívější nástup svalového metaboreflexu vede k redirekci okysličené krve k dechovým svalům na vrub pracujícího končetinového svalstva a k zátěžové intoleranci. Navíc deoxygenace v pracujícím dechovém svalstvu (měřená pomocí transkutánní infračervené spektroskopie) se při zátěži u dětí s TCPC dostavuje již na úrovni 40% dosaženého  $VO_2$ peak oproti 50% u zdravých vrstevníků (Stöcker et al., 2019).

### **1.2.6. Vývoj tolerance zátěže pacientů s Fontanovskou cirkulací**

Pacienti s TCPC mají oproti zdravým vrstevníkům odlišnou trajektorii  $VO_2$ peak v průběhu dětství, adolescence a rané dospělosti (Illinger et al., 2022). Müller na souboru 57 pacientů zjistil, že tolerance zátěže chlapců s TCPC je nejvyšší v mladším školním věku a poté pomalu klesá v průběhu puberty a adolescence (Müller et al., 2009). Vývoj zdatnosti dívek s TCPC je srovnatelný se zdravými vrstevnicemi, je přítomen lineární pokles zátěžové tolerance od začátku sledování do dospělosti, pouze absolutní čísla byla u pacientek nižší (Müller et al., 2009; Illinger et al., 2022). Vzestupný intraindividuální trend trajektorie  $VO_2$ peak (% predikovaných hodnot) mezi osmým a čtrnáctým rokem věku je asociován s lepšími funkčními výsledky v dospělosti a s fenotypem Super-Fontan (Ohuchi et al., 2019; Ohuchi et al., 2023).

#### **1.2.6.1. Průřezová data**

V kohortě 411 pacientů ve věku  $12.4 \pm 3.2$ let s Fontanovskou cirkulací zjistil Paridon průměrnou  $VO_2$ peak 26.3 ml/min/kg, což odpovídá 65% predikovaných hodnot (Paridon et al., 2008). U subkohorty 171 pacientů s TCPC reportoval Diller  $VO_2$ peak na úrovni  $50.1 \pm 14.4\%$  predikovaných hodnot (Diller et al., 2010).

Data z novějších průřezových studií jsou příznivější. U 95 pacientů po TCPC v průměrném věku 13.2 let byla popsána  $VO_2$ peak na úrovni 72% predikovaných hodnot (Minter et al. 2019). Stejně tak recentní studie zdatnosti 182 pacientů s komplexní srdeční vadou reportuje v

subkohortě 43 pacientů TCPC ve věku  $10.0 \pm 2.6$  let  $VO_2\text{peak}$  na  $72 \pm 13\%$  predikce (Qu et al., 2020).

Hodnota  $VO_2\text{peak} > 21.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $> 55\%$  predikce) byla ve velké kohortě 335 pacientů s Fontanovskou cirkulací ve věku  $18 \pm 5$  let spojena s nižším mortalitním rizikem (poměr rizika 0.88) (Ohuchi et al., 2015). Za klinicky rizikovou hranici je všeobecně považován pokles vrcholové spotřeby kyslíku pod  $50\%$  predikovaných hodnot. Pod touto hranicí stoupá mortalita pacientů více než sedminásobně (Fernandes et al., 2010). Nízká zdatnost vyjádřená pomocí  $VO_2\text{peak}$  je asociována také s vyšším rizikem hospitalizace. Naproti tomu vyšší tepová rezerva při spiroergometrii snižuje riziko neplánované hospitalizace (poměr rizika 0.83) (Diller et al., 2010).

### **1.2.6.2. Longitudinální data**

Ve studii Paediatric Heart Network byla u kohorty 95 pacientů s TCPC popsána rychlost deteriorace  $-0.8 \pm 1.7\%$  za rok oproti predikci (Goldberg et al., 2020). V naší studii sledující 206 pacientů po dobu  $8.9 \pm 5.5$  let jsme zjistili stejnou rychlost poklesu zátěžové kapacity, jako u běžné populace (Illinger et al., 2022). Srovnatelná data o stabilní toleranci zátěže TCPC pacientů byla reportována v recentní dánské studii sledující 77 pacientů po dobu  $10.4 \pm 0.9$  let (Ravndal et al., 2023).

Za rizikový je považován pokles o tři a více procentní body ročně oproti predikovaným hodnotám. Egbe ve své studii popsal  $1.9\text{x}$  zvýšené 5leté riziko úmrtí, srdeční transplantace a neplánované hospitalizace u subkohorty pacientů s rychlým poklesem zdatnosti (Egbe et al., 2017). Fernandes dokonce  $2.5\text{x}$  zvýšené riziko na podobném souboru (Fernandes et al., 2010).

### **1.2.7. Prediktory vrcholové spotřeby kyslíku**

Prokázanými nebo pravděpodobnými prediktory zdatnosti jsou věk, pohlaví, typ chirurgického výkonu, antropometrická data (body mass index, výška, adiposita), klidová tepová frekvence, tepová rezerva a regurgitace na atrioventrikulární chlopni. V recentní literatuře nově diskutovanými potenciaálními prediktory jsou například anatomie a kinetické ztráty při průtoku krve v neoportálním systému, hepatální funkce nebo aortální tuhost (Rijnberg et al., 2021; Khiabani et al. 2015; Chaloupecký et al., 2022; Hartevelde et al., 2021). O vlivu fenestrace, funkce systémové komory a její morfologie byla publikována konflitní data.

Ženské pohlaví je v soudobém písemnictví asociováno s nižší absolutní, ale vyšší relativní maximální utilizací kyslíku vůči zdravým vrstevnicím (dle procent predikovaných hodnot  $VO_2\text{peak}$ ) (Goldberg et al., 2020). V longitudinálních studiích však pohlaví nefiguruje jako nezávislý prediktor rychlejší deteriorace zdatnosti.

Ve srovnání dvou nejnovějších chirurgických přístupů k dosažení III.stupně jednodukomorové paliace měli v kohortě 101 pacientů TCPC (z toho 59 pacientů s extrakardiálním konduitem) ve věku  $12.2 \pm 2.6$  let signifikantně horší funkční výsledky ( $70 \pm 12\%$  predikce  $VO_2\text{peak}$ ) pacienti s intrakardiálním tunelem oproti podskupině pacientů s extrakardiálním konduitem ( $77 \pm 15\%$  predikce  $VO_2\text{peak}$ ) (Bossers et al., 2014).

Vzestup body mass indexu u pacientů starších 20let byl ve velké longitudinální antropometrické studii Lamberta asociován s rychlejší deteriorací  $VO_2\text{peak}$  (Lambert et al., 2020).

Systolická funkce systémové komory není hlavním determinantem zátěžové tolerance pacientů s TCPC, její diastolická funkce však podle některých autorů s tolerancí zátěže souvisí. Studie Klimesové je jednou z mála prací, která prokázala signifikantní, avšak méně těsnou ( $R=0.5$ ) korelaci mezi ejekční frakcí systémové komory vypočtenou volumetricky pomocí MRI (magnetic resonance imaging, magnetická rezonance) a maximální utilizací kyslíku při spiroergometrii (Klimes et al., 2009). V malém souboru 21 pacientů s TCPC byla zhoršená diastolická funkce systémové komory ( $E/E' \geq 12$ ) spojena s nižším  $VO_2\text{peak}$  (Tomkiewicz-Pajak et al., 2014)

Vliv morfologie systémové komory na prognózu pacientů je v současnosti kontroverzní. Atz ve své studii demonstroval, že mortalitní riziko není asociováno s morfologií systémové komory (Atz et al., 2017). Podobné výsledky byly publikovány v americké Pediatric Heart Network Fontan Study III, kde u 275 pacientů s jednodukomorovou cirkulací (85% s totálním kavopulmonálním spojením) nebyl pozorován rozdíl ve zdatnosti s ohledem na morfologii jejich systémové komory (Goldberg et al., 2020). Stejně tak v novější retrospektivní studii 135 dospělých TCPC pacientů (44 pacientů se systémovou komorou pravou) nebyl nalezen signifikantní vliv morfologie komory na toleranci zátěže (Dhauna et al., 2022).

Oproti tomu ve starší studii Giardini et al. reportovali rychlejší deterioraci  $VO_2\text{peak}$  v čase u pacientů s atriopulmonálním spojením, než u pacientů s TCPC a také rychlejší pokles predikované  $VO_2\text{peak}$  u pacientů s morfologicky pravou systémovou komorou (Giardini et

al., 2008). Ve studii Moona et al. měli pacienti s pravou systémovou komorou horší prognosu quoad vitam kvůli tendenci k vývoji regurgitace na atrioventrikulární chlopni, následně vedoucí k dysfunkci systémové komory (Moon et al., 2020). V naší longitudinální studii (N=206 pacientů) jsme vliv morfologie systémové komory na deterioraci zátěžové kapacity v čase u TCPC pacientů nepotvrdili (Illinger et al., 2022).

Fenestrace je chirurgicky vytvořená komunikace mezi neoportálním a systémovým řečištěm, což umožňuje při zátěži nejen zlepšení tlakových poměrů v systému TCPC, ale také dostatečné diastolické plnění systémové komory, které je dle La Gerche hlavní zátěžovou limitací fontanovské cirkulace (La Gerche et al., 2010). Lepší pracovní efektivita komorové kontrakce v zátěži vede ke zlepšení zátěžové kapacity, která převáží důsledky lehké arteriální desaturace na dodávku kyslíku do pracujícího svalu. Toto podporuje výzkum Meadowse, který nezjistil signifikantní rozdíl v toleranci zátěže 20 pacientů bezprostředně před a po katetrizačním uzávěru fenestrace, přestože po intervenci měli pacienti na konci kontrolního zátěžového testu hodnoty saturace vyšší o 10 procentních bodů. Zdánlivě protichůdným zjištěním bylo snížení srdečního indexu měřeného Fickovou metodou bezprostředně po okluzi fenestrace o 12.5% a snížení vypočtené systémové dodávky kyslíku o 10.2% (Meadows et al., 2008). Toto zjištění však odráží pouze akutní změnu hemodynamiky v prostředí katetrizačního sálu, nikoliv klinický výsledek. V jiné práci s identickým designem i velikostí kohorty byl zjištěn podobný efekt uzávěru fenestrace na zátěžovou saturaci a klidové hodnoty srdečního indexu, avšak v této kohortě došlo ke zlepšení průměrného  $VO_2$ peak z 28ml/min/kg na 32ml/min/kg po intervenci (Mays et al., 2008). V naší práci Materny et al. jsme popsali signifikantní rozdíl v z-score  $VO_2$ peak mezi primárně nefenestrovanými pacienty a skupinou pacientů, u kterých byla fenestrace vytvořena a následně intervenčně uzavřena. Zmínujeme možnou souvislost nižší výkonnosti pacientů po uzávěru fenestrace s menšími předoperačními rozměry plicnice (Materna et al., 2022).

### **1.2.8. Fenotyp „Super-Fontan“**

Podskupina pacientů s excelentními funkčními výsledky bývá v recentní literatuře označována termínem „Super-Fontan“. Výborná tolerance fyzické zátěže těchto jedinců je spojena s optimální hmotností, nealterovanou ventilací a zejména s vyšší úrovní pohybové aktivity v dětství a dospívání (Tran et al., 2021). Powell ve své studii identifikoval 22 pacientů splňujících kritéria pro výborný funkční výsledek ( $VO_2$ peak >80% predikovaných hodnot). Proti zbytku kohorty (n=90 pacientů) se tyto jedinci vyznačovali menším množstvím

pooperačních komplikací (8% vs 36%) a o 4 dny kratší hospitalizací po kompletaci TCPC (Powell et al., 2020). Zajímavé zjištění přinesla studie Weinreba, ve které z 265 pacientů s TCPC ve věku 12.8 [9.5; 16.4] let bylo vysoce zdatných celkem 90 (34%) z nich. Negativním prediktorem vysokého výkonu byla nadváha/obesita, pozitivním nalezeným prediktorem byla normální hladina vitamínu D (Weinreb et al., 2020). Sérová hladina 25-hydroxykalciferolu zde pravděpodobně figuruje jako biomarker zdravé výživy a životního stylu s dostatečným vystavením pokožky slunečnímu záření při venkovním pohybu.

### **1.3. Terapeutické možnosti**

S ohledem na významnost  $VO_2\text{peak}$  jako prognostického ukazatele a zásadního determinantu kvality života pacientů, jsou snahy o zlepšení tohoto funkčního parametru, nebo alespoň o jeho dlouhodobou stabilizaci, na popředí výzkumného úsilí (Illinger et al., 2022).

Sériové zátěžové testování pacientů by mělo být integrální součástí sledování pacientů po TCPC a dle aktuálních doporučení Evropské kardiologické společnosti by mělo být prováděno nejméně 1x ročně v rámci pravidelné dispenzární péče (Baumgartner et al. 2020). Intraindividuální trend  $VO_2\text{peak}$  je důležitým nástrojem v rozhodování o další farmakologické, katetrizační, přístrojové či chirurgické léčbě.

#### **1.3.1. Farmakoterapie**

Farmakologické ovlivnění zátěžové tolerance je s ohledem na výše popsané patofyziologické mechanismy u pacientů s TCPC svízelné. Nejpoužívanější lékovou skupinou jsou v této indikaci specifické dilatátory plicního řečiště, které jsou indikované ke zlepšení tolerance zátěže u podskupiny pacientů se zvýšeným tlakem v plicnici (Baumgartner et al. 2020). Třetí fáze farmakologických klinických studií s Udenafilem a Macicentanem (FUEL, respektive RUBATO) bohužel nepotvrdily signifikantní účinek těchto preparátů na výkonnost pacientů (Goldberg et al. 2020, Clift et al. 2022). Sildenafil sice významně nezlepšil vrcholovou utilizaci kyslíku u pacientů s TCPC, vedl ale ke snížení indexu plicní cévní rezistence jak v klidu, tak při zátěži (Goldberg et al. 2011). Při ergometrii vleže a konkomitantním měření funkce systémové komory pomocí magnetické rezonance byl u pacientů užívajících Sildenafil měřen vyšší tepový objem, zejména při vyšších tepových frekvencích (140-150/min) (Van De Bruaene, La Gerche et al. 2014). Při užívání Bosentanu jako u jediného ze specifických dilatátorů plicního řečiště došlo u pacientů k signifikantnímu zvýšení  $VO_2\text{peak}$  o 2.0 ml\*min<sup>-1</sup>

$l \cdot kg^{-1}$  ve skupině s účinnou látkou oproti nárůstu  $VO_2peak$  o  $0.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot kg^{-1}$  ve skupině s placebem (Hebert et al., 2014).

### 1.3.2. Kardiorehabilitace

Nadějnou neinvazivní léčebnou modalitou ke zlepšení hodnot vrcholové spotřeby kyslíku jsou metody kardiiovaskulární rehabilitace, a to individuální kinezioterapie se za měření na biomechaniku hrudního koše, odporový trénink inspiračních dechových svalů a řízená pohybová terapie na přístrojích.

Již několik studií prokázalo v různé míře efekt kardiorehabilitačních programů na toleranci zátěže a symptomy pacientů s Fontanovskou cirkulací. Slibné výsledky publikovala ve své studii Turquetová, které se 4 měsíčním programem řízené pohybové terapie formou aerobního tréninku podařilo navýšit  $VO_2peak$  pacientů o  $6.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot kg^{-1}$  potom, co pacienti docházeli na řízenou pohybovou terapii na běžeckém ergometru 3x týdně po dobu 60 minut a celkem takto absolvovali 48 cvičebních jednotek (Turquetto et al. 2021). Naproti tomu v multicentrické prospektivní kontrolované studii nedošlo v subkohortě 27 pacientů s TCPC po 3 měsíčním aerobním tréninkovém programu pod dohledem fyzioterapeuta k signifikantnímu zlepšení  $VO_2peak$  proti kontrolní skupině, ale pouze ke zlepšení submaximálních zátěžových parametrů (hodnota ventilačního aerobního prahu vzrostla po intervenci o  $4.5 \text{ ml/min/kg}$ ), (Duppen et al., 2015). V recentním systematickém review o vlivu kardiorehabilitace na toleranci zátěže pacientů s totálním kavopulmonálním spojením bylo zahrnuto 15 studií s celkem 264 TCPC pacienty. V průměru došlo po intervenci ke zlepšení  $VO_2peak$  u pacientů o  $+1.73 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot kg^{-1}$  (+6.3%). Diskrepanci v dosažených výsledcích autoři vysvětlují nehomogenními patientskými kohortami, různými designy samotné intervence a v neposlední řadě úrovní zátěžové kapacity pacientů před intervencí, kdy patientské kohorty s vysokými vstupními hodnotami  $VO_2peak$  měly menší prostor ke zlepšení, než ostatní (Scheffers et al., 2021).

S ohledem na epidemiologickou situaci v posledních letech se do popředí řízené pohybové terapie dostává telerehabilitace. Pro dospělé pacienty s ischemickým srdečním selháním je v literatuře dostatek dat. V metaanalýze 17 studií, celkem s více než 2000 pacienty, došlo u dospělých pacientů se srdečním selháním po absolvování rehabilitačního programu v domácích podmínkách k signifikantnímu zlepšení HRQoL (Health Related Quality of Life, kvalita života související se zdravím),  $VO_2peak$  i tolerované vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí (Cavalheiro et al. 2021). Oproti tomu literární údaje o efektivitě



telekardiorehabilitace u dětských pacientů po korekci komplexní srdeční vady jsou limitované. V dánské studii čítající 81 dětských pacientů po korekci vrozené srdeční vady nedošlo ke zlepšení  $VO_2$ peak po 12 měsících využívání internetového portálu motivujícího ke cvičení (Klausen et al., 2016). V taiwanském pokusu 96 dětských pacientů používalo aplikaci motivující k pohybu po dobu 12 měsíců a nedošlo u nich ke zlepšení úrovně pohybové aktivity podle dotazníku IPAQ (Lin et al. 2021). V německém Mnichově 35 pediatrických pacientů cvičilo 3x týdně 20 minut podle předtočených videí v aplikaci a ani u nich nebylo dosaženo primárního cíle, a to zlepšení HRQoL (Meyer et al. 2021). Ze systematického review publikovaných intervenčních kardiorehabilitačních studií pacientů s TCPC vyplývá, že není rozdíl mezi home-based a ambulantní kardiorehabilitací, ale mezi cvičením s přímou supervizí terapeuta a bez ní. Studie s přímou supervizí terapeuta měly 75% úspěšnost signifikantního zlepšení  $VO_2$ peak oproti pouze 38% úspěšnosti prací, kde design neobsahoval dohled nad cvičením (Scheffers et al. 2021).

## **2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE**

### **2.1. Hypotéza 1: Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty**

Vrcholová spotřeba kyslíku je nejdůležitějším prognostickým ukazatelem a zásadním determinantem kvality života TCPC pacientů. Identifikace klinických charakteristik podskupiny pacientů s excelentními funkčními výsledky definovanými jako dosažení  $\geq 80\%$  predikované zátěžové kapacity může ovlivnit zavedené diagnostické a léčebné postupy. Cílem práce je vyhodnocení spiroergometrických dat, vstupní diagnózy, typu a časování provedené operace, délky přežití od operace a základních oběhových parametrů u subkohorty pacientů s excelentními funkčními výsledky a identifikace odlišností vůči zbytku TCPC kohorty v celonárodní databázi.

### **2.2. Hypotéza 2: Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací**

Svalová hmota a sarkopenie se v posledních několika letech dostávají u pacientů s TCPC do popředí výzkumného zájmu. Nadějnou se jeví možnost kvantifikace svalové hmoty z běžných sekvencí při CT/MR srdce prováděných v rámci zavedeného institucionálního follow-up protokolu. Cílem práce je retrospektivní kvantifikace kosterní svalové hmoty z CT a MRI vyšetření srdce a hrudníku provedených v rámci follow-up u pacientů s TCPC v terciárním centru. Korelace těchto hodnot s dosažením kompozitního endpointu (úmrtí, srdeční transplantace) a s tolerancí zátěže při spiroergometrii.

### **2.3. Hypotéza 3: Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC**

Vrcholová spotřeba kyslíku je z klidových vyšetření těžko odvoditelná. S ohledem na velké množství patofyziologických mechanismů ovlivňujících výslednou hodnotu  $VO_{2peak}$  se u TCPC pacientů zatím nepodařilo nalézt silný prediktor vrcholové spotřeby kyslíku odvoditelný z klidových vyšetření. O vlivu klidových hemodynamických parametrů a funkce systémové komory srdeční měřených pomocí nukleární magnetické rezonance byla u TCPC pacientů doposud publikována konfliktní data. Cílem práce je nalézt nové nezávislé prediktory tolerance zátěže u pacientů s TCPC pomocí korelace spiroergometrických dat s klidovými oběhovými parametry měřenými pomocí magnetické rezonance: rozměry systémové komory, její systolickou funkci a regurgitační frakcí na atrioventrikulární chlopni.

Dalším zkoumaným parametrem pro odhad funkční rezervy TCPC pacientů je výpočet klidové dodávky kyslíku do tkání a její korelace se zátěžovými daty. Koncept evaluace funkční rezervy organismu touto metodou je využíván zejména v intenzivní medicíně u kriticky nemocných. Výpočet dodávky kyslíku do tkání a korelace tohoto parametru s kardiopulmonální funkční rezervou doposud nebyla v odborné literatuře u pacientů s Fontanovskou cirkulací popsána. Klidová dodávka kyslíku je kalkulovatelná z dopředného toku krve v ascendentní aortě při MR angiografii, hladiny krevního hemoglobinu a jeho saturace. Podobně jako kyslíková spotřeba je dodávka kyslíku komplexním parametrem, který je ovlivněn na několika úrovních transportu kyslíku do tkání, z nichž velká část bývá u TCPC pacientů různě alterována (snížený srdeční výdej, regurgitace na atrioventrikulárních a semilunárních chlopních, arteriovenosní kolaterální oběh, patentní fenestrace nebo leak se systémovou desaturací, abnormity v krevním obraze).

### 3. METODIKA

#### 3.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty

##### 3.1.1. Charakteristika souboru

V institucionální databázi pacientů operovaných v Dětském kardiocentru Fakultní nemocnice v Motole bylo identifikováno 354 konsekutivních pacientů po III. chirurgickém stupni jednodukomorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení (operační výkon mezi lety 1992 až 2016). Tato data byla porovnána s databází zátěžové laboratoře Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství FN v Motole a bylo identifikováno 288 (73.9%) TCPC pacientů, kteří v průběhu sledování absolvovali spiroergometrické vyšetření. Perioperační data, klinická data z dispenzárních kontrol a výsledky spiroergometrického vyšetření byly retrospektivně analyzovány v této studii. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole (EK-1167/23). Doba sledování pacientů od dokončení TCPC do ukončení studie dne 1.5.2021 byla 18.8 [13.2; 23.9] let. Subhokorta 88 (30.6%) pacientů (45 žen; 51.1%) splňovala definici tzv. Super-Fontanovské (SF) cirkulace (dosažení  $\geq 80\%$  predikovaných hodnot  $VO_2\text{peak}$ ). Z nich 54 (61.4%) pacientů mělo morfologicky levou systémovou komoru, 33 (37.5%) pacientů morfologicky pravou systémovou komoru, u jednoho pacienta (1.1%) byla morfologie systémové komory nedeterminovatelná. Výčet jednotlivých vstupních diagnóz je prezentován v *Tabulce 1*. Předoperační rozměry plicnice u SF pacientů byly: McGoonovo ratio 2.10 [1.90; 2.53] a Nakatův index 300.8 [236.0; 356.0]  $\text{mm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ . Inhibitory ACE užívalo při posledním zátěžovém testu 86 (29.9%) pacientů, digoxin 35 (12.2%) pacientů, diuretika 20 pacientů (6.9%), betablokároty 18 (6.3%) pacientů, antiarytmika I. nebo III. třídy 7 (2.4%) pacientů a specifické dilatátory plicního řečiště 6 pacientů (2.1%) pacientů.

..

**Tabulka 1:** Výčet vrozených vad u pacientů v subkohortě Super-Fontan

<i>Klasifikace vrozené vady</i>	<i>Počet pacientů</i>	<i>Procenta</i>
Trikuspidální atřezie	28	31.8
Dvojtoková levá komora	14	15.9
Dvojtoková pravá komora	11	12.5
Dvojtoková pravá komora	7	8.0
Transpozice velkých arterií	6	6.8
Vrozeně korigovaná transpozice velkých arterií	5	5.7
Pulmonální atřezie s intaktním komorovým septem	4	4.5
Syndrom hypoplastického levého srdce	4	4.5
Mitrální atřezie	3	3.4
Hypoplastická pravá komora	2	2.3
Ostatní	3	3.4
Celkem	88	100.0

### 3.1.2. Spiroergometrie

Zátěžový test na elektromechanicky brzděném bicyklovém ergometru (Ergoline Ergoselect 150 nebo 200, Bitz, Spolková republika Německo) s analýzou ventilace a koncentrace vydechaného O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> metodou "dech od dechu" (Oxycon Pro, Jaeger, Spolková republika Německo) byl proveden do subjektivního maxima u všech pacientů pomocí identického inkrementálního protokolu +0.5W/kg tělesné hmotnosti každé 3 minuty. Kritéria pro maximální test byla: dosažení respiračního kvocientu na vrcholu zátěže >1.05 a subjektivní míra zatížení >16 na Borgově škále. Pokud bylo v průběhu sledování provedeno více zátěžových testů, byl pro statistiku použit test s nejlepší dosaženou hodnotou VO<sub>2</sub>peak. Pro výpočet procenta predikovaných hodnot VO<sub>2</sub>peak byla použita referenční data pro českou populaci (Máček et al., 1988).

### 3.1.3. Statistické vyhodnocení

Test rozložení dat byl proveden pomocí Shapiro-Wilkova testu a data jsou náležitě prezentována jako průměr ±směrodatná odchylka nebo medián [kvartilové rozpětí]. Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica (Statistica for Windows v12.0, StatSoft Inc.,

Spojené státy americké). Vztah spojitých proměnných byl testován pomocí Pearsonovy korelace, vztah kategorických a spojitých proměnných byl testován pomocí dvouvýběrového t-testu, analýzou rozptylu (Analysis of Variance, ANOVA) nebo Mannovým-Whitneyovým U testem. Vztah kategorických proměnných byl testován pomocí Yatesova Chí-kvadrát testu. Křivka přežití pacientů byla vykreslena pomocí Kaplan-Meierovy metody a rozdíl v kumulativním podílu přeživších v jednotlivých podskupinách byl vypočten pomocí Gehan-Breslow-Wilcoxonova testu. Hladina  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

### **3.2. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací**

#### **3.2.1. Charakteristika souboru**

##### **3.2.1.1. Kohorta A (výpočetní tomografie)**

V institucionální databázi pacientů operovaných v Dětském kardiocentru Fakultní nemocnice v Motole bylo identifikováno 41 pacientů (15 žen; 37%) po III. chirurgickém stupni jednodukomorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení, kteří absolvovali v průběhu sledování spiroergometrické vyšetření a vyšetření hrudníku pomocí počítačové tomografie (Kohorta A). Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole (EK-1166/23).

Medián věku pacientů při CT vyšetření byl 19.7 [17.4; 23.3] let. U 20 (48.8%) pacientů byl III. stupeň jednodukomorové paliace dokončen pomocí extrakardiálního konduitu, u zbylých 21 pacientů byl vytvořen laterální tunel, u 15 (36.5%) pacientů byla při operaci vytvořena fenestrace. Medián věku při kompletaci totálního kavopulmonálního spojení byl 4.59 [3.3; 6.5] let. Počet absolvovaných sternotomií byl 3.0 [2.0; 4.0]. Výčet zastoupení diagnóz v kohortě je uveden v *Tabulce 2*. Průměrná výška pacientů byla  $169.7 \pm 11.1$  cm, váha  $64.3 \pm 16.3$  kg, body mass index  $22.2 \pm 2.6$  kg\*m<sup>-2</sup>.

**Tabulka 2:** Výčet vrozených srdečních vad u pacientů v kohortě A

<i>Klasifikace vrozené vady</i>	<i>Počet pacientů</i>	<i>Procenta (%)</i>
Dvojjvýtoková pravá komora	9	22.0
Trikuspidální atrézie	9	22.0
Dvojjvtoková levá komora	8	19.5
Syndrom hypoplastického levého srdce	5	12.2
Kompletní defekt atrioventrikulárního septa	3	7.3
Korigovaná transpozice velkých arterií	2	4.9
Dvojjvtoková pravá komora	1	2.4
Mitrální atrézie	1	2.4
Pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem	1	2.4
Hypoplastická pravá komora	1	2.4
Transpozice velkých arterií	1	2.4
Celkem	41	100.0

### 3.2.1.2. Kohorta B (magnetická rezonance)

Kohorta B čítající 50 pacientů (22 žen; 44%) po III. chirurgickém stupni jednokomorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení, operovaných v Dětském kardiocentru Fakultní nemocnice v Motole mezi lety 1993 až 2003, podstoupila v průřezové studii spiroergometrické vyšetření, bioimpedanční měření složení těla a vyšetření srdce pomocí magnetické rezonance. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole (EK-1166/23).

Průměrný věk pacientů při vyšetření byl  $26.3 \pm 4.4$  let. Body mass index při vyšetření byl  $23.4 \pm 4.2$  kg.m<sup>-2</sup>. U 46 pacientů (92.0%) ze souboru bylo TCPC provedeno pomocí extrakardiálního konduitu, u zbylých 4 pacientů pomocí intrakardiálního tunelu. Devatenáct (38.0%) mělo morfologicky pravou systémovou komoru a medián počtu absolvovaných sternotomií byl 3.0 [2.0-4.0].

### **3.2.2. Bioimpedanční měření složení těla**

Po pěti minutách v klidu vleže byly přiloženy elektrody a proběhlo měření tělesné impedance (Bodystat QuadScan 4000, BodyStat, Britské ostrovy) za standardních podmínek. Pomocí softwarového algoritmu (Bodystat Windows Software v1.1, BodyStat, Britské ostrovy) bylo vyhodnoceno absolutní a procentuální množství tukuprosté a tukové hmoty v těle pacienta.

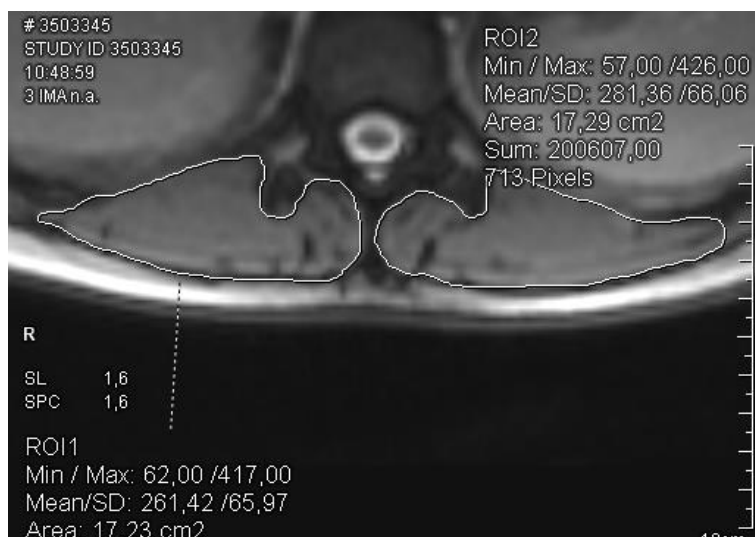
### **3.2.3. Spiroergometrie**

Zátěžový test na elektromechanicky brzděném bicyklovém ergometru (Ergoline Ergoselect 150 nebo 200, Bitz, Spolková republika Německo) s analýzou ventilace a koncentrace vydechovaného O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> metodou "dech od dechu" (Oxycon Pro, Jaeger, Spolková republika Německo) byl proveden do subjektivního maxima u všech pacientů pomocí identického inkrementálního protokolu +0.5W/kg tělesné hmotnosti každé 3 minuty. Kritéria pro maximální test byla: dosažení respiračního kvocientu na vrcholu zátěže >1.05 a subjektivní míra zatížení >16 na Borgově škále.

### **3.2.4. Hodnocení hrudní svalové hmoty pomocí magnetické rezonance**

Všechna vyšetření byla provedena magnetickou rezonancí o síle magnetického pole 1.5 Tesla (Avanto, Siemens, Spolková republika Německo). V transverzálních řezech v sekvenci TRUFI (true fast imaging with steady-state free precession) byl identifikován odstup arteria mesenterica superior a tělo prvního bederního obratle. V tomto řezu byla v programu Syngo.via (Syngo.via VB40A, Siemens, Spolková republika Německo) manuálně provedena segmentace dorsální kosterní svaloviny (musculi erectores trunci) a výpočet její plochy (Obr. 5).

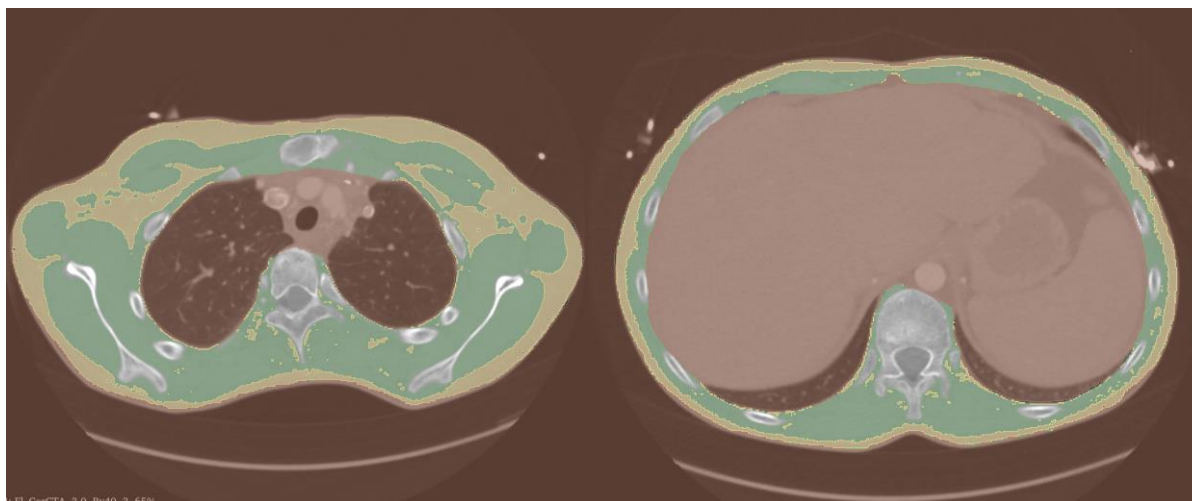




**Obr. 5:** Manuální segmentace a výpočet plochy dorsálního svalového kompartmentu na úrovni 12. hrudního obratle (detail, magnetická rezonance)

### 3.2.5. Hodnocení hrudní svalové hmoty pomocí výpočetní tomografie

Všechna vyšetření byla provedena na výpočetním tomografu třetí generace (Somatom Force, Siemens, Spolková republika Německo). V transverzálních řezech byly pomocí programu 3D Slicer (3D Slicer v5.2.2) identifikován 4. a 12. hrudní obratle a v těchto axiálních rovinách byla manuálně provedena segmentace kosterní svaloviny a podkožního tuku a posléze byla kalkulována plocha segmentu v rozmezí -29 až 150 Hounsfieldových jednotek pro svalovou a -150 až -30 Hounsfieldových jednotek pro tukovou tkáň v modulu Segment Cross-Sectional Area (Obr. 6).



**Obr. 6:** Axiální řezy na úrovni 4. hrudního obratle (vlevo) a 12. hrudního obratle (vpravo), segmentace pro výpočet plochy kosterní svaloviny (zeleně) a podkožní tukové hmoty (okrově), výpočetní tomografie

### 3.2.6. Statistické vyhodnocení

Test rozložení dat byl proveden pomocí Shapiro-Wilkova testu a data jsou náležitě prezentována jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka nebo medián [kvartilové rozpětí]. Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica (Statistica for Windows v12.0, StatSoft Inc., Spojené státy americké). Vztah spojitých proměnných byl testován pomocí Pearsonovy korelace, vztah kategorických a spojitých proměnných byl testován pomocí dvouvýběrového t-testu, analýzou rozptylu (Analysis of Variance, ANOVA) nebo Kruskal-Wallisovým testem. Křivka přežití pacientů byla vykreslena pomocí Kaplan-Meierovy metody a rozdíl v kumulativním podílu přeživších v jednotlivých podskupinách byl vypočten pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Hladina  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

## 3.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC

### 3.3.1. Charakteristika souboru

Kohorta čítající 52 pacientů (24 žen; 46.1%) po III. chirurgickém stupni jednodukorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení, operovaných v Dětském kardiocentru Fakultní nemocnice v Motole mezi lety 1993 až 2003, podstoupila v průřezové studii spiroergometrické vyšetření, bioimpedanční měření složení těla a vyšetření srdce pomocí magnetické rezonance včetně angiografie. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole (EK-1165/23).

Věk pacientů při vyšetření byl 25.4 [23.1; 28.1], body mass index 22.0 [20.1; 26.1]  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$  a povrch těla  $1.78 \pm 0.2 \text{ m}^2$  (Dubois). Výčet jednotlivých diagnóz viz *Tabulka 3*, věk při kompletaci TCPC byl 3.9 [2.8; 6.4] let, sedmnáct (32.7%) pacientů mělo systémovou komoru pravou. U 48 pacientů (92.3%) byl III. stupeň jednodukorové paliace dokončen pomocí intraatriálního tunelu a u zbylých 4 pacientů byl použit extrakardiální konduit. Šestnácti pacientům (30.8%) byla při operaci vytvořena fenestrace, patentní při studii však zůstala pouze u 6 (11.5%) pacientů. Hladina hemoglobinu v krvi u pacientů byla  $160.8 \pm 17.4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ .

**Tabulka 3:** Výčet jednotlivých diagnóz v souboru

<i>Diagnoza</i>	<i>Počet pacientů</i>	<i>Procenta (%)</i>
Dvojvtoková levá komora	13	25.0
Trikuspidální atrézie	12	23.1
Dvojvýtoková pravá komora	9	17.3
Transpozice velkých arterií	4	7.7
Pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem	4	7.7
Korigovaná transpozice velkých arterií	4	7.7
Dvojvtoková pravá komora	3	5.8
Mitrální atrézie	2	3.8
Syndrom hypoplastického levého srdce	1	1.9
Celkem	52	100.0

### 3.3.2. Spiroergometrie

Zátěžový test na elektromechanicky brzděném bicyklovém ergometru (Ergoline Ergoselect 150 nebo 200, Bitz, Spolková republika Německo) s analýzou ventilace a koncentrace vydechovaného O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> metodou "dech od dechu" (Oxycon Pro, Jaeger, Spolková republika Německo) byl proveden do subjektivního maxima u všech pacientů pomocí identického inkrementálního protokolu +0.5W/kg tělesné hmotnosti každé 3 minuty. Kritéria pro maximální test byla: dosažení respiračního kvocientu na vrcholu zátěže >1.05 a subjektivní míra zatížení >16 na Borgově škále.

### 3.3.3. Nukleární magnetická rezonance

Všechna vyšetření byla provedena magnetickou rezonancí o síle magnetického pole 1.5 Tesla (Avanto, Siemens, Spolková republika Německo). V sekvenci SSFP (Static steady state free precession, sekvence využívající ustáleného stavu magnetizace) byly pro anatomický přehled provedeny po sobě jdoucí statické snímky v axiální, koronární a sagitální rovině (tloušťka řezu 8 mm, mezera 0). Cine SSFP retrospektivně EKG synchronizované snímky byly provedeny v dlouhé ose komory (tloušťka řezu 6 mm, 25 fází) a dále byly provedeny po sobě jdoucí cine SSFP snímky v krátké ose a axiální rovině (tloušťka řezu 8 mm, mezera 2 mm, 25 fází) a použity pro objemové měření komory. Součástí protokolu byly třidimenzionální (3D)

SSFP snímky, kontrastní 3D angiografie, nativní a postkontrastní T1 vážené VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination, objemově interpolované vyšetření se zádrží dechu) Dixon sekvence. Mapování toku pomocí fázového kontrastu bylo provedeno nad aortální nebo neoortální chlopní. Postprocessing včetně měření objemu levé a pravé komory, výpočtu srdečního výdeje a ejekční frakce komory byl proveden pomocí specializovaného softwaru (Argus, Syngo, Siemens Medical Systems, Spolková republika Německo).

#### 3.2.4. Výpočet dodávky kyslíku

*Rovnice 1* pro kalkulaci dodávky kyslíku do tkání (Vincent J.L, 1996) byla upravena tak, aby lépe korespondovala s patofyziologií Fontanovské cirkulace. Srdeční výdej byl nahrazen dopředným netto tokem v ascendentní aortě, aby se vyloučil vliv regurgitací na aortální/neoortální chlopní a/nebo atrioventrikulární chlopní. Vliv nevázaného kyslíku v krevní plasmě byl zanedbán (*Rovnice 2*).

##### Rovnice 1:

$$DO_2 = CO * (1.39 * Hb * SpO_2 + 0.003 * paO_2)$$

DO<sub>2</sub>, dodávka kyslíku; CO, cardiac output, srdeční výdej; Hb, hemoglobin; SpO<sub>2</sub>, saturace hemoglobinu; paO<sub>2</sub>, parciální tlak kyslíku v arteriální krvi

##### Rovnice 2:

$$DO_2 = Q_{Ao} * (1.39 * Hb * SpO_2)$$

DO<sub>2</sub>, dodávka kyslíku; Hb, hemoglobin; SpO<sub>2</sub>, saturace hemoglobinu; Q<sub>Ao</sub> průtok ascendentní aortou

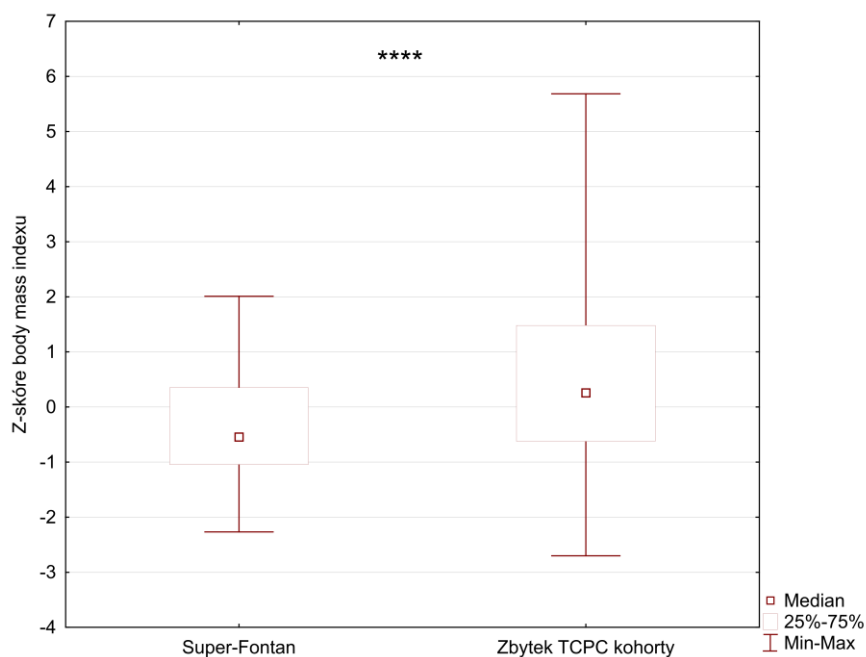
#### 3.2.5. Statistické vyhodnocení

Test rozložení dat byl proveden pomocí Shapiro-Wilkova testu a data jsou náležitě prezentována jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián [kvartilové rozpětí]. Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica (Statistica for Windows v12.0, StatSoft Inc., Spojené státy americké). Vztah spojitých proměnných byl testován pomocí Pearsonovy korelace nebo Spearmanovým koeficientem pořadové korelace, vztah kategorických a spojitých proměnných byl testován pomocí analýzy rozptylu (Analysis of Variance, ANOVA). Vztah VO<sub>2peak</sub> a ejekční frakce systémové komory byl testován pomocí polynomiálního regresního modelu a následně byl vytvořen profil desirability pro hodnotu ejekční frakce (Derringer et Suich, 1980). Vztah VO<sub>2peak</sub> a proměnných ovlivňujících dodávku kyslíku do tkání byl testován pomocí vícenásobného lineárního modelu s následným výpočtem predikční rovnice. Hladina p < 0,05 byla považována za statisticky významnou.

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišný klinický profil proti zbytku TCPC kohorty

Pacienti v subkohortě Super-Fontan byli mladší, než zbytek TCPC kohorty, 13.0 [11.0; 18.0] vs 18.0 [14.0; 24.0] let věku ( $U=5916.5$ ,  $p=0.0003$ ). SF pacienti měli BMI při spiroergometrii 17.8 [15.4; 20.1]  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$  a z-skóre BMI -0.55 [-1.04; 0.35] vs 21.1 [18.3; 24.1]  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$  a z-skóre +0.26 [-0.63; 1.48] ve zbytku kohorty ( $U=3974.5$ ,  $p<0.0001$  pro BMI; respektive



$U=4642.5$ ,  $p=0.0001$  pro z-skóre BMI) (Obr. 7).

**Obr. 7:** Z-skóre body mass indexu v subkohortě Super-Fontan a v kohortě ostatních TCPC pacientů. TCPC, totální kavopulmonální spojení; \*\*\*\*\*,  $p<0.0001$ . Median, medián; Min, minimum; Max, maximum

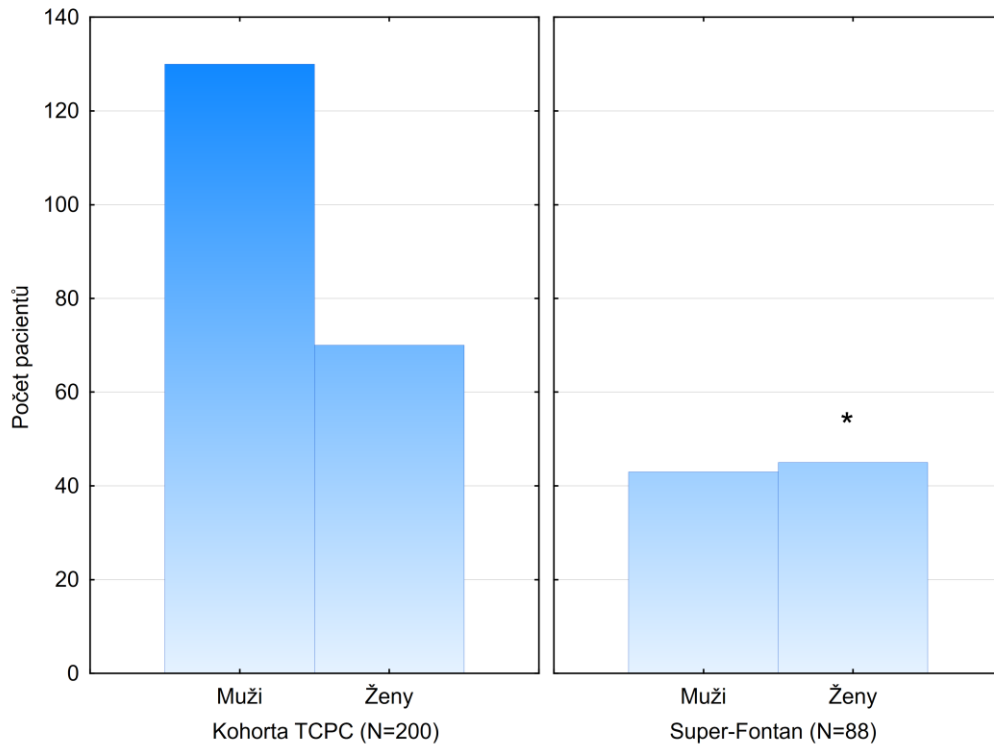
Pacienti v SF kohortě se kromě zdatnosti, věku a BMI lišili od zbytku kohorty také vyšší maximální tepovou frekvencí a větší desaturací při spiroergometrii, viz *Tabulka 4*.

**Tabulka 4:** Parametry při spiroergometrii

<i>Parametry spiroergometrie</i>	<i>Super-Fontan</i>	<i>Kohorta TCPC</i>	<i>p hodnota</i>
Věk při spiroergometrii	13.0 [11.0; 18.0]	18.0 [14.0; 24.0]	0.00003
Body mass index (kg*m <sup>-2</sup> )	17.8 [15.4; 20.1]	21.1 [18.3; 24.1]	0.00001
Z-skore body mass indexu	-0.55 [-1.05; 0.35]	0.26 [-0.63; 1.48]	0.00001
Systolický TK v maximu (mmHg)	170.0 [150.0; 180.0]	160.0 [145.0; 180.0]	0.10
Z-skore systolického TK v maximu	0.72 ±1.14	0.57 ±1.30	0.48
Maximální tepová frekvence (1*min <sup>-1</sup> )	176.0 [163.0; 190.0]	170.0 [152.0; 180.0]	0.007
Z-skore maximální tepové frekvence	-2.9 [-4.5; -1.3]	-3.3 [-5.5; -1.7]	0.04
Saturace kyslíku v klidu (%)	93.0 [92.0; 96.0]	93.0 [90.0; 96.0]	0.13
Saturace kyslíku v maximu (%)	90.0 [87.0; 92.0]	90.0 [86.0; 94.0]	0.78
Desaturace v maximu proti klidu	-4.0 [-5.0; -2.0]	-2.0 [-5.0; -1.0]	0.048
Maximální ventilace (L*min <sup>-1</sup> )	67.1 [53.0; 81.0]	56.0 [47.0; 72.0]	0.004
Z-skore maximální ventilace	-0.92 [-1.76; -0.22]	-1.31 [-1.92; -0.53]	0.14
VO <sub>2</sub> peak (ml*min <sup>-1</sup> *kg <sup>-1</sup> )	37.9 ±4.8	27.3 ±5.9	0.00001
Z-skore VO <sub>2</sub> peak	-1.05±0.66	-3.3 [-4.17; -2.64]	0.00001

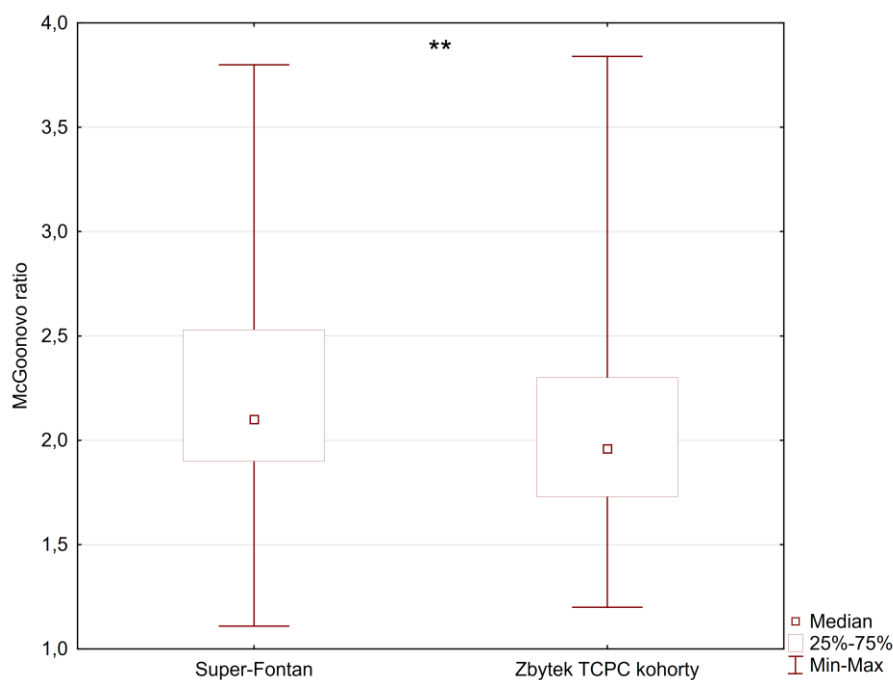
TK, krevní tlak; TCPC, totální kavopulmonální spojení; VO<sub>2</sub>peak, vrcholová spotřeba kyslíku; data prezentována dle distribuce jako průměr ±směrodatná odchylka nebo medián [mezikvartilové rozpětí]

Dosažená VO<sub>2</sub>peak 37.9 ±4.8 ml\*min<sup>-1</sup>\*kg<sup>-1</sup> odpovídala z-skóre -1.05 ±0.66. V subkohortě SF byly zastoupeny ženy signifikantně více, než ve zbytku kohorty ( $\chi=6.6$ ,  $p=0.010$ ) (Obr. 8).



**Obr. 8:** Rozdělení pacientů dle pohlaví, vpravo subkohorta Super-Fontan, vlevo zbytek kohorty. TCPC, totální kavopulmonální spojení; N, počet pacientů; \* = $p \leq 0.05$

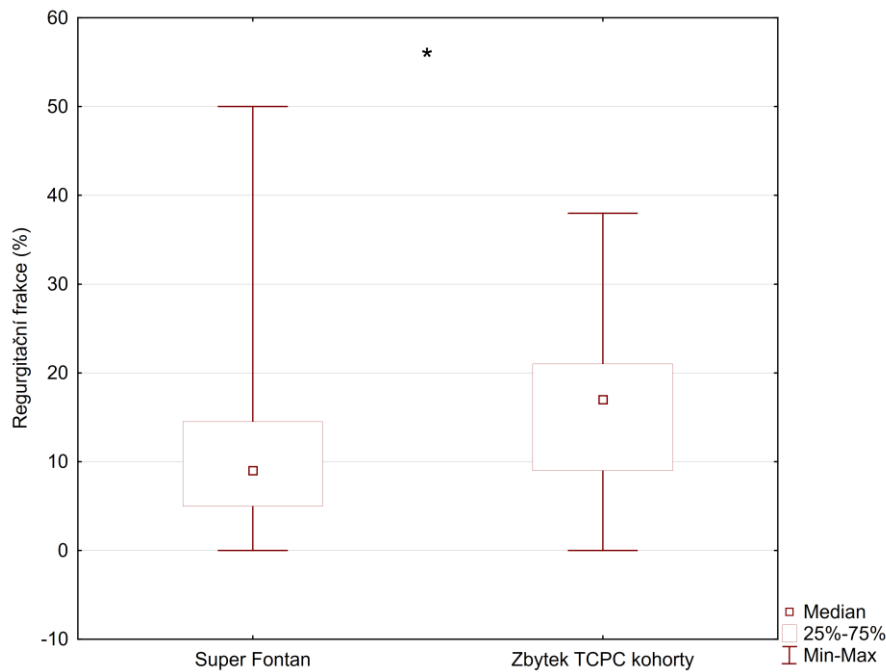
Nebyl zjištěn rozdíl v relativní četnosti pacientů s morfologicky pravou systémovou komorou mezi subkohortou SF a kohortou TCPC ( $\chi=6.3$ ,  $p=0.10$ ). Pacienti se Super-Fontanovskou cirkulací měli signifikantně větší předoperační rozměry plicnice dle McGoonova ratia 2.10 [1.90; 2.53] vs 1.96 [1.73; 2.30] ( $U=6060.0$ ,  $p=0.008$ ) a Nakatova indexu (300.8 [236.0; 356.0]  $\text{mm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$  vs 262.0 [212.0; 347.0]  $\text{mm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$  ( $U=5466.5$ ,  $p=0.03$ ), než zbytek kohorty, viz *Obr. 9*.



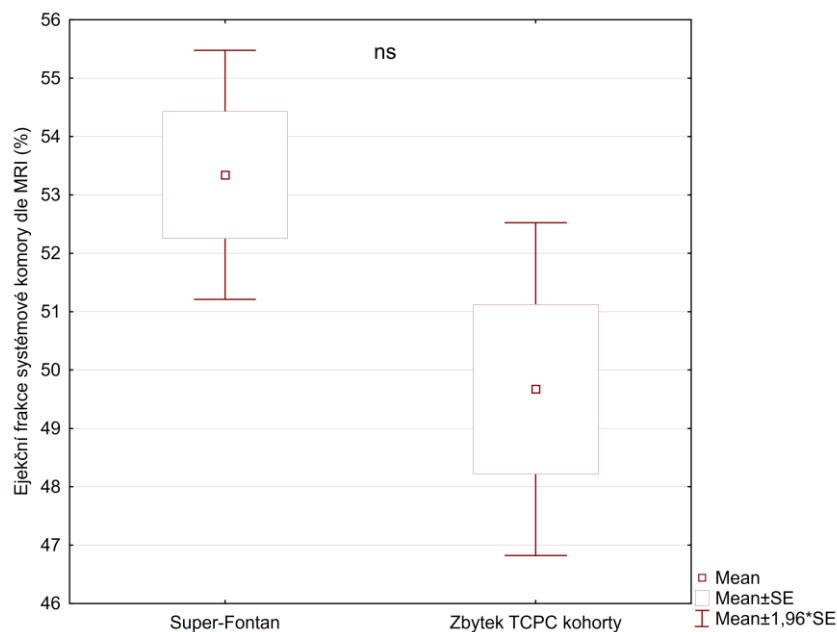
**Obr. 9:** McGoonovo ratio v subkohortě Super-Fontan vs zbytek TCPC kohorty, TCPC, totální kavopulmonální spojení; \*\*,  $p \leq 0.01$ ; Median, medián; Min, minimum; Max, maximum

Nebyl pozorován rozdíl ve frekvenci užívání ACE inhibitorů (SF skupina  $N=24$  vs zbytek kohorty  $N=62$ ;  $\chi=0.43$ ,  $p=0.51$ ), betablokátorů ( $N=4$  vs  $N=14$ ;  $\chi=0.63$ ,  $p=0.43$ ), diuretik ( $N=4$  vs  $N=16$ ;  $\chi=1.13$ ,  $p=0.29$ ), antiarytmik Ic a III. třídy ( $N=1$  vs  $N=6$ ;  $\chi=0.90$ ,  $p=0.34$ ), specifických dilatátorů plicního řečiště ( $N=1$  vs  $N=5$ ;  $\chi=0.56$ ,  $p=0.46$ ) ani digoxinu ( $N=9$  vs  $N=26$ ;  $\chi=0.44$ ,  $p=0.51$ ). U podskupiny pacientů s dostupným výsledkem magnetické rezonance srdce ( $N=84$ ; 29.2%) měla SF kohorta nižší regurgitační frakci na atrioventrikulární chlopni, než zbytek pacientů, 9.0 [5.0; 14.5]% vs 17 [9.0; 21.0]% ( $U=422.0$ ,  $p=0.004$ ) (*Obr. 10*). Při kvantifikaci ejekční frakce systémové komory pomocí MRI však nebyl patrný signifikantní rozdíl mezi SF pacienty s  $EF 53.3 \pm 6.4\%$  a zbytkem kohorty s  $EF 49.7 \pm 10.2\%$  ( $t=1.88$ ,  $p=0.64$ ) (*Obr. 11*).





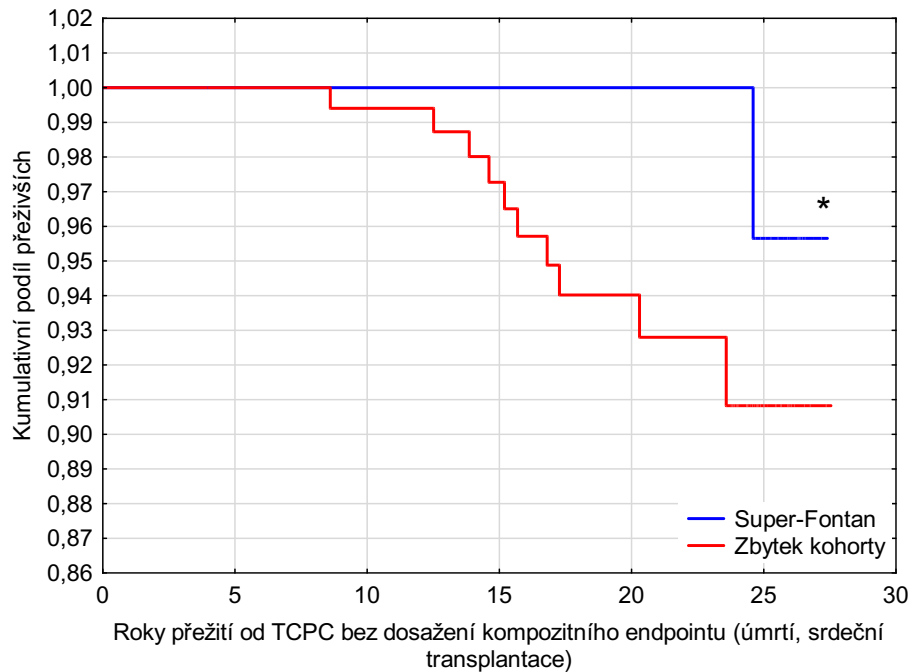
**Obr. 10:** Regurgitační frakce na atrioventrikulární chlopi měřená pomocí magnetické rezonance; TCPC, totální kavopulmonální spojení; \*,  $p \leq 0.05$ ; Median, medián; Min, minimum; Max, maximum



**Obr. 11:** Ejekční frakce kvantifikovaná volumetricky pomocí magnetické rezonance; ns, nesignifikantní; TCPC, totální kavopulmonální spojení; MRI, magnetic resonance imaging, zobrazení magnetickou rezonancí; mean, průměr; SE, standard error, směrodatná chyba

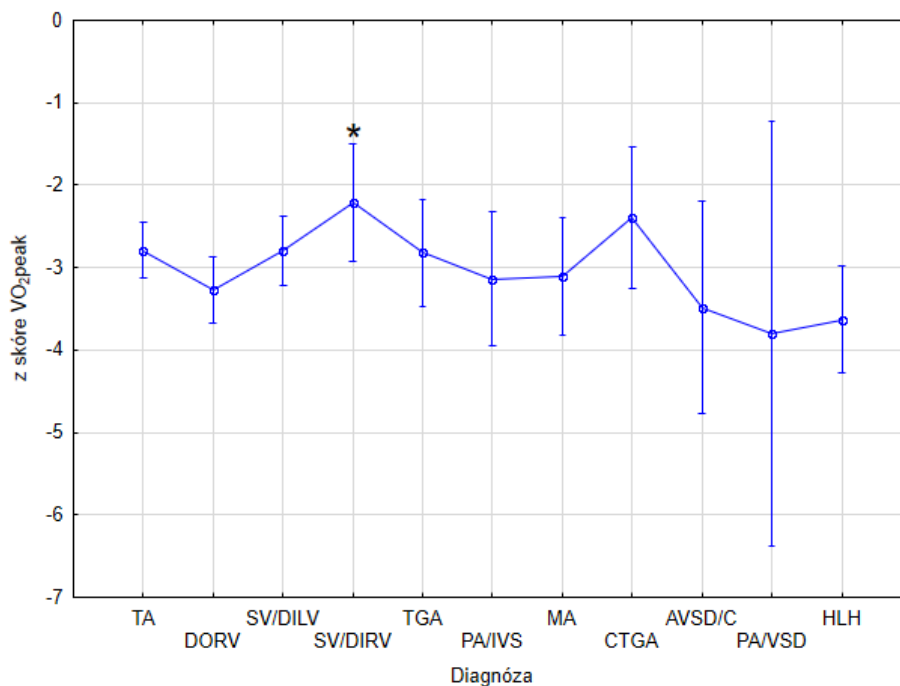
Doba sledování pacientů od III. stupně jednodukomorové paliace metodou TCPC do ukončení studie dne 1.5.2021 byla 18.8 [13.2; 23.9] let. Kompozitního endpointu (úmrťi nebo srdeční transplantace) bylo dosaženo u 11 pacientů. Kumulativní podíl přežívajících 24.6 let od operace byl 95.6% ve skupině SF versus 90.8% ve zbytku kohorty ( $p=0.04$ ) (Obr. 12).

Přijímáme hypotézu o delším přežití pacientů s excelentními funkčními výsledky proti zbytku kohorty.



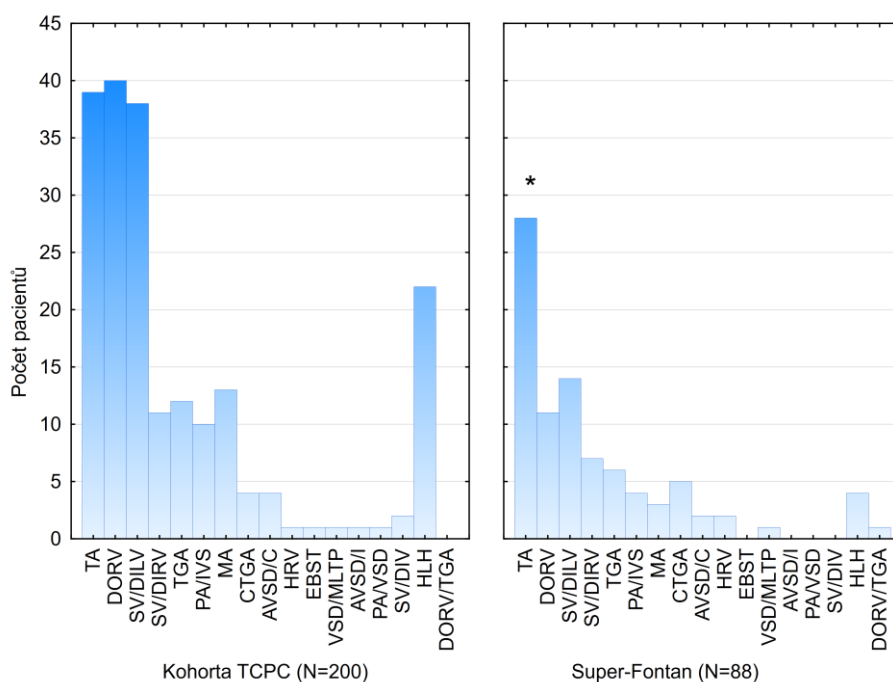
**Obr. 12:** Kaplan-Meierova křivka přežití do kompozitního endpointu u subkohorty Super-Fontan (modře) a zbytku kohorty (červeně). TCPC, totální kavopulmonální spojení; \*,  $p < 0,05$

Z analýzy vlivu diagnózy na funkční zdatnost byly vyloučeny klinické jednotky s incidencí v souboru  $N < 5$ , celkem bylo vyloučeno 81 (28,1%) pacientů. Pacienti s dvojitou pravou komorou dosáhli signifikantně lepších výsledků (z-skóre  $VO_2\text{peak} -2,21 \pm 1,89$ ), než zbytek kohorty (z-skóre  $-3,02 \pm 1,33$ ), ( $t=2,27$ ,  $p=0,02$ ). Pacienti s hypoplastickým levým srdcem neměli signifikantně horší funkční výsledky, než zbytek kohorty (Obr. 13).



**Obr. 13:** Z-skóre VO<sub>2</sub>peak dle vstupních diagnóz (ANOVA se sigma-omezenou parametrizací). TA, trikuspidální atrézie; DORV, dvojtoková pravá komora; SV/DILV, dvojtoková levá komora; SV/DIRV, dvojtoková pravá komora; TGA, transpozice velkých arterií; PA/IVS, pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem; MA, mitrální atrézie; CTGA, korigovaná transpozice velkých arterií; AVSD/C, kompletní defekt atrioventrikulárního septa; PA/VSD, pulmonální atrézie s defektem komorového septa; HLH, syndrom hypoplastického levého srdce; VO<sub>2</sub>peak, vrcholová spotřeba kyslíku; \*, p≤0.05

Observované zastoupení pacientů s trikuspidální atrézií v subkohortě SF je výrazně nad



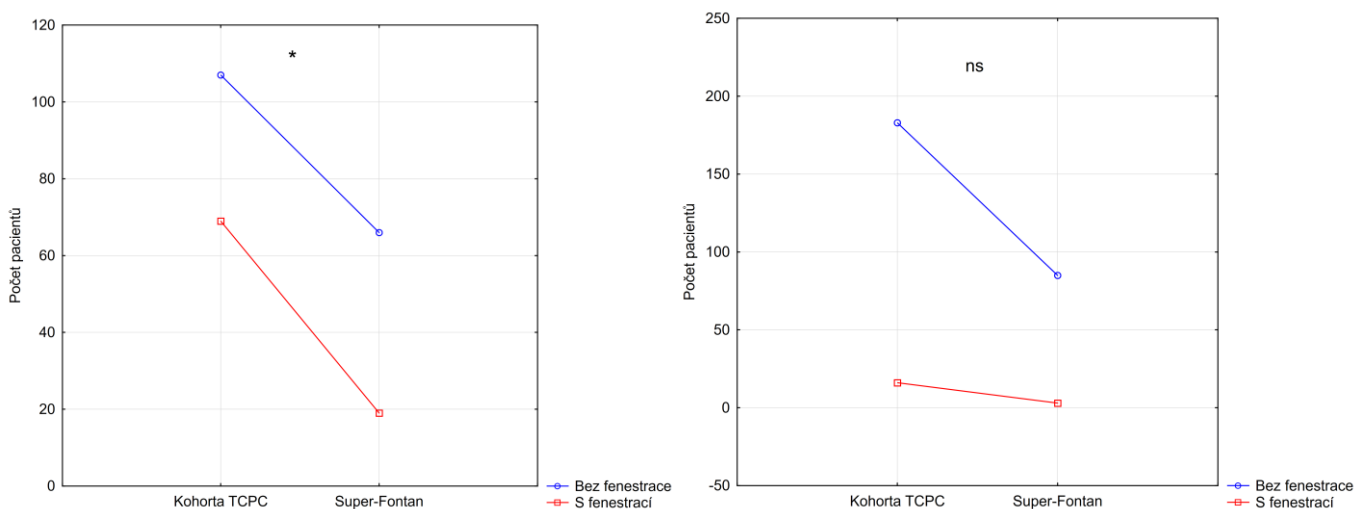
očekávanou frekvencí ve výběru (p=0.018) (Obr. 14).

**Obr. 14:** Četnost jednotlivých diagnóz kohortě TCPC a v subkohortě Super-Fontan. TA, trikuspidální atrézie; DORV, dvojtoková pravá komora; SV/DILV, dvojtoková levá komora; SV/DIRV, dvojtoková pravá

komora; TGA, transpozice velkých arterií; PA/IVS, pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem; MA, mitrální atrézie; CTGA, korigovaná transpozice velkých arterií; AVSD/C, kompletní defekt atrioventrikulárního septa; HRV, hypoplastická pravá komora; EBST, Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně; VSD/MLTP, mnohočetný defekt komorového septa; AVSD/I, inkompletní defekt atrioventrikulárního septa; PA/VSD, pulmonální atrézie s defektem komorového septa; SV/DIV, společná dvojitoková komora; HLH, syndrom hypoplastického levého srdce; DORV/TGA, dvojtvtoková pravá komora s transpozicí velkých arterií; N, počet pacientů; \*,  $p \leq 0.05$

Kompletace třetího stupně jednokomorové paliace byla u pacientů se Super-Fontanovskou cirkulací provedena v podobném věku 4.9 [3.7; 7.2] let, jako u zbytku kohorty, 4.6 [3.3; 6.4] let ( $U=8039.0$ ,  $p=0.27$ ).

Observované zastoupení pacientů v subkohortě SF dle typu operace (laterální tunel  $N=53$  vs extrakardiální konduit  $N=35$ ) se nelišilo od zbytku kohorty ( $\chi=2.69$ ,  $p=0.10$ ). Podíl SF pacientů ( $N=19$ ; 21.6%) s vytvořenou fenestrací při operaci byl menší oproti zbytku kohorty ( $N=69$ , 34.5%) ( $\chi=7.3$ ,  $p=0.007$ ) (Obr. 15 vlevo). V průběhu sledování byla fenestrace spontánně nebo chirurgicky uzavřena u 78 (27.1%) pacientů z celé kohorty. Podíl pacientů s patentní fenestrací při spiroergometrii se mezi pacienty s excelentním funkčním výsledkem a zbytkem kohorty signifikantně nelišil ( $\chi=2.1$ ,  $p=0.15$ ) (Obr. 15 vpravo).



**Obr. 15:** Počty pacientů s fenestrací vytvořenou při operaci (vlevo), počty pacientů s patentní fenestrací při spiroergometrii (vpravo); TCPC, totální kavopulmonální spojení; ns, nesignifikantní; \*,  $p \leq 0.05$

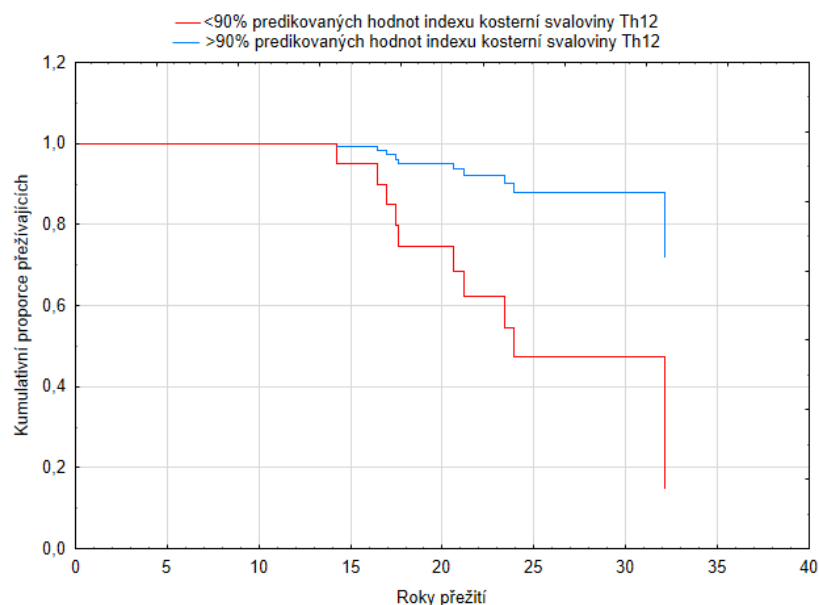
#### 4.1. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací

##### 4.1.1. Plocha kosterní svaloviny na úrovni Th4 a Th12 měřená pomocí výpočetní tomografie

Plocha průřezu kosterní svaloviny (skeletal muscle area, SMA) na úrovni Th4 byla 190.4 [152.1; 214.1] cm<sup>2</sup> a vypočtený index kosterní svaloviny (skeletal muscle index, SMI) 64.6 [58.5; 70.6] cm<sup>2</sup>\*m<sup>-2</sup>. Na úrovni Th12 byl SMA 105.4 [86.7; 121.9] cm<sup>2</sup> a SMI 38.0 [34.5; 42.0] cm<sup>2</sup>\*m<sup>-2</sup>, což odpovídá 89.6 [81.9; 101.6] % normy (Derstine et al., 2018).

Medián sledování od CT, echokardiografie a CPET vyšetření byl 5.9 [3.1; 8.5] let a kompozitního endpointu (úmrtí N=5, srdeční transplantace N=6) bylo dosaženo celkem u 11 (26.8%) pacientů, přičemž věk při dosažení endpointu byl 18.7 [17.1; 25.4] let.

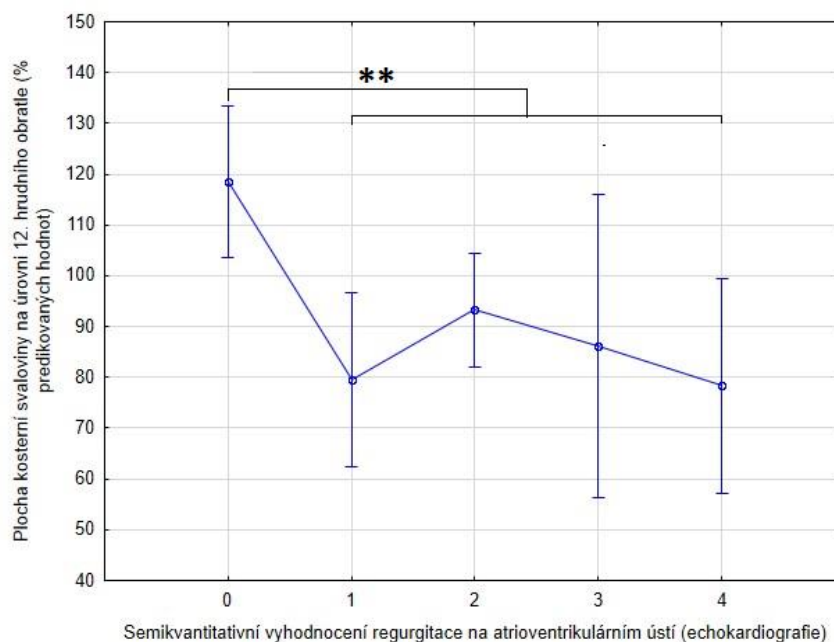
Pacienti se SMI (Th12) méně než 90% predikovaných hodnot měli poměr rizika (HR, hazard ratio) dosažení kompozitního endpointu HR=5.8 [CI 1.2; 28.3], p=0.03 (Obr.16).



**Obr. 11:** Přežití do kompozitního endpointu u pacientů s >90% predikce SMI Th12 (modře) <90% predikce SMI Th12 (červeně), Coxův model proporcionálního rizika. SMI, skeletal muscle index.

Nebyla nalezena závislost mezi SMI na úrovni Th12 a přítomností fenestrace při vyšetření (F=0.07, p=0.79). Nebyla nalezena signifikantní závislost mezi SMI na úrovni Th12 a typem III. stupně jednodukomorové paliace (laterální tunel vs extrakardiální konduit) (F=0.78, p=0.38), věkem kompletace TCPC (R=0.06, p=0.73), ani počtem absolvovaných sternotomií (H=3.5,

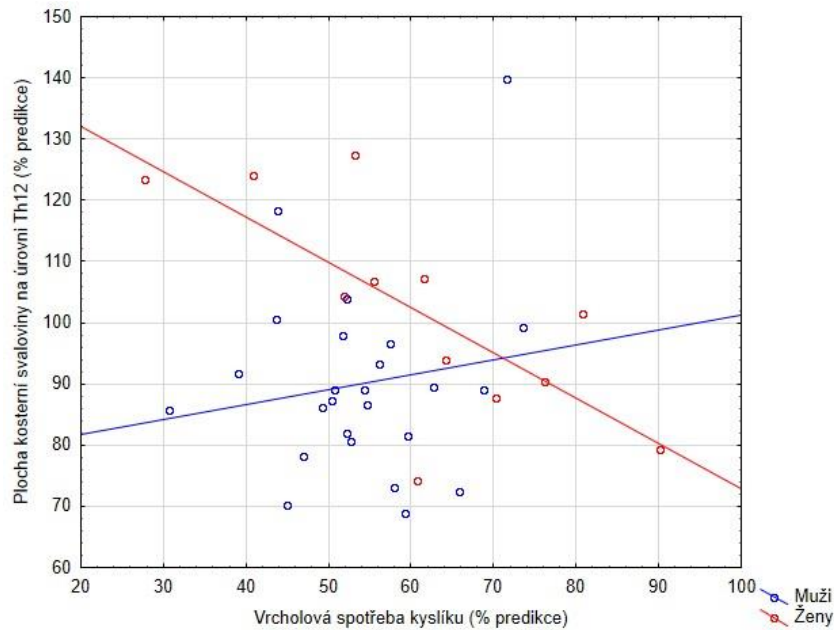
p=0.31). Plocha kosterní svaloviny na úrovni Th12 byla signifikantně vyšší u pacientů bez regurgitace na atrioventrikulární chlopní (AVVR) ( $F=4.8$ ,  $p=0.01$ ) (Obr. 17).



**Obr. 17:** Plocha průřezu kosterní svaloviny na úrovni 12. hrudního obratle (procenta predikce) versus tíže regurgitace na atrioventrikulárním ústí (semikvantitativní hodnocení při transthorakální echokardiografii; 0, žádná až stopová; 1, malo významná; 2, málo až středně významná; 3, středně významná až závažná; 4, závažná); \*\*,  $p \leq 0.01$

#### Vrcholová spotřeba kyslíku při spiroergometrii

byla  $24.7 \pm 5.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , respektive  $56.4 \pm 12.5\%$  predikovaných hodnot. Na úrovni celé kohorty nebyla nalezena signifikantní korelace mezi dosaženým  $\text{VO}_2\text{peak}$  a SMI na úrovni Th4 nebo Th12 ( $R=0.06$ ,  $p=0.71$ , respektive  $R=-0.26$ ,  $p=0.11$ ). Zamítáme hypotézu o pozitivní korelaci SMI a  $\text{VO}_2\text{peak}$  u TCPC pacientů. Při podskupinové analýze dle pohlaví však byla zjištěna signifikantní inverzní korelace mezi SMI (% predikce) a  $\text{VO}_2\text{peak}$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) u žen ( $R=-0.73$ ,  $p=0.007$ ). U mužů tento vztah pozorován nebyl ( $R=0.16$ ,  $p=0.447$ ) (Obr. 18).

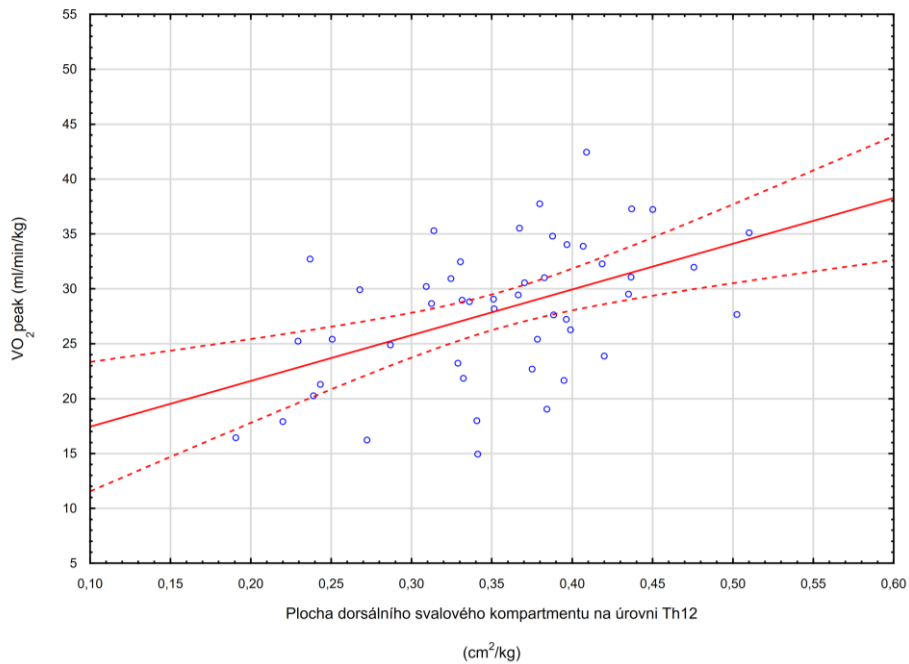


**Obr. 18:** Inverzní korelace mezi vrcholovou spotřebou kyslíku a plochou kosterní svaloviny na úrovni 12. hrudního obratle u žen s totálním kavopulmonálním spojením (TCPC) ( $R=-0.73$ ,  $p=0.007$ ), absence signifikantní korelace hodnot u mužů s TCPC ( $R=0.16$ ,  $p=0.45$ )

#### 4.1.2. Plocha dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 měřená pomocí magnetické rezonance

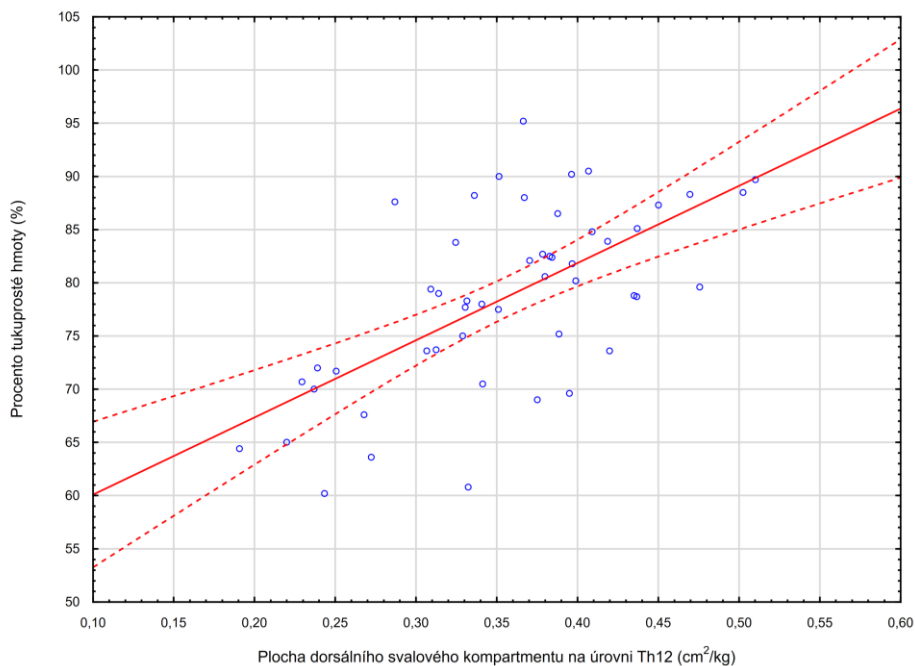
Absolutní a relativní množství tukuprosté hmoty zjištěné pomocí bioimpedance bylo  $61.0 \pm 7.9$  kg, respektive  $84.0 \pm 5.7$  % u mužů a  $44.2 \pm 7.3$  kg, respektive  $71.9 \pm 6.4$  % u žen. Vrcholová spotřeba kyslíku při zátěžovém testu byla  $30.7 \pm 5.0$  ml\*min<sup>-1</sup>\*kg<sup>-1</sup> u mužů a  $24.6 \pm 6.3$  ml\*min<sup>-1</sup>\*kg<sup>-1</sup> u žen, což odpovídá dosažení  $69.2 \pm 14.4$  % predikovaných hodnot VO<sub>2</sub>peak. Plocha dorsálního segmentu kosterní svaloviny na úrovni Th12 při vyšetření magnetickou rezonancí byla  $27.6 \pm 5.1$  cm<sup>2</sup> u mužů a  $20.0 \pm 5.8$  cm<sup>2</sup> u žen.

Byla nalezena signifikantní inverzní korelace plochy kosterní svaloviny na věku pacienta ( $R=-0.33$ ,  $p=0.019$ ). Dále byla nalezena pozitivní korelace mezi plochou kosterní svaloviny v dorsálním kompartmentu na úrovni Th12 (indexovanou na kg hmotnosti pacienta) a vrcholovou spotřebou kyslíku (ml\*min<sup>-1</sup>\*kg<sup>-1</sup>) ( $R=0.48$ ,  $p=0.0005$ ) (Obr. 19). Přijímáme tedy hypotézu pozitivní korelace CSA erectores trunci na úrovni Th12 s vrcholovou spotřebou kyslíku při spiroergometrii.



**Obr. 19:** Korelace plochy dorsálního svalového kompartmentu ( $\text{cm}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ ) a dosažené vrcholové spotřeby kyslíku ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),  $R=0.48$ ,  $p=0.0005$

Byla nalezena signifikantní korelace mezi procentem tukuprosté hmoty (měřené pomocí bioimpedační analýzy) a plochou dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12



indexovaného na kg hmotnosti pacienta ( $R=0.63$ ,  $p<0.0001$ ) (*Obr. 20*).

**Obr. 20:** Korelace relativního množství tukuprosté hmoty měřené pomocí celotělové bioimpedance (%) a plochy dorsálního svalového kompartmentu na úrovni 12. hrudního obratle ( $\text{cm}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ ) pomocí magnetické rezonance ( $R=0.63$ ,  $<0.0001$ )



### 4.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC

Data získaná při vyšetření pomocí magnetické rezonance jsou prezentována v *Tabulce 5*. Nebyla nalezena signifikantní závislost  $VO_{2peak}$  na enddiastolickém rozměru systémové komory ( $R=0.23$ ,  $p=0.10$ ), regurgitační frakci na atrioventrikulární chlopni ( $R=-0.14$ ,  $p=0.33$ ), ani hodnotě srdečního indexu ( $R=0.21$ ,  $p=0.15$ ).

**Tabulka 5:** Parametry měřené pomocí magnetické rezonance

<i>Magnetická rezonance</i>	<i>Hodnoty</i>
Enddiastolický objem systémové komory*BSA <sup>-1</sup> (ml*m <sup>-2</sup> )	93.0 [78.0, 112.0]
Endsystolický objem systémové komory*BSA <sup>-1</sup> (ml*m <sup>-2</sup> )	43.5 [35.5, 59.5]
Ejekční frakce systémové komory	52.4 ±9.0
Srdeční index (ml*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> )	3.6 ±0.8
Tepový objem*BSA <sup>-1</sup> (ml*m <sup>-2</sup> )	50.5 ±10.7
Tepový dopředný průtok ascendentní aortou (ml)	76.1 ±17.6
Regurgitační frakce na atrioventrikulární chlopni	13.0 [3.0, 27.5]
Průtok aorto-pulmonálními kolaterálami (% Qsys)	21.7 ±8.1

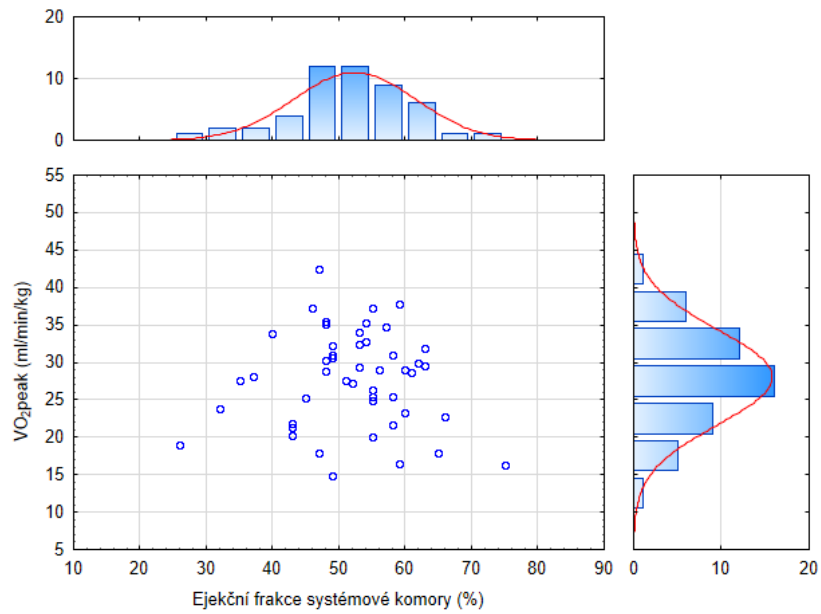
BSA, body surface area, tělesný povrch; Qsys, systémový průtok; data prezentována dle distribuce jako průměr ±směrodatná odchylka nebo medián [mezikvartilové rozpětí]

Pouze 16 pacientů (30.1%) mělo ejekční frakci systémové komory v pásmu normy dle Kawel-Boehmové et al. (2015). Vztah ejekční frakce systémové komory srdeční a měřeného  $VO_{2peak}$  při ergometrii vyjadřuje *Obr. 21*. Pomocí polynomiální regrese byl vytvořena predikční rovnice (*Rovnice 3*) pro  $VO_{2peak}$  ( $F=4.6$ ,  $p=0.014$ ). Zamítáme hypotézu o lineárním vztahu EF a  $VO_{2peak}$  ( $R=-0.04$ ,  $p=0.80$ ).

**Rovnice 3:**

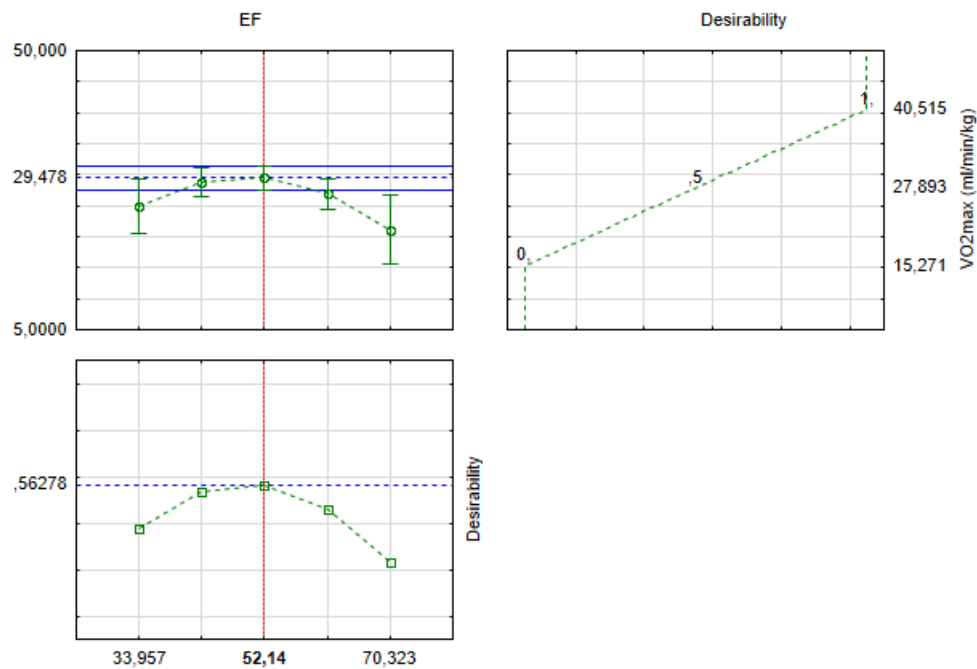
$$VO_{2peak} \text{ (ml*min}^{-1}\text{*kg}^{-1}\text{)} = -18.4266892692 + 1.93885585531 * EF - 0.0195644427849 * EF^2$$

EF, ejekční frakce systémové komory;  $VO_{2peak}$ , vrcholová spotřeba kyslíku



**Obr. 21:** Distribuce vrcholové spotřeby kyslíku ( $VO_{2peak}$ ) dle ejekční frakce systémové komory

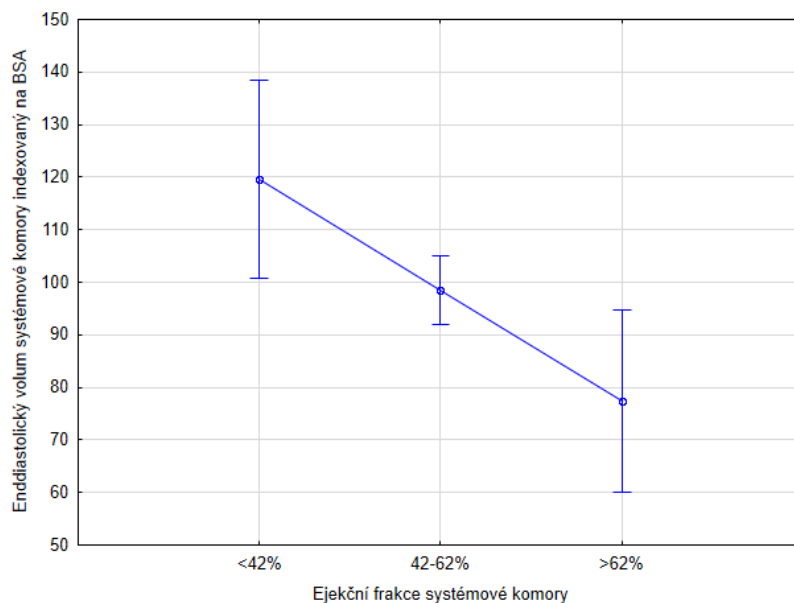
Pomocí profilování desirability hodnoty ejekční frakce systémové komory pro nejvyšší skór  $VO_{2peak}$  byla zjištěna ideální hodnota EF 52.1% (Obr. 22).



**Obr. 22:** Profilování desirability hodnot ejekční frakce systémové komory pro nejvyšší skór  $VO_{2peak}$ . EF, ejekční frakce; desirability, desirabilita;  $VO_{2max}$ , maximální spotřeba kyslíku

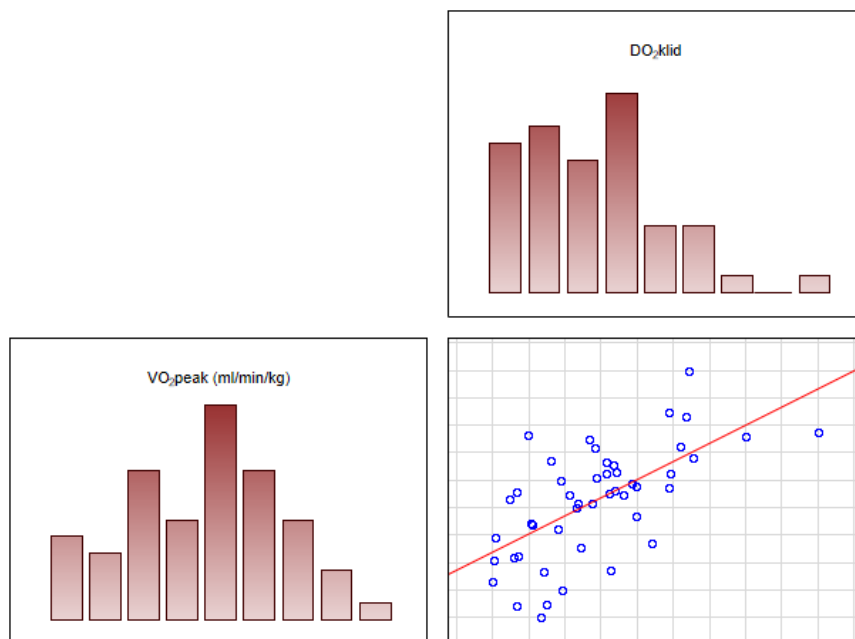
Hodnoty ejekční frakce  $<42\%$  byly asociovány s vyšším enddiastolickým objemem komory a hodnoty  $>62\%$  naopak s nižším enddiastolickým volem systémové komory ( $F=5.5$ ,

p=0.0069) (Obr. 23). Mezi jednotlivými skupinami však nebyl signifikantní rozdíl ve  $VO_2\text{peak}$  (F=1.1, p=0.34).



**Obr. 23:** Analýza rozptylu: vliv ejekční frakce na enddiastolický objem systémové komory. BSA, body surface area, povrch těla

Kalkulovaná dodávka kyslíku do tkání byla 16.04 [13.29; 18.33]  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Dodávka kyslíku středně silně pozitivně korelovala s vrcholovou spotřebou kyslíku ( $R=0.64$ ,  $p<0.0001$ ) (Obr. 24). Přijímáme hypotézu o korelaci klidové  $DO_2$  a  $VO_2\text{peak}$  při spiroergometrii. Nejvyšší negativní prediktivní hodnotu pro rizikovou  $VO_2\text{peak}$  ( $<21\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) měla dle ROC křivky hodnota  $DO_2 >16 \text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ; sensitivita 96.4%, specificita 31.6%, pozitivní prediktivní hodnota 23.0 [95% CI 17.9; 29.0] % a negativní prediktivní hodnota 97.7 [95% CI 84.5; 99.7] %.



**Obr. 24:** Spearmanova pořadová korelace vrcholové spotřeby kyslíku ( $VO_{2peak}$ ) s klidovou dodávkou kyslíku ( $DO_{2klid}$ ) ( $R=0.64$ ,  $p<0.0001$ ).

Dále byl zkoumán vztah jednotlivých složek dodávky kyslíku do tkání k dosažené vrcholové spotřeby kyslíku. Proměnné, které ovlivňují klidovou dodávku  $O_2$  do tkání, byly vloženy do vícerozměrného regresního modelu: dopředný tok krve v ascendentní aortě ( $F=10.0$ ,  $p=0.0029$ ), hladina hemoglobinu ( $F=14.2$ ,  $p=0.00049$ ), saturace hemoglobinu ( $F=8.5$ ,  $p=0.005$ ). Z multivariační analýzy byla kalkulována predikční regresní rovnice pro  $VO_{2peak}$  (Rovnice 4).

**Rovnice 4:**

$$VO_{2peak} \text{ (ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}\text{)} = -71,6968677246 + 0,13353654063 \cdot \text{"Dopředný tok v ascendentní aortě (ml)"} + 0,159213046014 \cdot \text{"Hemoglobin (g/L)"} + 0,703722673257 \cdot \text{"Saturace hemoglobinu (%)"}$$

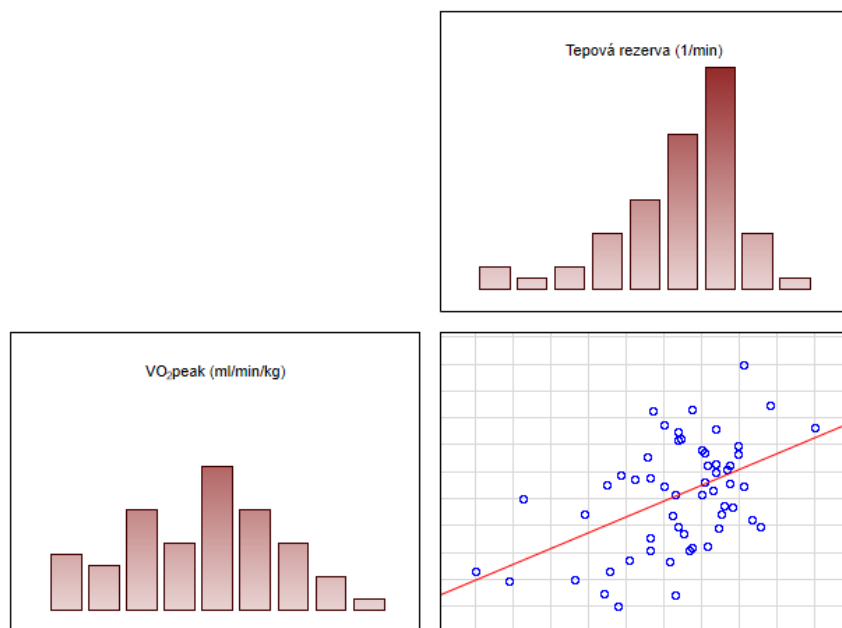
$VO_{2peak}$ , vrcholová spotřeba kyslíku

Spiroergometrická data jsou prezentována v *Tabulce 6*. Byla nalezena pozitivní korelace vrcholové spotřeby kyslíku s tepovou rezervou ( $R=0.43$ ,  $p<0.0009$ ) (*Obr. 25*), s hodnotou systolického krevního tlaku v maximu zátěže ( $R=0.36$ ,  $p=0.006$ ) a s maximální hodnotou tzv. "double product" ( $TK \cdot TF$ ) ( $R=0.51$ ,  $p<0.0001$ ).

**Tabulka 6:** Parametry měřené při spiroergometrii

<i>Spiroergometrické parametry</i>	<i>Hodnoty</i>
Systolický krevní tlak v klidu (mmHg)	122.5 ±13.0
Diastolický krevní tlak v klidu (mmHg)	80.0 [70.0; 85.0]
Systolický krevní tlak v maximu zátěže (mmHg)	173.9 ±19.7
Z-skore maximálního krevního tlaku při zátěži	0.55 ± 0.79
Maximální tepová frekvence (1*min <sup>-1</sup> )	174.0 [162.0; 184.0]
Z-skore maximální tepové frekvence	-2.0 [-3.2; -1.0]
Tepová rezerva (1*min <sup>-1</sup> )	90.0 [76.5; 101.5]
Double product (mmHg*min <sup>-1</sup> )	29402.5 ±5825.7
Saturace hemoglobinu v klidu (%)	90.4 ±3.1
Minimální saturace hemoglobinu při zátěži (%)	87.1 ±4.0
Desaturace při zátěži (%)	-3.8 ±2.2
Maximální ventilace (L*min <sup>-1</sup> )	75.5 ±20.5
Z-skore maximální ventilace	-0.97 ±0.85
VO <sub>2</sub> peak (ml*min <sup>-1</sup> *kg <sup>-1</sup> )	27.9 ±6.3
Z-skore VO <sub>2</sub> peak	-2.39 ±1.20
Respirační kvocient v maximu zátěže	1.11 ± 0.06
Borgova škála při maximální zátěži	17.0 [16.0; 19.0]
Tepový kyslík v maximu zátěže*kg hmotnosti <sup>-1</sup> *1000	168.9 ±40.1
Z-skore tepového kyslíku*kg hmotnosti <sup>-1</sup> *1000	-1.68 ±1.3
Maximální výkon (watt)	140.4 ±46.0
Spotřebovaná energie (kJ)	57.0 ±26.6
Spotřebovaná energie*kg hmotnosti <sup>-1</sup> (kJ*kg <sup>-1</sup> )	0.84 ±0.4

Data prezentována dle distribuce jako průměr ±směrodatná odchylka nebo medián [mezikvartilové rozpětí]



**Obr. 25:** Spearmanova pořadová korelace vrcholové spotřeby kyslíku (VO<sub>2</sub>peak) s tepovou rezervou (R=0.43, p<0.0009).

Nebyla nalezena signifikantní závislost VO<sub>2</sub>peak na klidové saturaci hemoglobinu (R=0.19, p=0.16), ani na nejnižší hodnotě saturace při zátěži (R=-0.03, p=0.81).

## 5. DISKUZE

### 5.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty

Poměrné zastoupení 35/288 (12.1%) pacientů s excelentními funkčními výsledky v naší kohortě je obdobné, jako ve studii Weinreba, který reportoval podíl 33.9% (90/265) pacientů (Weinreb et al., 2020). Oproti tomu Cordinová a Ponder ve svých pracích reportovali nižší prevalenci SF 11.5% (14/133 pacientů), respektive 13.8% (27/195 pacientů) (Cordina et al., 2017; Ponder et al., 2023). Pravděpodobným vysvětlením je nižší věk Weinrebovy a naší kohorty: 12.8 (9.5–16.4) a 13 [11-18] let, versus 24 ±5 let ve studii Cordinové a 32 ±8 let ve studii Pondera. V nově publikované japonské studii Ohuchi reportoval prevalenci SF pacientů 19.1% (77/404), ale jednalo se o zátěžový test na běhátkovém ergometru a pro výpočet dosažených procent predikovaného VO<sub>2</sub>peak byly částečně užity na věku nezávislé predikční rovnice (Ohuchi et al., 2023).

Podobně jako ve studii Tranové et al. (2021) jsme prokázali významný vliv body mass indexu na funkční zdatnost pacientů s TCPC. V našem výběru měli pacienti s fenotypem Super-Fontan BMI nižší o 0.81z, než zbytek TCPC kohorty. K obdobným výsledkům dospěly také studie Pondera et al. (2023) a Ohuchiho et al. (2023). To se shoduje s výsledky prací o longitudinálním sledování TCPC pacientů, kde nárůst BMI v průběhu sledování inverzně koreloval s VO<sub>2</sub>peak (Illinger et al. 2022, Lambert et al. 2020). Toto zjištění nás vedlo k dalšímu výzkumu zaměřeném na zhodnocení vlivu tělesného složení na tělesnou zdatnost (viz Hypotéza 2 této práce).

Zátěžová reakce krevního tlaku, ventilace a saturace kyslíku se u SF pacientů nelišila od zbytku kohorty. Podobné hodnoty z-skóre maximální ventilace při výrazně vyšší dosažené spotřebě kyslíku mohou poukazovat na lepší efektivitu dýchání u pacientů s fenotypem SF. SF pacienti dosáhli vyšší maximální tepové frekvence při spiroergometrii a měli větší zátěží indukovanou desaturaci, pravděpodobně na vrub zhoršení nerovnoměrné plicní perfuze při vyšším minutovém srdečním výdeji.

V naší longitudinální studii jsme prokázali strmější deterioraci VO<sub>2</sub>peak v čase u žen s TCPC, než u mužů (Illinger et al. 2022). V průřezových studiích je však ženské pohlaví asociováno s nižší absolutní, ale vyšší relativní spotřebou kyslíku (Goldberg et al. 2020). Toto je důsledkem nižších absolutních normativních hodnot pro VO<sub>2</sub>peak u žen ve 2. až 3. dekádě

života (Máček et al. 1988), což může vysvětlovat signifikantně vyšší podíl žen ve skupině SF, než ve zbytku kohorty.

Neprokázali jsme signifikantní rozdíly v zavedené farmakologické léčbě u SF pacientů proti zbytku kohorty. To může souviset s nízkou silou statistického testu při malém počtu pozorování.

Bossers et al. (2014) ve své průřezové studii reportoval horší funkční výsledky u pacientů s intrakardiálním tunelem. V naší kohortě SF byl ale stejný podíl pacientů s extrakardiálním konduitem, jako ve zbytku kohorty, což odpovídá srovnatelné šanci k excelentnímu funkčnímu výsledku pomocí obou operačních přístupů nejnovější chirurgické éry, nehledě na průměrný výsledek operační strategie.

Tranová et al. ve své studii zjistili u malé skupiny 10 SF pacientů nižší věk při kompletaci TCPC proti zbytku kohorty (N=45) ( $4.0 \pm 2.9$  vs  $7.2 \pm 5.3$ let) (Tran et al., 2021). V naší studii na větší patientské kohortě signifikantní rozdíl ve věku dokončení III. chirurgického stupně jednodukomorové paliace mezi skupinami pozorován nebyl.

Relativní četnost pacientů s morfologicky pravou systémovou komorou byla stejná v subkohortě SF i zbytku TCPC kohorty. Toto je v souladu s výsledky recentních studií, které nenašly rozdíly ve  $VO_2$ peak u pacientů s morfologicky levou versus pravou systémovou komorou (Goldberg et al., 2020, Dhauna et al., 2022). Překvapením byla signifikantně vyšší zdatnost u pacientů s předoperační diagnosou dvojtokové pravé komory, což zatím nebylo v dostupném písemnictví reportováno. Zdatnost pacientů s hypoplastickým levým srdcem (N=26) se nelišila od ostatních nosologických jednotek, dokonce N=4 HLH pacienti měli fenotyp Super Fontanovské cirkulace.

Ejekční frakce systémové komory se nelišila mezi SF skupinou a ostatními TCPC pacienty. Prokázali jsme nižší regurgitační frakci na atrioventrikulárním ústí u SF pacientů, což je sice v diskrepanci s pozorováním Ohuchiho, jeho výsledky se ale narozdíl od magnetické rezonance opírají o ventrikulografii (Ohuchi et al., 2023).

Protektivní vliv vyšší zdatnosti na mortalitu reportoval Ohuchi et al. (2015), který ve své studii zjistil nižší mortalitní riziko (poměr rizika 0.88) u pacientů s  $VO_2$ peak  $>21 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ . V recentní studii pak reportoval 0% mortalitu u 77 SF pacientů po dobu 12 let od provedení CPET (Ohuchi et al., 2023). V naší studii v průběhu sledování zemřela 1 SF pacientka ve věku 32let na komplikace eklampsie krátce po porodu. Ani excelentní zdatnost tedy nemusí



zcela ochránit TCPC pacientky plánující graviditu od život ohrožujících peripartálních komplikací (Ropero et al., 2018). Statisticky měla SF skupina nižší riziko dosažení kombinovaného endpointu (úmrtí/srdeční transplantace), než zbytek kohorty.

V předchozí studii jsme popsali rozdíly v z-score  $VO_2$ peak mezi primárně nefenestrovanými pacienty a pacienty, u kterých byla fenestrace vytvořena a následně intervenčně uzavřena (Materna et al. 2022), v této práci potvrzujeme nižší podíl primárně fenestrováných pacientů se SF fenotypem. Mezi SF skupinou a zbytkem TCPC kohorty však nebyl patrný signifikantní rozdíl v podílu pacientů s patentní fenestrací při samotném zátěžovém testování.

Data z vyšetření magnetickou rezonancí byla dostupná pouze u části pacientů, proto nelze vyloučit selekční bias. Limitací studie je malý počet pacientů s fenotypem Super-Fontan. Ve srovnání s dosud publikovanými kohortami TCPC pacientů se však jedná o soubor nadprůměrné velikosti a funkční výsledky TCPC pacientů ve druhém a třetím decenniu jsou srovnatelné napříč těmito kohortami (Qu et al. 2020; Minter et al. 2019; Ohuchi et al. 2015; Diller et al. 2010; Paridon et al., 2008).

## **5.2. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací**

V několika studiích byla prokázána proveditelnost a reliabilita měření kosterní svalové hmoty z tomografických řezů i z vyšetření magnetickou rezonancí a pro standardizované řezy jsou k dispozici i normativní data (van Heusden et al., 2021; Wang et al., 2021; Derstine et al, 2018). Pomocí dedikovaného softwaru je tak možné z provedených CT/MR vyšetření srdce získat aditivní informace o tělesném složení u TCPC pacientů.

### **5.2.1. Plocha kosterní svaloviny na úrovni Th4 a Th12 měřená pomocí výpočetní tomografie**

V retrospektivní studii 154 pacientů s Fontanovskou cirkulací byl nižší objem velkého bederního svalu při CT vyšetření břicha spojen s vyšším rizikem hospitalizace pro srdeční selhání (Shiina et al., 2021). Oh et al. zjistili nižší pravděpodobnost pooperačních komplikací a prodlouženého pobytu na lůžku intenzivní péče po Fontanově operaci u pacientů s vyšším indexem kosterní svaloviny (Th4) zjištěném při předoperačním CT vyšetření (Oh et al., 2019). Způsob segmentace svaloviny však v této studii nebyl optimální, byla prováděna manuální segmentace pouze pectorálních svalů a vzpřimovačů páteře. Jiná publikovaná data o využití CT hrudníku k měření svalové hmoty u TCPC pacientů nám nejsou známa.

V naší CT kohortě byl medián indexu kosterní svaloviny (Th12) pod průměrem populační normy dle Derstina (89.6%). Překvapivým zjištěním však bylo, že žádný z pacientů ze souboru nesplňoval kritérium pro klinickou sarkopenii dle SMI (cut-off  $<20.8\text{cm}^2\cdot\text{m}^{-2}$  u žen respektive  $<28.8\text{cm}^2\cdot\text{m}^{-2}$  u mužů) (Derstine et al. 2018). Oproti tomu při vyšetřování referenční metodou (celotělová denzitometrie) zjistila Cordinová ve své studii prevalenci sarkopenie 25% v malém souboru 16 dospělých pacientů s TCPC (Cordina et al., 2013).

V kohortě pacientů s provedeným CT vyšetřením byla relativně vysoká incidence kompozitního endpointu (26.8% ze souboru). Důvodem může být selekční bias pacientů indikovaných k CT vyšetření mimo standardní follow-up protokol. Pacienti s CT vyšetřením srdce byli v horším funkčním stavu, než celonárodní průměr kohorty ( $\text{VO}_2\text{peak } 56.4 \pm 12.5\%$  predikce). Poměr rizika dosažení kompozitního endpointu u pacientů, kteří měli  $<90\%$  predikovaných hodnot skeletal muscle indexu na úrovni Th12, byl  $\text{HR}=5.8$  s relativně širokým intervalem spolehlivosti [1.2; 28.3]. Měření tohoto ukazatele sarkopenie by mohlo být běžnou součástí popisu CT vyšetření u TCPC pacientů a při rizikové hodnotě lze indikovat standardní vyšetření tělesného složení (bioimpedance, denzitometrie). Možnosti intervence u sarkopenických pacientů s TCPC byly vyjmenovány v teoretické části práce (kardiorehabilitační programy).

Neočekávaným jevem byla inverzní korelace mezi  $\text{VO}_2\text{peak}$  a SMI u žen, zatímco u mužů s TCPC tento vztah absentoval. Vyšší množství hrudní kosterní svaloviny (zejména dechových a auxiliárních dechových svalů) však nemusí korelovat s kvalitou tkáně, svalovou silou ani s biomechanickou eficiencí hrudního koše, respektive eficiencí ventilace. Hlavní limitací ztěžující interpretaci tohoto zjištění je nemožnost vyhodnotit signálovou atenuaci v kosterním svastvu a porovnat SMI s měřením plicních funkcí.

Do budoucna bude vhodné výzkum rozšířit na větší a homogenní kohortě, s využitím pokročilejších volumetrických metod a 3D automatické segmentace tkání (Hiasa et al., 2019).

### **5.2.2. Plocha dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 měřená pomocí magnetické rezonance**

Smith ve své práci reportoval pozitivní korelaci mezi plochou kosterní svaloviny (Th4) s  $\text{VO}_2\text{peak}$  u TCPC pacientů (Smith et al. 2023). V uvedené metodice měření kosterní svaloviny však není dostatečně popsán způsob segmentace prsního svalu a vzpřimovačů páteře, proto je opakovatelnost výsledků studie otazná. V naší studii plocha průřezu dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 měřená pomocí magnetické rezonance

středně silně korelovala s  $VO_2\text{peak}$  ( $R=0.48$ ). Metodika segmentace dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 je jednodušší a rychlejší, než segmentace většího množství jednotlivých svalů na úrovni Th4. Navíc síla korelace plochy průřezu vzpřimovačů páteře a  $VO_2\text{peak}$  na úrovni Th12 ( $R=0.48$ ) je mírně superiorní proti korelaci na úrovni Th4 reportované Smithem et al. ( $R=0.43$  pro paraspinalní kompartment, respektive  $R=0.34$  pro pectorální svaly).

V retrospektivní studii 40 pacientů s TCPC ve věku  $25.5 \pm 7.9$  let bylo reportováno SMA dorsální skupiny svalového kompartmentu (Th12)  $33.5 \pm 8.4 \text{ cm}^2$  u mužů a  $25.1 \pm 4.9 \text{ cm}^2$  u žen (Possner et al., 2020). V naší práci měříme čísla nižší ( $27.6 \pm 5.1 \text{ mm}^2$  u mužů a  $20.0 \pm 5.8 \text{ mm}^2$  u žen).

S ohledem na středně silnou pozitivní korelaci ( $R=0.63$ ) mezi plochou průřezu erectoris trunci na úrovni Th12 a relativním množstvím tukuprosté hmoty z celotělové bioimpedance lze použít tuto jednoduchou metodu pro odhad aktivní tělesné hmoty v případech, kdy bioimpedanční měření nebo denzitometrie nejsou dostupné.

Limitací této studie je absence jednotné metodiky měření CSA. Interpretace výsledků ostatních studií je obtížná pro značné rozdíly v metodice měření CSA z řezů magnetické rezonance.

### **5.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC**

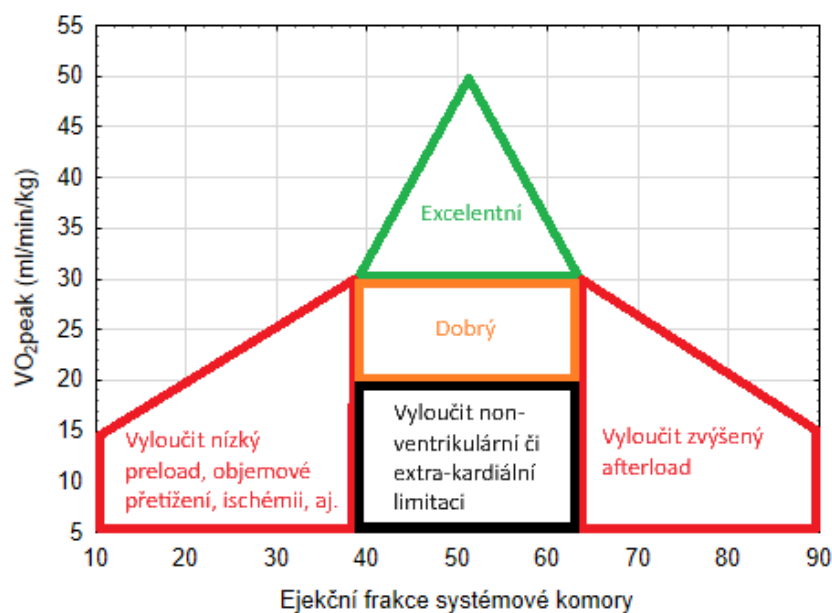
Jedinou prací, která prokázala signifikantní lineární závislost ejekční frakce systémové komory měřené pomocí magnetické rezonance s vrcholovou spotřebou kyslíku při spiroergometrii, byla studie Klimesové. Jednalo se o malou, heterogenní kohortu 29 pacientů, z nichž u 5 byla Fontanovská cirkulace vytvořena pomocí atriopulmonálního spojení a u 10 z nich byl třetí stupeň jednokomorové paliace proveden až v dospělosti (Klimes et al. 2009).

Oproti studii Klimesové v našem relativně homogenním souboru neprokazujeme lineární závislost  $VO_2\text{peak}$  na ejekční frakci, ale téměř Gaussovskou distribuci hodnot, přičemž nejlepších funkčních výsledků dosáhli pacienti s EF 52.1%. Polynomiální distribuce hodnot  $VO_2\text{peak}$  podle ejekční frakce je logická. Vysoká kontraktilita je pro srdeční sval metabolicky náročná a na absolutní množství vypuzované krve je při vyšší EF potřeba větší myokardiální práce. Další navýšení kontraktility při zátěži již nemusí být možné a proto u EF >60% pozorujeme paradoxně nižší  $VO_2\text{peak}$ . Často se jedná o hyperkinetickou kompenzaci u

komory s menším EDVi. Neinvazivní měření myokardiální práce by tak mohlo mít větší výpovědní sílu, než hodnota ejekční frakce komory (Pozza et al., 2023).

Pacienti se sníženou kinetikou systémové komory (EF <42%) měli naopak signifikantně větší indexovaný enddiastolický objem komory, což po vyloučení specifických příčin (např. ischemie, závažná regurgitace na aortální/neoaortální nebo atrioventrikulární chlopni, volumový overload při kolaterálním oběhu) může odpovídat fibrotickým změnám a remodelaci komory při její chronické deprivaci nízkým preloadem po dokončení Fontanovy cirkulace (Kato et al., 2017; Gewillig et Brown, 2016).

U pacientů se zachovalou ejekční frakcí systémové komory a nízkým  $VO_2\text{peak}$  při metabolicky maximálním zátěžovém testu je kromě zátěží indukované dysrytmie, dynamické regurgitace na atrioventrikulárním ústí či ischemie třeba pomýšlet zejména na extrakardiální limitaci (neefektivita ventilace, porucha extrakce kyslíku ve svalu a jiné) (Obr. 26).



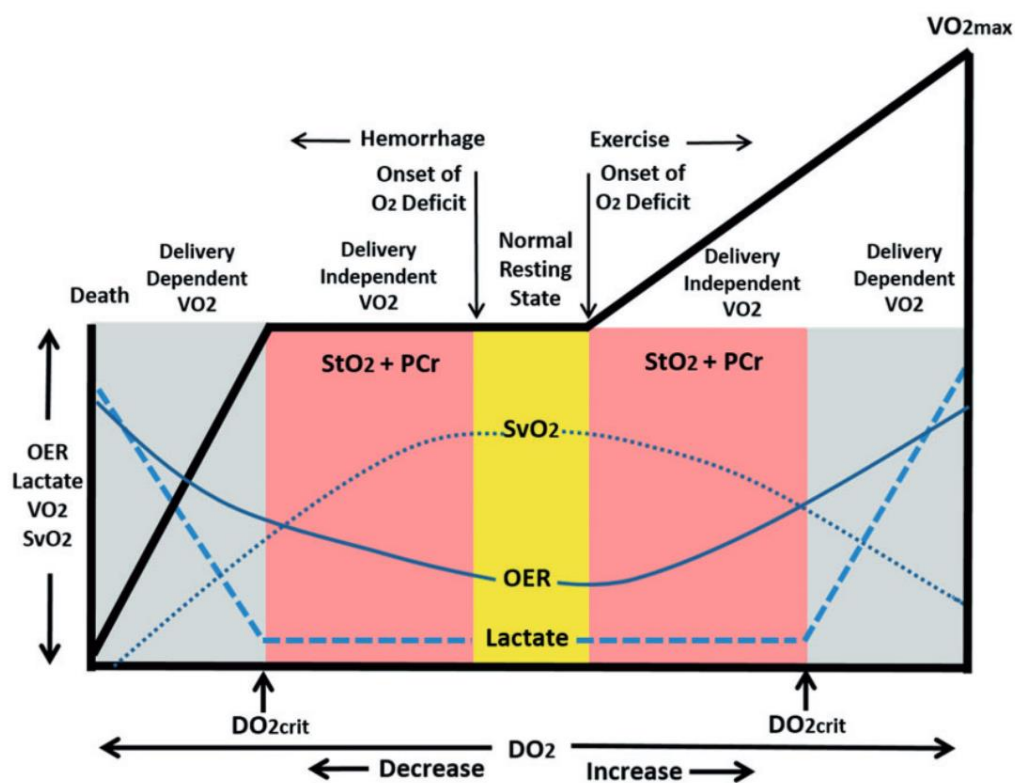
**Obr. 26:** Schématické znázornění vztahu vrcholové utilizace kyslíku ( $VO_2\text{peak}$ ) a ejekční frakce systémové komory pro základní diferenciálně-diagnostickou úvahu v klinické praxi u dospělých pacientů s totálním kavopulmonálním spojením

V našem souboru nebyl prokázán vliv regurgitační frakce na atrioventrikulární chlopni na vrcholovou spotřebu kyslíku. Většina pacientů (N=45, 86.5%) v souboru však měla pouze málo významnou regurgitaci.

Korelace tepové rezervy a  $VO_2\text{peak}$  byla méně těsná. Naměřené hodnoty 90.0 [76.5, 101.5]  $\text{tepů} \cdot \text{min}^{-1}$  svědčí proti významné chronotropní inkompetenci v naší kohortě. Studie Claessena et al. reportovala u 10 TCPC pacientů ve věku  $20 \pm 4$  let tepovou rezervu  $71 \pm 21$

tepů\*min<sup>-1</sup> oproti 92 ±15 tepů\*min<sup>-1</sup> u zdravých (ale signifikantně starších; věk 35 ±11let) kontrol (Claessen et al., 2019).

Změny v dodávce kyslíku byly u TCPC pacientů zkoumány pouze v souvislosti s akutními změnami hemodynamiky po uzavření fenestrace (Hijazi et al., 1992, Meadows et al., 2008). Možnosti přesného výpočtu dodávky kyslíku do tkání z hodnot měřených při MR angiografii nebyly doposud v literatuře diskutovány. Kombinace údajů o transportní kapacitě krve pro kyslík (která bývá u pacientů s TCPC často alterována) a srdečním výdeji očištěným o podíl výdeje, který se z principu nemůže účastnit tkáňového metabolismu (průtok aortopulmonálními kolaterálami, regurgitovaná frakce na atrioventrikulární chlopni), nám dává ucelený pohled na funkční hemodynamickou rezervu organismu za klidových podmínek. Koncept vychýlení rovnováhy DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> lze uplatnit jak pro kritické stavy (kardiogenní šok), tak v patofyziologii zátěže (Obr. 27), (Convertino et al., 2019).



**Obr. 27:** Koncept vychýlení poměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku. V levé části schématu šokový stav, v pravé části schématu metabolismus při zátěži. Převzato z Convertino et al, 2019. OER, oxygen extraction ratio; poměr extrakce kyslíku; Lactate, laktát; VO<sub>2</sub>, spotřeba kyslíku; SvO<sub>2</sub>, saturace kyslíku ve venosní krvi; StO<sub>2</sub>, saturace tkáň kyslíkem; PCr, phosphocreatine, fosfokreatin; DO<sub>2crit</sub>, critical oxygen delivery, kritická dodávka kyslíku.

Středně silná pozitivní korelace s vrcholovou spotřebou kyslíku měřenou při ergometrii může implikovat pozdější vyčerpávání metabolických rezerv při zátěži u jedinců s nízkým klidovým poměrem kyslíkové extrakce. Pacienti, kteří měli DO<sub>2</sub> v klidu >15ml/min/kg dosáhli

vrcholové spotřeby kyslíku  $>21\text{ml/min/kg}$  (skupina s nižším mortalitním rizikem dle Ohuchiho et al, 2015) s negativní prediktivní hodnotou 97.7 [CI 84.5; 99.7] %.

Limitací této studie je absence měření echokardiografických parametrů pro myokardiální práci a vyhodnocení jejich vztahu  $\text{DO}_2$  a  $\text{VO}_2\text{peak}$ .

## 6. ZÁVĚR

Zvýšení prevalence pacientů s excelentním funkčním výsledkem je svatým grálem současné péče o pacienty s univentrikulární cirkulací po celém světě. Opakovaně reportovanými atributy SF pacientů je vyšší habituální pohybová aktivita a nižší body mass index. Vzhledem malému počtu SF pacientů jsou ostatní data z jednotlivě publikovaných kohort často konfliktní, nebo na hraně signifikance. V naší studii prokazujeme vyšší podíl žen a pacientů s TA v SF skupině a neprokazujeme vliv ejekční frakce a morfologie systémové komory. Pátrání po nezávislých prediktorech SF fenotypu je zásadní pro plánování péče o TCPC pacienty. Výsledky této práce mohou ovlivnit indikační kritéria k jednodukomorové paliaci, volbu chirurgického řešení, následný follow-up i strategii pro kardiovaskulární rehabilitaci.

Nízká tolerance zátěže a sarkopenie jsou jedním z hlavních faktorů podílejících se na morbiditě a kvalitě života pacientů s TCPC. Evaluace množství kosterní svaloviny z běžně prováděných kardiovaskulárních zobrazovacích metod v rámci standardního follow-up pacientů s TCPC by umožnila rychlou identifikaci rizikových pacientů. V naší práci byl nízký index kosterní svaloviny na úrovni Th12 u TCPC pacientů spojen s vyšším rizikem úmrtí nebo srdeční transplantace. SMI je vhodným skrínigovým nástrojem pro odhalení sarkopenie. Bylo by vhodné při každém zobrazení u TCPC pacientů vyhodnotit kromě hemodynamických parametrů i množství kosterní svaloviny a u rizikových hodnot případně indikovat další vyšetření.

Ejekční frakce systémové komory je důležitým hemodynamickým parametrem, o její korelaci s tolerancí zátěže však byla publikována konfliktní data. Narozdíl od ostatních autorů jsme nehledali ve vztahu  $VO_2\text{peak}$  a ejekční frakcí linearitu, ale polynomiální závislost. Z naší studie vyplývá, že vyšší ejekční frakce u TCPC pacientů není hemodynamicky výhodná, naopak žádoucí pro nejlepší funkční výsledek je EF v okolí 52%.

Výpočet dodávky kyslíku do tkání je náš nově navržený koncept k evaluaci hemodynamiky a zároveň metabolismu u pacientů s TCPC. Pomocí dat z angiografie při magnetické rezonanci, hodnot  $SpO_2$  a hemoglobinu můžeme vypočítat klidovou dodávku kyslíku, která středně silně koreluje s  $VO_2\text{peak}$ .

## 7. SOUHRN

Zdatnost je u pacientů s komplexními srdečními vadami snížena oproti zdravým vrstevníkům. U pacientů s jednokomorovou cirkulací je v diagnostice a dlouhodobém sledování využíváno zátěžové testování k zjištění tolerance zátěže. Vrcholová utilizace kyslíku je silným prediktorem kardiovaskulární mortality a morbidit u pacientů s totálním kavopulmonálním spojením.

Skupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky se liší od zbytku kohorty nejen v superiorních hodnotách  $VO_2$ peak, ale mají také nižší mortalitu, menší body mass index, větší předoperační rozměry plicnice a nižší regurgitační frakci na atrioventrikulární chlopni. Ve skupině SF je větší podíl žen a pacientů s trikuspidální atrezií. Naopak se SF skupina neliší od zbytku kohorty v zastoupení pacientů s morfologicky pravou systémovou komorou nebo s patentní fenestrací. SF skupina nemá odlišnou ejekční frakci systémové komory ani dlouhodobou mortalitu.

Plocha průřezu kosterní svaloviny derivovaná z CT/MR hrudníku je jednoduše dostupným parametrem pro skrínigovou evaluaci svalové hmoty u TCPC pacientů. Pacienti s nízkým SMI (Th12) mají vyšší morbiditně-mortalitní riziko, než jedinci s přiměřenou svalovou hmotou (HR=5.8). SMI je nezávislý na přítomnosti fenestrace, typu TCPC operace i na počtu absolvovaných sternotomií. V této oblasti je vhodný další výzkum s využitím automatické segmentace tkání a korelace získaných dat s plicními funkcemi. Manuálně segmentovaná plocha erectoris trunci (Th12) z vyšetření MR koreluje s vrcholovou spotřebou kyslíku a s výsledky celotělové bioimpedance.

Vztah  $VO_2$ peak a ejekční frakce komory u TCPC pacientů není lineární. Nejvyšších hodnot  $VO_2$ peak dosahují pacienti s EF 52%. Komora s vyšší ejekční frakcí (při klidovém vyšetření) nejspíše nedisponuje potřebnou kontraktilní rezervou k následné augmentaci srdečního výdeje při zátěži. Dodávka kyslíku je komplexní parametr hemodynamické a metabolické rezervy, který dobře koreluje s  $VO_2$ peak a je možné ho vypočítat z výsledků klidových vyšetření.



## 8. SUMMARY

Exercise capacity in congenital heart disease patients is reduced, as compared to healthy peers. In patients with Fontan circulation, cardiopulmonary exercise testing is used comprehensively in diagnostics and functional outcome follow-up. Peak oxygen utilization is a strong predictor of cardiovascular morbidity and mortality in TCPC patients.

Subgroup of Super-Fontan patients have unique clinical profile, when compared to the rest of the TCPC nationwide cohort. Besides superior  $VO_2$ peak results, patients tend to have lower BMI and regurgitant fraction on atrioventricular valve, greater preoperative pulmonary dimensions, and lower long-term mortality. Also, there is higher prevalence of females and TA patients in SF subgroup. There were no variance in morphology of the systemic ventricle, presence of fenestration, ejection fraction, or long-term mortality.

Thoracic CT or MR scan derived skeletal muscle cross-sectional area is easily available surrogate parameter for screening evaluation of muscle mass in TCPC patients. Subgroup of TCPC patients with lower SMI at Th12 level have significantly higher mortality hazard ratio (HR= 5.8). SMI is nondependent of presence of fenestration, type TCPC surgery and even number of sternotomies. Further research in this topic is warranted, using automatic tissue segmentation and correlation of acquired data with lung function testing. Manually segmented area of spinal erectors at Th12 level during MRI correlates with  $VO_2$ peak and with fat free mass measured by impedance analysis in TCPC patients.

Relationship between  $VO_2$ peak and ejection fraction of the systemic ventricle is non-linear. Patients have a desirability for EF of 52% for best  $VO_2$ peak results. Ventricles with higher ejection fractions may lack contractile reserve to augment cardiac output adequately during exercise. Oxygen delivery is a comprehensive index of haemodynamic and metabolic reserve, which correlates strongly with  $VO_2$ peak. Its computation is feasible from examinations a resting state.

## 9. LITERATURA

1. Albouaini, K., Egred, M., Alahmar, A., & Wright, D. J. (2007). Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate Medical Journal*, 83(985), 675-682.
2. Amedro, P., Gavotto, A., Guillaumont, S., Bertet, H., Vincenti, M., De La Villeon, G., ... & Matecki, S. (2018). Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart*, 104(12), 1026-1036.
3. Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, D'agincourt N, Goldberg DJ, Williams R V., Breitbart RE, Colan SD, Burns KM, Margossian R, Henderson HT, Korsin R, Marino BS, Daniels K, McCrindle BW. Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure. *Journal of American College of Cardiology* 2017; 69:2735–2744.
4. Bassett, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(1), 70-84
5. Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., ... & Zeppenfeld, K. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: the Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *European Heart Journal*, 42(6), 563-645.
6. Bossers SS, Helbing WA, Duppen N, Kuipers IM, Schokking M, Hazekamp MG, Bogers AJ, Ten Harkel AD, Takken T. Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 148(4):1490-7.
7. Callegari, A., Neidenbach, R., Milanese, O., Castaldi, B., Christmann, M., Ono, M., ... & Hager, A. (2019). A restrictive ventilatory pattern is common in patients with univentricular heart after Fontan palliation and associated with a reduced exercise capacity and quality of life. *Congenital Heart Disease*, 14(2), 147-155.
8. Cavalheiro, A. H., Silva Cardoso, J., Rocha, A., Moreira, E., & Azevedo, L. F. (2021). Effectiveness of tele-rehabilitation programs in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Health Services Insights*, 14, 11786329211021668.
9. Claessen, G., La Gerche, A., Van De Bruaene, A., Claeys, M., Willems, R., Dymarkowski, S., ... & Gewillig, M. (2019). Heart rate reserve in Fontan patients: chronotropic incompetence or hemodynamic limitation?. *Journal of the American Heart Association*, 8(9), e012008.
10. Clift, P., Berger, F., Sondergaard, L., Antonova, P., Disney, P., Nicolarsen, J., ... & d'Udekem, Y. (2022). The efficacy and safety of macitentan in Fontan-palliated patients: results of the 52-week randomised, placebo-controlled RUBATO trial. *European Heart Journal*, 43(Supplement\_2), ehac544-1560.
11. Cnota, J. F., Mays, W. A., Knecht, S. K., Kopser, S., Michelfelder, E. C., Knilans, T. K., ... & Kimball, T. R. (2003). Cardiovascular physiology during supine cycle ergometry and dobutamine stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(9), 1503-1510.

12. Constantine, A., Barradas-Pires, A., & Dimopoulos, K. (2022). Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: towards serial testing as part of long-term follow-up. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(3), 510-512
13. Convertino, V. A., Lye, K. R., Koons, N. J., & Joyner, M. J. (2019). Physiological comparison of hemorrhagic shock and V̇O<sub>2</sub>max: A conceptual framework for defining the limitation of oxygen delivery. *Experimental Biology and Medicine*, 244(8), 690-701.
14. Cordina, R., Celermajer, D. S., & d'Udekem, Y. (2018). Lower limb exercise generates pulsatile flow into the pulmonary vascular bed in the setting of the Fontan circulation. *Cardiology in the Young*, 28(5), 732-733.
15. Cordina, R., du Plessis, K., Tran, D., & d'Udekem, Y. (2018). Super-Fontan: is it possible?. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 155(3), 1192-1194
16. de Leval, M. R., Kilner, P., Gewillig, M., Bull, C., & McGoon, D. C. (1988). Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations: experimental studies and early clinical experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 96(5), 682-695.
17. Dhakal, B. P., Malhotra, R., Murphy, R. M., Pappagianopoulos, P. P., Baggish, A. L., Weiner, R. B., ... & Lewis, G. D. (2015). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circulation: Heart Failure*, 8(2), 286-294.
18. Derringer, G., & Suich, R. (1980). Simultaneous optimization of several response variables. *Journal of quality technology*, 12(4), 214-219.
19. Dhauna, J., Aboulhosn, J., & Lluri, G. (2022). Cardiopulmonary Exercise Test Outcomes in Fontan Patients With Right Versus Left Single Ventricle Morphology. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 13(3), 366-370.
20. Diller, G. P., Giardini, A., Dimopoulos, K., Gargiulo, G., Müller, J., Derrick, G., ... & Hager, A. (2010). Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *European Heart Journal*, 31(24), 3073-3083.
21. Duppen, N., Etnel, J. R., Spaans, L., Takken, T., van den Berg-Emons, R. J., Boersma, E., ... & Hopman, M. T. (2015). Does exercise training improve cardiopulmonary fitness and daily physical activity in children and young adults with corrected tetralogy of Fallot or Fontan circulation? A randomized controlled trial. *American Heart Journal*, 170(3), 606-614.
22. Egbe AC, Driscoll DJ, Khan AR, Said SS, Akintoye E, Berganza FM, Connolly HM. Cardiopulmonary exercise test in adults with prior Fontan operation: The prognostic value of serial testing. *International Journal of Cardiology* 2017; 235:6–10.
23. Fernandes SM, McElhinney DB, Khairy P, Graham DA, Landzberg MJ, Rhodes J. Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery. *Pediatric Cardiology* 2010; 31:175-180
24. Fontan, F., & Baudet, E. (1971). Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, 26(3), 240-248.
25. Gewillig, M., & Brown, S. C. (2016). The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*, 102(14), 1081-1086.

26. Giardini A, Hager A, Napoleone CP, Picchio FM. Natural History of Exercise Capacity After the Fontan Operation: A Longitudinal Study. *Annals of Thoracic Surgery* 2008; 85:818–821
27. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, Wernovsky G, Paridon SM, Rychik J. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011; 123(11):1185-1193.
28. Goldberg DJ, Zak V, McCrindle BW, Ni H, Gongwer R, Rhodes J, Garofano RP, Kaltman JR, Lambert LM, Mahony L, Margossian R, Spector ZZ, Williams R V., Atz AM, Paridon SM. Exercise Capacity and Predictors of Performance After Fontan: Results from the Pediatric Heart Network Fontan 3 Study. *Pediatric Cardiology* 2020; 25:1-1.
29. Greutmann, M., Le, T. L., Tobler, D., Biaggi, P., Oechslin, E. N., Silversides, C. K., & Granton, J. T. (2011). Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart*, 97(14), 1164-1168.
30. Guenette, J. A., Ramsook, A. H., Dhillon, S. S., Puyat, J. H., Riahi, M., Opatowsky, A. R., & Grewal, J. (2019). Ventilatory and sensory responses to incremental exercise in adults with a Fontan circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 316(2), H335-H344.
31. Harteveld, L. M., Blom, N. A., de Los Monteros, C. T. E., Van Dijk, J. G., Kuipers, I. M., Rammeloo, L. A., ... & Ten Harkel, A. D. (2021). Determinants of exercise limitation in contemporary paediatric Fontan patients with an extra cardiac conduit. *International Journal of Cardiology*, 341, 31-38.
32. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, Hanseus K, Sørensen KE, Søndergaard L. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (treatment with endothelin receptor antagonist in Fontan patients, a randomized, placebo-controlled, double-blind study measuring peak oxygen consumption) study. *Circulation* 2014;130(23):2021-2030
33. Hiasa, Y., Otake, Y., Takao, M., Ogawa, T., Sugano, N., & Sato, Y. (2019). Automated muscle segmentation from clinical CT using Bayesian U-Net for personalized musculoskeletal modeling. *IEEE transactions on medical imaging*, 39(4), 1030-1040.
34. Hijazi, Z. M., Fahey, J. T., Kleinman, C. S., Kopf, G. S., & Hellenbrand, W. E. (1992). Hemodynamic evaluation before and after closure of fenestrated Fontan. An acute study of changes in oxygen delivery. *Circulation*, 86(1), 196-202.
35. Chaloupecký, V., Jičínská, D., Tomek, V., Materna, O., Gebauer, R., Poruban, R., ... & Janoušek, J. (2022). Impact of liver fibrosis and nodules formation on hemodynamics in young adults after total cavopulmonary connection. A magnetic resonance study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9.
36. Chow, L. S., Gerszten, R. E., Taylor, J. M., Pedersen, B. K., van Praag, H., Trappe, S., ... & Snyder, M. P. (2022). Exerkines in health, resilience and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(5), 273-289.

37. Idorn, L., Hanel, B., Jensen, A. S., Juul, K., Reimers, J. I., Nielsen, K. G., & Søndergaard, L. (2014). New insights into the aspects of pulmonary diffusing capacity in Fontan patients. *Cardiology in the Young*, 24(2), 311-320
38. Kato, A., Riesenkampff, E., Yim, D., Yoo, S. J., Seed, M., & Grosse-Wortmann, L. (2017). Pediatric Fontan patients are at risk for myocardial fibrotic remodeling and dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 240, 172-177.
39. Kawel-Boehm, N., Maceira, A., Valsangiacomo-Buechel, E. R., Vogel-Claussen, J., Turkbey, E. B., Williams, R., ...& Bluemke, D. A. (2015). Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1), 1-33.
40. Kempny, A., Dimopoulos, K., Uebing, A., Mocerri, P., Swan, L., Gatzoulis, M. A., & Diller, G. P. (2012). 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. *European Heart Journal*, 33(11), 1386-1396.
41. Khiabani, R. H., Whitehead, K. K., Han, D., Restrepo, M., Tang, E., Bethel, J., ... & Yoganathan, A. P. (2015). Exercise capacity in single-ventricle patients after Fontan correlates with haemodynamic energy loss in TCPC. *Heart*, 101(2), 139-143
42. Klausen, S. H., Andersen, L. L., Søndergaard, L., Jakobsen, J. C., Zoffmann, V., Dideriksen, K., ... & Wetterslev, J. (2016). Effects of eHealth physical activity encouragement in adolescents with complex congenital heart disease: the PReVaiL randomized clinical trial. *International Journal of Cardiology*, 221, 1100-1106.
43. Klimes, K., Ovroutski, S., Abdul-Khaliq, H., Ewert, P., Alexi-Meskishvili, V., Kuehne, T., ... Berger, F. (2009). Exercise capacity reflects ventricular function in patients having the Fontan circulation. *Cardiology in the Young*, 19(04), 340. doi:10.1017/s1047951109990424
44. La Gerche A, Gewillig M. What Limits Cardiac Performance during Exercise in Normal Subjects and in Healthy Fontan Patients? *International Journal of Pediatrics* 2010; 2010:1–8.
45. Lambert LM, McCrindle BW, Pemberton VL, Hollenbeck-Pringle D, Atz AM, Ravishankar C, Campbell MJ, Dunbar-Masterson C, Uzark K, Rolland M, Trachtenberg FL, Menon SC. Longitudinal study of anthropometry in Fontan survivors: Pediatric Heart Network Fontan study. *American Heart Journal* 2020; 224:192–200.
46. Lin, P. J., Fanjiang, Y. Y., Wang, J. K., Lu, C. W., Lin, K. C., Cheong, I. M., ... & Chen, C. W. (2021). Long-term effectiveness of an mHealth-tailored physical activity intervention in youth with congenital heart disease: A randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing*, 77(8), 3494-3506.
47. Macek, M., Seliger, V., Vavra, J., Skranc, O., Horak, J., Piric, M., ... & Jirka, Z. (1979). Physical fitness of the Czechoslovak population between the ages of 12 and 55 years. Oxygen consumption and pulse oxygen. *Physiologia Bohemoslovaca*, 28(1), 75-82
48. Máček M, Vávra J, Radvanský J. Spotřeba kyslíku při zátěži na bicyklovém ergometru. In: Fyziologie a patofyziologie tělesné zátěže. Avicenum Prague; 1988. p. 230.

49. Mantegazza, V., Apostolo, A., & Hager, A. (2017). Cardiopulmonary exercise testing in adult congenital heart disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement 1), S93-S101.
50. Materna, O., Illinger, V., Jičínská, D., Koubský, K., Kovanda, J., Ložek, M., ... & Janoušek, J. (2022). Influence of fenestration on long-term Fontan survival. *Cardiology in the Young*, 32(7), 1021-1026.
51. Mays, W. A., Border, W. L., Knecht, S. K., Gerdes, Y. M., Pfriem, H., Claytor, R. P., ... & Beekman, III, R. H. (2008). Exercise capacity improves after transcatheter closure of the Fontan fenestration in children. *Congenital Heart Disease*, 3(4), 254-261.
52. Meadows, J., Lang, P., Marx, G., & Rhodes, J. (2008). Fontan fenestration closure has no acute effect on exercise capacity but improves ventilatory response to exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(2), 108-113.
53. Meyer, M., Brudy, L., Fuertes-Moure, A., Hager, A., Oberhoffer-Fritz, R., Ewert, P., & Müller, J. (2021). E-health exercise intervention for pediatric patients with congenital heart disease: a randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 233, 163-168
54. Mezzani, A. (2017). Cardiopulmonary exercise testing: basics of methodology and measurements. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement 1), S3-S11.
55. Middlekauff, H. R. (2010). Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 3(4), 537-546.
56. Minter MM, Deshpande S, Ayers R, Stark M. Cardiopulmonary Exercise Performance In Children After Fontan. *American Academy of Pediatrics* 2019; 144:308–308.
57. Moon J, Shen L, Likosky DS, Sood V, Hobbs RD, Sassalos P, Romano JC, Ohye RG, Bove EL, Si MS. Relationship of Ventricular Morphology and Atrioventricular Valve Function to Long-Term Outcomes Following Fontan Procedures. *Journal of American College of Cardiology* 2020; 76:419–431.
58. Müller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *European Heart Journal* 2009; 30:2915–2920.
59. Myers, J., Do, D., Herbert, W., Ribisl, P., & Froelicher, V. F. (1994). A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *The American Journal of Cardiology*, 73(8), 591-596.
60. Nir A, Driscoll DJ, Mottram CD, Offord KP, Puga FJ, Schaff H V., Danielson GK. Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation: A serial study. *Journal of American College of Cardiology* 1993; 22:216–220.
61. Oh, J., Shin, W. J., Jeong, D., Yun, T. J., Park, C. S., Choi, E. S., ... & Song, I. K. (2019). Low muscle mass as a prognostic factor for early postoperative outcomes in pediatric patients undergoing the Fontan operation: a retrospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1257
62. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, Sakaguchi H, Miyazaki A, Kagisaki K, Yamada O. Prognostic Value of Exercise Variables in 335 Patients after the Fontan

- Operation: A 23-year Single-center Experience of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Congenital Heart Disease* 2015; 10:105–116.
63. Ohuchi, H., Mori, A., Kurosaki, K., Shiraishi, I., & Nakai, M. (2023). Prevalence and clinical correlates and characteristics of “Super Fontan”. *American Heart Journal*, 263, 93-103
  64. Ohuchi, H., Negishi, J., Miike, H., Toyoshima, Y., Morimoto, H., Fukuyama, M., ... & Nakai, M. (2019). Positive pediatric exercise capacity trajectory predicts better adult Fontan physiology rationale for early establishment of exercise habits. *International Journal of Cardiology*, 274, 80-87.
  65. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams R V., Blaufox A, Li JS, Margossian R, Mital S, Russell J, Rhodes J. A Cross-Sectional Study of Exercise Performance During the First 2 Decades of Life After the Fontan Operation. *Journal of American College of Cardiology* 2008; 52:99–107.
  66. Picano, E., & Pellikka, P. A. (2014). Stress echo applications beyond coronary artery disease. *European Heart Journal*, 35(16), 1033-1040.
  67. Ponder, R., Chez, L., Rosenthal, C. J., Bravo, K., Lluri, G., Reardon, L., ... & Aboulhosn, J. A. (2023). Clinical and invasively-measured predictors of high exercise capacity in Fontan patients. *International Journal of Cardiology*, 388, 131166.
  68. Possner, M., Alsaied, T., Siddiqui, S., Morales, D., Trout, A. T., & Veldtman, G. (2020). Abdominal skeletal muscle index as a potential novel biomarker in adult Fontan patients. *Canadian Journal of Cardiology Open*, 2(2), 55-61.
  69. Powell, A. W., Chin, C., Alsaied, T., Rossiter, H. B., Wittekind, S., Mays, W. A., ... & Veldtman, G. (2020). The unique clinical phenotype and exercise adaptation of Fontan patients with normal exercise capacity. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(9), 1499-1507
  70. Pozza, A., Sabatino, J., Cuppini, E., Biffanti, R., Cerutti, A., Reffo, E., ... & Di Salvo, G. (2023). Diagnostic performance of the non-invasive myocardial work indices in predicting subclinical myocardial work impairment in Fontan patients. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 24(Supplement\_1), jead119-355.
  71. Qu J, Shi H, Chen X, Li K, Liang H, Cui Y. Evaluation of physical fitness in children with congenital heart diseases versus healthy population. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020; 32: 906-915.
  72. Ravndal, M., Idorn, L., Nielsen, A. K. M., Kelly, B., Nielsen, K. G., Nielsen, D. G., & Hjortdal, V. (2023). Exercise capacity in the Danish Fontan population remains stable after ten years of follow-up-is physical activity the key to success?. *International Journal of Cardiology*, 131137.
  73. Reant, P., Dufour, M., Peyrou, J., Reynaud, A., Rooryck, C., Dijos, M., ... & Lafitte, S. (2018). Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 19(1), 31-38
  74. Rijnberg, F. M., Westenberg, J. J., van Assen, H. C., Juffermans, J. F., Kroft, L. J., van den Boogaard, P. J., ... & Lamb, H. J. (2022). 4D flow cardiovascular magnetic resonance derived energetics in the Fontan circulation correlate with exercise capacity

- and CMR-derived liver fibrosis/congestion. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 24(1), 1-10.
75. Robbers-Visser, D., Ten Harkel, D. J., Kapusta, L., Strengers, J. L., Dalinghaus, M., Meijboom, F. J., ... & Helbing, W. A. (2008). Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging combined with low-dose dobutamine stress to detect an abnormal ventricular stress response in children and young adults after Fontan operation at young age. *The American Journal of Cardiology*, 101(11), 1657-1662
  76. Garcia Ropero, A., Baskar, S., Roos Hesselink, J. W., Girnius, A., Zentner, D., Swan, L., ... & Veldtman, G. R. (2018). Pregnancy in women with a Fontan circulation: a systematic review of the literature. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 11(5), e004575
  77. Sandberg, C., Crenshaw, A. G., Elçadi, G. H., Christersson, C., Hlebowicz, J., Thilén, U., & Johansson, B. (2019). Slower skeletal muscle oxygenation kinetics in adults with complex congenital heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 35(12), 1815-1823.
  78. Shafer, K. M., Garcia, J. A., Babb, T. G., Fixler, D. E., Ayers, C. R., & Levine, B. D. (2012). The importance of the muscle and ventilatory blood pumps during exercise in patients without a subpulmonary ventricle (Fontan operation). *Journal of the American College of Cardiology*, 60(20), 2115-2121
  79. Shiina, Y., Nagao, M., Shimomiya, Y., & Inai, K. (2021). Secondary sarcopenia assessed by computed tomography can predict hospitalization for heart failure in adults with Fontan circulation. *Journal of Cardiology*, 77(1), 10-16
  80. Scheffers, L. E., Berg, L. E. V., Ismailova, G., Dulfer, K., Takkenberg, J. J., & Helbing, W. A. (2021). Physical exercise training in patients with a Fontan circulation: a systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(11), 1269-1278.
  81. Smith, K. L., Gordon, E. B., Gunsaulus, M. E., Christopher, A., Olivieri, L. J., Tadros, S. S., ... & Alsaied, T. (2023). Surrogates of Muscle Mass on Cardiac MRI Correlate with Exercise Capacity in Patients with Fontan Circulation. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2689.
  82. Stöcker, F., Neidenbach, R., Fritz, C., Oberhoffer, R. M., Ewert, P., Hager, A., & Nagdyman, N. (2019). Oxygen availability in respiratory muscles during exercise in children following Fontan operation. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 96
  83. Taylor, A., & Yang, E. (2020). Comparing American and European Guidelines for the initial diagnosis of stable ischaemic heart disease: A paradigm shift from exercise ECG testing to imaging-based modalities. *European Heart Journal*, 41(7), 811-815
  84. Tomkiewicz-Pajak, L., Podolec, P., Drabik, L., Pajak, J., Kolcz, J., & Plazak, W. (2014). Single ventricle function and exercise tolerance in adult patients after Fontan operation. *Acta Cardiologica*, 69(2), 155-160.
  85. Tran, D. L., Celermajer, D. S., Ayer, J., Grigg, L., Clendenning, C., Hornung, T., ... & Cordina, R. (2021). The “Super-Fontan” phenotype: characterizing factors associated with high physical performance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8
  86. Tran, D. L., Celermajer, D. S., Ayer, J., Grigg, L., Clendenning, C., Hornung, T., & Cordina, R. (2021). The “Super-Fontan” phenotype: characterizing factors associated with high physical performance. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 764273.



87. Turquetto AL, Dos Santos MR, Agostinho DR, Sayegh AL, de Souza FR, Amato LP, Barnabe MS, de Oliveira PA, Liberato G, Binotto MA, Negrão CE. Aerobic exercise and inspiratory muscle training increase functional capacity in patients with univentricular physiology after Fontan operation: A randomized controlled trial. *International Journal of Cardiology* 2021; 330:50-58
88. Turquetto, A. L. R., Dos Santos, M. R., Sayegh, A. L. C., de Souza, F. R., Agostinho, D. R., de Oliveira, P. A., ... & Jatene, M. B. (2018). Blunted peripheral blood supply and underdeveloped skeletal muscle in Fontan patients: The impact on functional capacity. *International Journal of Cardiology*, 271, 54-59.
89. Turquetto, A. L., Canêo, L. F., Agostinho, D. R., Oliveira, P. A., Lopes, M. I., Trevizan, P. F., ... & Jatene, M. B. (2017). Impaired pulmonary function is an additional potential mechanism for the reduction of functional capacity in clinically stable Fontan patients. *Pediatric Cardiology*, 38(5), 981-990.
90. Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, De Meester P, Devroe S, Gillijns H, Bogaert J, Claus P, Heidbuchel H, Gewillig M, Budts W. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2014; 7:265–273.
91. van Genuchten, W. J., Helbing, W. A., Ten Harkel, A. D., Fejzic, Z., Slieker, M. G., van der Ven, J. P., ... & Bartelds, B. (2022). Exercise capacity in a cohort of children with congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics*, 1-12.
92. van Heusden, H. C., Swartz, J. E., Chargi, N., de Jong, P. A., van Baal, M. C., Wegner, I., & de Bree, R. (2021). Feasibility of assessment of skeletal muscle mass on a single cross-sectional image at the level of the fourth thoracic vertebra. *European Journal of Radiology*, 142, 109879.
93. Vincent, J. L. (1996). Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. *Critical care clinics*, 12(4), 995-1006.
94. Wadey, C. A., Weston, M. E., Dorobantu, D. M., Pieleas, G. E., Stuart, G., Barker, A. R., ... & Williams, C. A. (2022). The role of cardiopulmonary exercise testing in predicting mortality and morbidity in people with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(3), 513-533.
95. Wang, F. Z., Sun, H., Zhou, J., Sun, L. L., & Pan, S. N. (2021). Reliability and validity of abdominal skeletal muscle area measurement using magnetic resonance imaging. *Academic Radiology*, 28(12), 1692-1698.
96. Weinreb, S. J., Dodds, K. M., Burstein, D. S., Huang, J., Rand, E. B., Mancilla, E., ... & Rychik, J. (2020). End-Organ Function and Exercise Performance in Patients With Fontan Circulation: What Characterizes the High Performers?. *Journal of the American Heart Association*, 9(24), e016850.
97. Wittekind S, Mays W, Gerdes Y, Knecht S, Hambrook J, Border W, Jefferies JL. A Novel Mechanism for Improved Exercise Performance in Pediatric Fontan Patients After Cardiac Rehabilitation. *Pediatric Cardiology*, 2018; 39:1023–1030.
98. Woile, J. M., Dirks, S., Danne, F., Berger, F., & Ovroutski, S. (2021). Mismatch between self-estimated and objectively assessed exercise capacity in patients with

congenital heart disease varies in regard to complexity of cardiac defects. *Cardiology in the Young*, 31(1), 77-83.

## 10. SEZNAM PUBLIKACÍ

### Odborné publikace v časopisech s impact faktorem souvisejících s tématem disertace:

- **Illinger, V.**, Materna, O., Slabý, K., Jičínská, D., Kovanda, J., Koubský, K., ... & Janoušek, J. (2022). Exercise capacity after total cavopulmonary anastomosis: a longitudinal paediatric and adult study. *ESC Heart Failure*, 9(1), 337-344 **IF<sub>2022</sub> 4.4411**
- Materna, O., **Illinger, V.**, Jičínská, D., Koubský, K., Kovanda, J., Ložek, M., ... & Janoušek, J. (2022). Influence of fenestration on long-term Fontan survival. *Cardiology in the Young*, 32(7), 1021-1026. **IF<sub>2022</sub> 1.093**
- Chaloupecký, V., Jičínská, D., Tomek, V., Materna, O., Gebauer, R., Poruban, R., Antonová, P., Adla, T., Štefánek, M., **Illinger, V.**, ... & Janoušek, J. (2022). Impact of liver fibrosis and nodules formation on hemodynamics in young adults after total cavopulmonary connection. A magnetic resonance study. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9. **IF<sub>2022</sub> 5.846**

### Odborné publikace v recenzovaných časopisech souvisejících s tématem disertace:

- Procházka, M., Illinger, V., Pokorný, J., Simonianová, L., Slabý, K., & Radvanský, J. (2018). Srovnání „tradičních“ maximálních zátěžových protokolů při bicyklové ergometrii-pilotní studie. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 27(4).
- Illinger, V., Slabý, K., Koubek, F., & Radvanský, J. (2017). Od modrých dětí k železným mužům-kasuistika. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 26(1).

## 11. PŘÍLOHY