

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**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**

Vojtěch Illinger

Praha, 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Školitel: Doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Fyziologie patofyziologie člověka dne v
odhod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:
prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

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. Teoretická část je zaměřena na zátěžové testování u pacientů s komplexní vrozenou srdeční vadou a souhrn hlavních patofyziologických mechanismů ovlivňujících toleranci zátěže u pacientů s totálním kavopulmonálním spojením (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

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. 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 total cavopulmonary connection (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

OBSAH

1. ÚVOD.....	7
1.1. Zátěžové testování pacientů s vrozenou srdeční vadou.....	7
1.2. Patofyziologie zátěže u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	8
2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY.....	9
2.1. Hypotéza 1: Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty.....	9
2.2. Hypotéza 2: Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	9
2.3. Hypotéza 3: Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	9
3. MATERIÁL A METODIKA.....	12
3.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty.....	12
3.2. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	14
3.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	16
4. VÝSLEDKY.....	17
4.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty.....	17
4.2. Hrudní kosterní svalová hmota jako prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	21
4.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	24
5. DISKUZE.....	28
5.1. Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišnou klinickou charakteristiku proti zbytku TCPC kohorty.....	28
5.2. Hrudní kosterní svalová hmota je prediktorem tolerance zátěže a kompozitního endpointu u pacientů s Fontanovskou cirkulací.....	30
5.3. Klidové hemodynamické parametry měřené pomocí magnetické rezonance predikují zátěžovou kapacitu u pacientů s TCPC.....	31
6. ZÁVĚR.....	33
7. SOUHRN.....	34
8. SUMMARY.....	35
9. LITERATURA.....	36
10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA.....	43

1. ÚVOD

1.1. Zátěžové testování pacientů s vrozenou srdeční vadou

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).

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. Spiroergometrie je diagnostická metoda hodnotící reakci kardiopulmonálního 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).

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 chlopenního 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).

1.2. Fyziologie a patofyziologie zátěže u pacientů s Fontanovskou cirkulací

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. 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.

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 dekonkci, 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. U pacientů s jednokomorovou cirkulací pozorujeme mnoho makroskopických i metabolických změn v kosterní svalovině. Svalová hmota je u pacientů snižena; 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}P spektroskopii proti zdravým kontrolám (Cordina et al., 2013).

Pacienti s TCPC mají oproti zdravým vrstevníkům odlišnou trajektorii VO_2peak 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_2peak (% 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). 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 ± 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 ± 0.9 let (Ravndal et al., 2023). 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).

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 jednodukorovou 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). 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 (Meadows et al. 2008). 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).

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

2.1. Hypotéza 1: Podskupina TCPC pacientů s excelentními funkčními výsledky má odlišný klinický profil 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 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 sledování 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

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 funkcí 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. 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.

3. MATERIÁL A METODIKA

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

V institucionální databázi bylo identifikováno 354 konsekutivních pacientů po III. chirurgickém stupni jednodukomorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení (operační výkon mezi lety 1992 až 2016). Z nich 288 (73.9%) v průběhu sledování absolvovalo spiroergometrické vyšetření. Perioperační data, klinická data z dispenzárních kontrol a výsledky spiroergometrického vyšetření byly retrospektivně analyzovány v této studii. Doba sledování pacientů od dokončení TCPC do ukončení studie dne 1.5.2021 byla 18.8 [13.2; 23.9] let. Subkohorta 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 atrézie	28	31.8
Dvojitková levá komora	14	15.9
Dvojitková pravá komora	11	12.5
Dvojitková pravá komora	7	8.0
Transpozice velkých arterií	6	6.8
Vrozeně korigovaná transpozice velkých arterií	5	5.7
Pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem	4	4.5
Syndrom hypoplastického levého srdce	4	4.5
Mitrální atrézie	3	3.4
Hypoplastická pravá komora	2	2.3
Ostatní	3	3.4
Celkem	35	100.0

Zátěžový test na elektromechanicky brzděném bicyklovém ergometru (Ergoline Ergoselect 150 nebo 200, Bitz, Spolková republika Německo) s analýzou ventilace a koncentrace vydechaného O₂ a CO₂ 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 VO₂peak. Pro výpočet procenta predikovaných hodnot VO₂peak byla použita referenční data pro českou populaci (Máček et al., 1988).

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

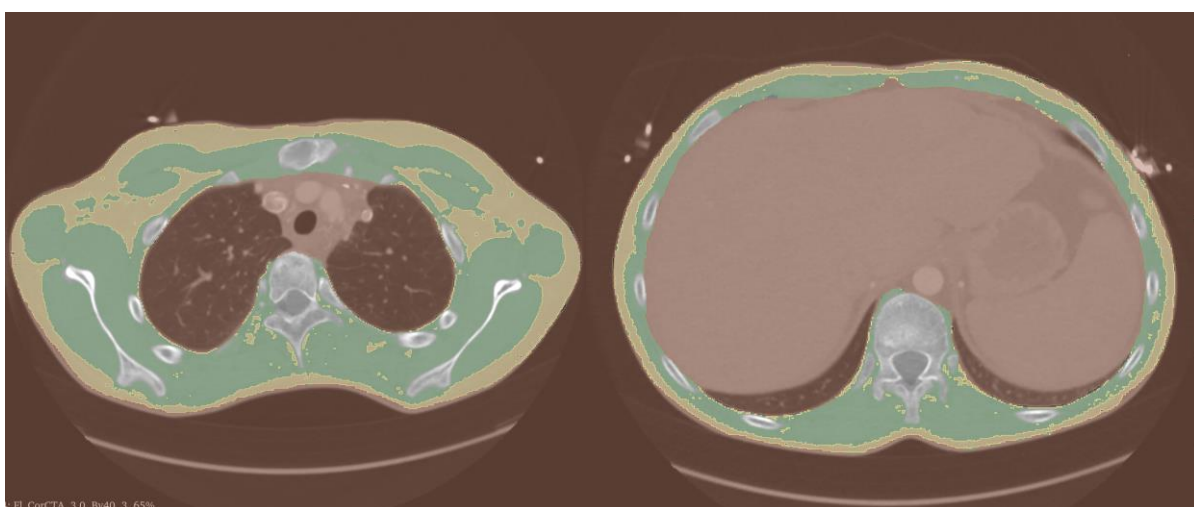
V institucionální databázi pacientů bylo identifikováno 41 pacientů (15 žen; 37%) po III. chirurgickém stupni jednodukorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení, kteří absolvovali v průběhu sledování spiroergometrické vyšetření a vyšetření hrudníku pomocí počítačové tomografie (Kohorta A) nebo magnetické rezonance (Kohorta B). V kohortě A byl medián věku pacientů při CT vyšetření byl 19.7 [17.4; 23.3] let. U 20 (48.8%) pacientů byl III. stupeň jednodukorové 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]. Nejčastější vstupní diagnózou byla dvojjýtková pravá komora u 9 (22.0%) pacientů, trikuspidální atrézie u 9 (22.0%) pacientů, dvojjýtková levá komora u 8 (19.5%) pacientů a syndrom hypoplastického levého srdce u 5 (12.2%) pacientů.

Kohorta B čítající 50 pacientů (22 žen; 44%) po III. chirurgickém stupni jednodukorové paliace metodou totálního kavopulmonálního spojení, operovaných v Dětském kardiocentru Fakultní nemocnice v Motole mezi lety 1993 až 2003, podstoupila spiroergometrické vyšetření, bioimpedanční měření složení těla a vyšetření srdce pomocí magnetické rezonance. Průměrný věk pacientů při vyšetření byl 26.3 ± 4.4 let. Body mass index při vyšetření byl $23.4 \pm 4.2 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. 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].

Metodika zátěžového testování byla shodná s metodikou popsanou v Hypotéze č. 1. Všechna MRI 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.

Všechna CT 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 obratel 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. 1).



Obr. 1: 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

Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica (Statistica for Windows v12.0, StatSoft Inc., Spojené státy americké). 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

Kohorta čítající 52 pacientů (24 žen; 46.1%) 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 včetně angiografie.

Věk pacientů při vyšetření byl 25.4 [23.1; 28.1], body mass index 22.0 [20.1; 26.1] kg*m⁻². 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 jednokomorové 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 ±17.4 g*L⁻¹. Metodika zátěžového testování byla shodná s metodikou popsanou v Hypotéze č. 1 a 2.

Všechna MRI 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 třídímenzionální (3D) SSFP snímky, kontrastní 3D angiografie, nativní a postkontrastní T1 vážené VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination, objemové interpolované vyšetření se zádrží dechu) Dixon sekvence. Mapování toku pomocí fázového kontrastu bylo provedeno nad aortální nebo neoaortální 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).

Rovnice 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/neoaortální chlopni a/nebo atrioventrikulární chlopni. Vliv nevázaného kyslíku v krevní plasmě byl zanedbán (*Rovnice 1*).

Rovnice 1:

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

DO₂, dodávka kyslíku; Hb, hemoglobin; SpO₂, saturace hemoglobinu; Q_{Ao} průtok ascendentní aortou

Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica (Statistica for Windows v12.0, StatSoft Inc., Spojené státy americké). Vztah VO₂peak 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 VO₂peak 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] $kg \cdot m^{-2}$ a z-skóre BMI -0.55 [-1.04; 0.35] vs 21.1 [18.3; 24.1] $kg \cdot m^{-2}$ 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). 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 1*.

Tabulka 1: 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 ($kg \cdot m^{-2}$)	17.8 [15.4; 20.1]	21.1 [18.3; 24.1]	0.00001

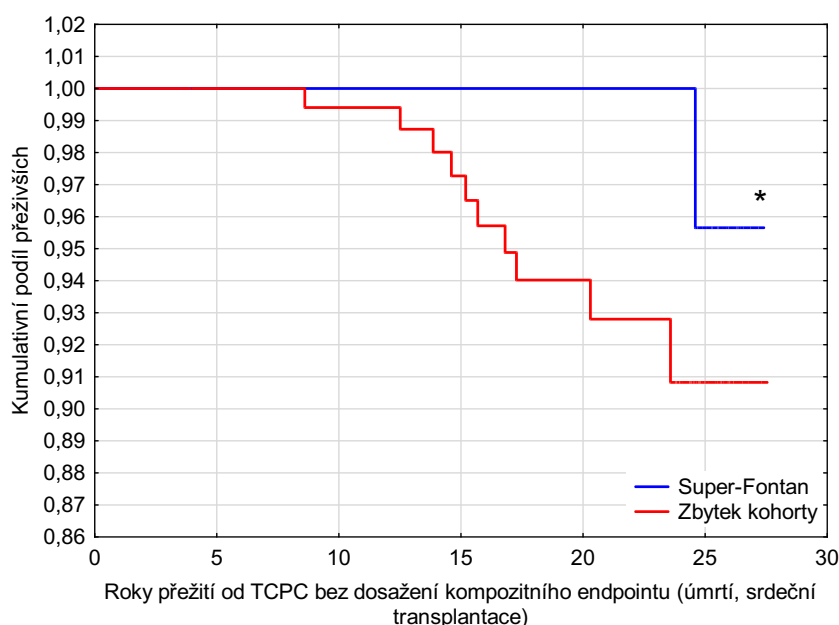
Z-skore body mass indexu	-0.55 [-1.05; 0.35]	0.26 [-0.63; 1.48]	0.00001
Systolický TK v maximu (mmHg)	170.0 [150.0; 180.0]	160.0 [145.0; 180.0]	0.10
Z-skore systolického TK v maximu	0.72 ±1.14	0.57 ±1.30	0.48
Maximální tepová frekvence (1*min ⁻¹)	176.0 [163.0; 190.0]	170.0 [152.0; 180.0]	0.007
Z-skore 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 ⁻¹)	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 ₂ peak (ml*min ⁻¹ *kg ⁻¹)	37.9 ±4.8	27.3 ±5.9	0.00001
Z-skore VO ₂ peak	-1.05±0.66	-3.3 [-4.17; -2.64]	0.00001

TK, krevní tlak; TCPC, totální kavopulmonální spojení; VO₂peak, vrcholová spotřeba kyslíku; data prezentována dle distribuce jako průměr ±směrodatná odchylka nebo medián [mezikvartilové rozpětí]

Dosažená VO₂peak 37.9 ±4.8 ml*min⁻¹*kg⁻¹ odpovídala z-skóre -1.05 ±0.66. V subkohortě SF byly zastoupeny ženy signifikantně více, než ve zbytku kohorty ($\chi=6.6$, $p=0.010$). 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] mm²*m⁻² vs 262.0 [212.0; 347.0] mm²*m⁻² (U=5466.5, $p=0.03$), než zbytek kohorty.

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

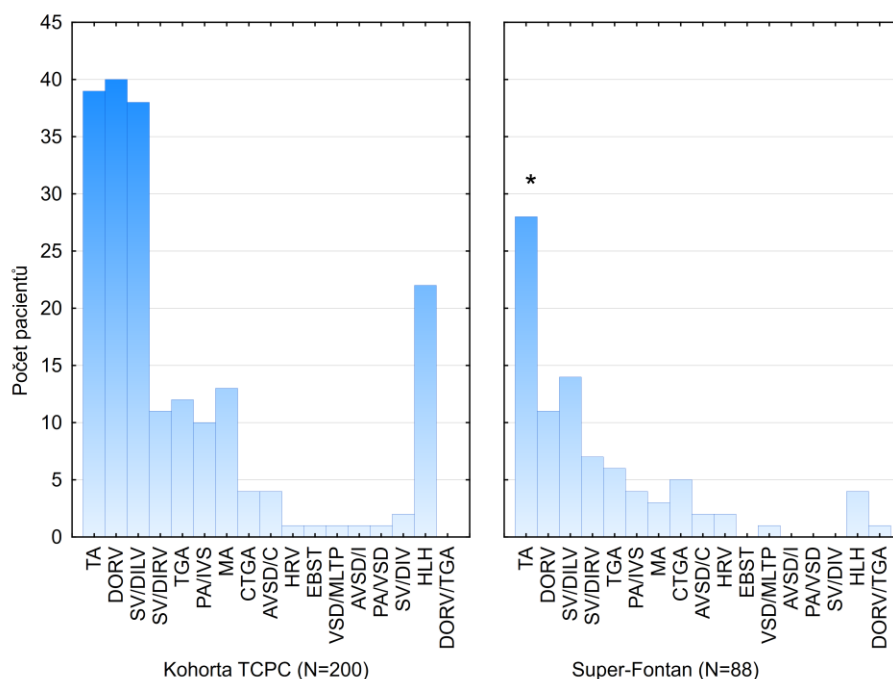
dostupným výsledkem magnetické rezonance srdce (N=84; 29.2%) měla SF kohorta nižší regurgitační frakci na atrioventrikulární chlopni, než zbytek pacientů, 9.0 [5.0; 14.5]% vs 17 [9.0; 21.0]% (U=422.0, p=0.004). Při kvantifikaci ejekční frakce systémové komory pomocí MRI však nebyl patrný signifikantní rozdíl mezi SF pacienty s EF 53.3 ±6.4% a zbytkem kohorty s EF 49.7 ±10.2% (t=1.88, p=0.64). 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 (úmrtí 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. 2).



Obr. 2: 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 exkludovány klinické jednotky s incidencí v souboru N<5, celkem bylo exkludováno 81 (28.1%) pacientů. Pacienti s dvojvtokovou pravou komorou dosáhli signifikantně lepších výsledků (z-skóre VO₂peak -2.21 ±1.89), než zbytek kohorty (z-skóre -3.02 ±1.33), (t=2.27, p=0.02). Pacienti s hypoplastickým levým srdcem neměli signifikantně horší funkční výsledky, než zbytek kohorty. Observované zastoupení pacientů s trikuspidální

atrézií v subkohortě SF je výrazně nad očekávanou frekvencí ve výběru ($p=0.018$) (Obr. 3).



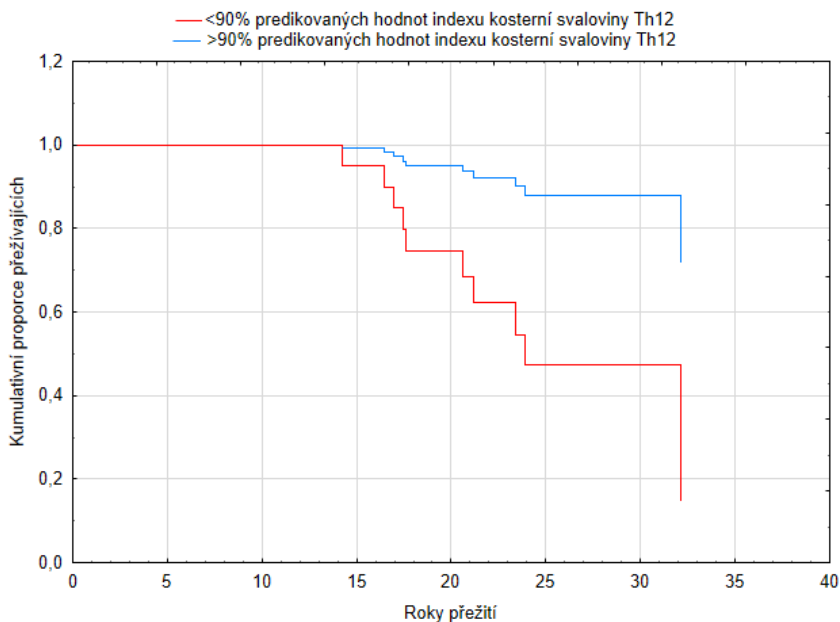
Obr. 3: Četnost jednotlivých diagnóz kohortě TCPC a v subkohortě Super-Fontan. TA, trikuspidální atrézie; DORV, dvojtýtoková pravá komora; SV/DILV, dvojtýtoková levá komora; SV/DIRV, dvojtýtoková pravá komora; TGA, transpozice velkých arterií; PA/IVS, pulmonální atrézie s intaktním komorovým septem; 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 dvojtýtoková komora; HLH, syndrom hypoplastického levého srdce; DORV/TGA, dvojtýtoková 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 ($\chi=2.1$, $p=0.15$).

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] cm² a vypočtený index kosterní svaloviny (skeletal muscle index, SMI) 64.6 [58.5; 70.6] cm²*m⁻². Na úrovni Th12 byl SMA 105.4 [86.7; 121.9] cm² a SMI 38.0 [34.5; 42.0] cm²*m⁻², 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. 4).



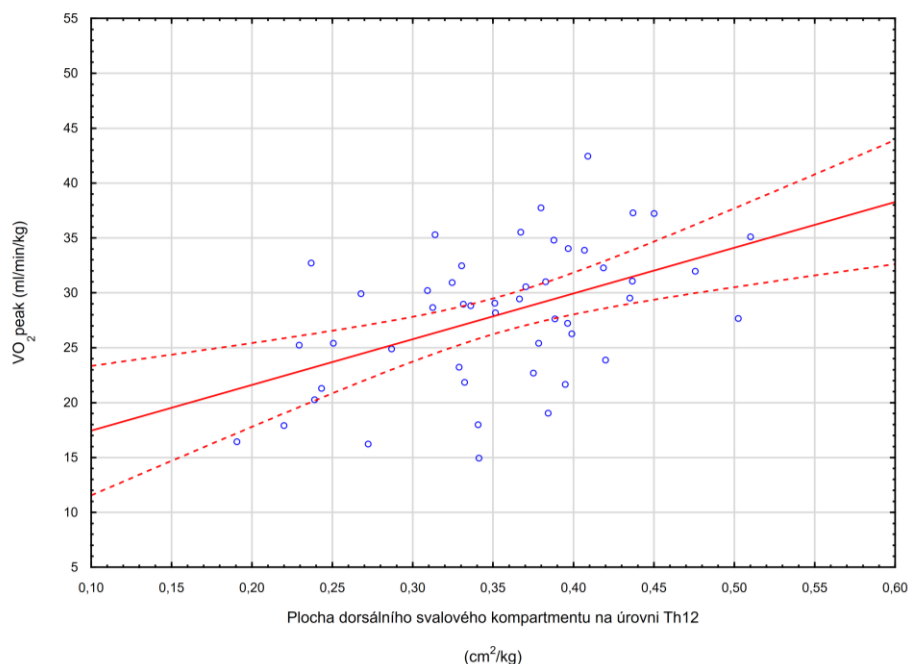
Obr. 4: Přežití do kompozitního endpointu u pacientů s >90% predikce SMI Th12 (modře) <90% predikce SMI Th12 (červeně), Coxův model proporcionálních rizik. SMI, skeletal muscle index, index kosterní svaloviny.

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 chlopni (AVVR) ($F=4.8$, $p=0.01$). 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 VO_2peak 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 VO_2peak u TCPC pacientů.

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

Absolutní a relativní množství tukuprosté hmoty zjištěné pomocí bioimpedance bylo $61.0 \pm 7.9 \text{ kg}$, respektive $84.0 \pm 5.7\%$ u mužů a $44.2 \pm 7.3 \text{ kg}$, respektive $71.9 \pm 6.4\%$ u žen. Vrcholová spotřeba kyslíku při zátěžovém testu byla $30.7 \pm 5.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ u mužů a $24.6 \pm 6.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ u žen, což odpovídá dosažení $69.2 \pm 14.4\%$ predikovaných hodnot VO_2peak . Plocha dorsálního segmentu kosterní svaloviny na úrovni Th12 při vyšetření magnetickou rezonancí byla $27.6 \pm 5.1 \text{ cm}^2$ u mužů a $20.0 \pm 5.8 \text{ cm}^2$ u žen. Byla nalezena signifikantní inverzní korelace plochy kosterní svaloviny na věku pacienta ($R=-0.33$, $p=0.019$). Byla nalezena pozitivní korelace mezi plochou kosterní svaloviny v dorsálním kompartmentu na úrovni Th12 (indexovanou na kg hmotnosti pacienta) a VO_2peak ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) ($R=0.48$, $p=0.0005$) (*Obr. 5*). Přijímáme hypotézu pozitivní korelace CSA erectores trunci na úrovni Th12 s vrcholovou spotřebou kyslíku při spiroergometrii. Dále byla přítomna signifikantní korelace mezi procentem tukuprosté hmoty a plochou

dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 ($\text{cm}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$) ($R=0.63$, $p<0.0001$).



Obr. 5: Korelace plochy dorsálního svalového kompartmentu ($\text{cm}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$) a dosažené vrcholové spotřeby kyslíku ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), $R=0.48$, $p=0.0005$

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 2*. 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 2: Parametry měřené pomocí magnetické rezonance
Magnetická rezonance

	<i>Hodnoty</i>
Enddiastolický objem systémové komory $\cdot \text{BSA}^{-1}$ ($\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}$)	93.0 [78.0, 112.0]
Endsystolický objem systémové komory $\cdot \text{BSA}^{-1}$ ($\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}$)	43.5 [35.5, 59.5]
Ejekční frakce systémové komory	52.4 ± 9.0
Srdeční index ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	3.6 ± 0.8

Tepový objem*BSA ⁻¹ (ml*m ⁻²)	50.5 ±10.7
Tepový dopředný průtok ascendentní aortou (ml)	76.1 ±17.6
Regurgitační frakce na atrioventrikulární chlopi	13.0 [3.0, 27.5]
Průtok aorto-pulmonálními kolaterálami (% Qsys)	21.7 ±8.1

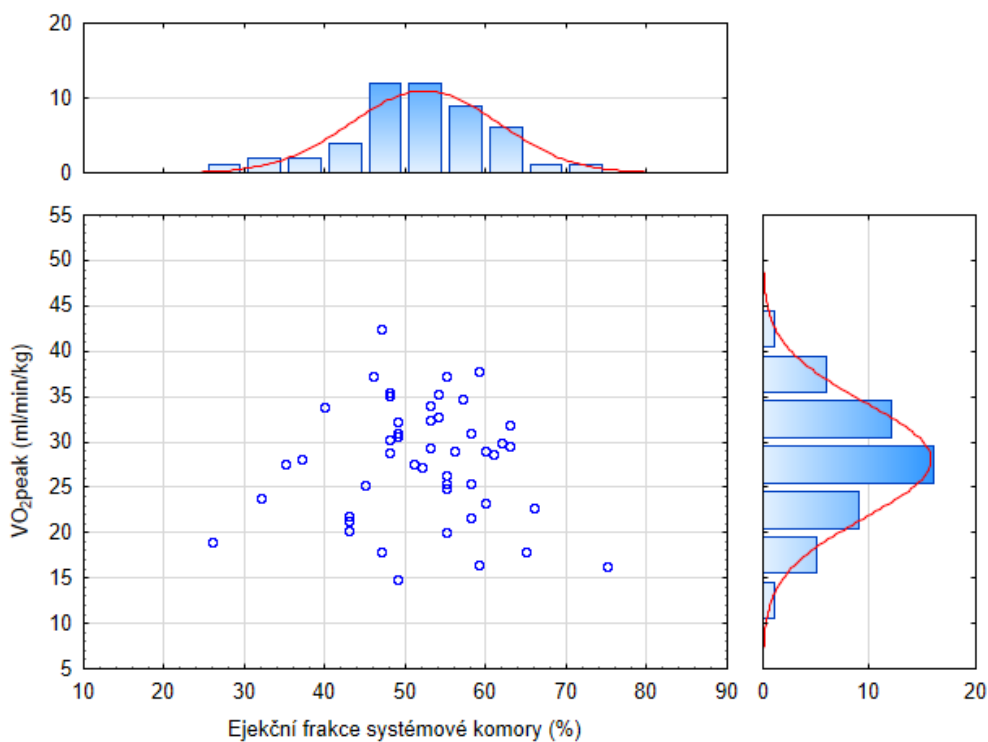
BSA, body surface area, tělesný povrch; Qsys, systémový průtok; data prezentována dle distribuce jako průměr ±směrodatná odchylka nebo medián [mezikvartilové rozpětí]

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 VO₂peak při ergometrii vyjadřuje Obr. 6. Pomocí polynomiální regrese byl vytvořena predikční rovnice (Rovnice 3) pro VO₂peak (F=4.6, p=0.014). Zamítáme hypotézu o lineárním vztahu EF a VO₂peak (R=-0.04, p=0.80).

Rovnice 3:

$$\text{VO}_2\text{peak (ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) = -18.4266892692 + 1.93885585531 \cdot \text{EF} - 0.0195644427849 \cdot \text{EF}^2$$

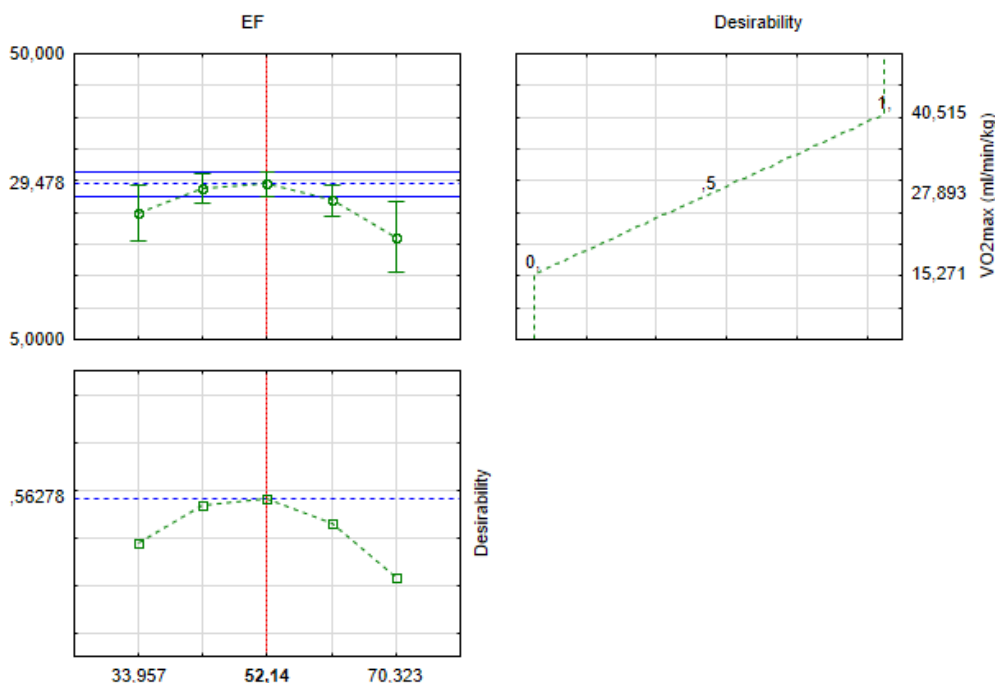
EF, ejekční frakce systémové komory; VO₂peak, vrcholová spotřeba kyslíku



□

Obr. 6: Distribuce vrcholové spotřeby kyslíku (VO_{2peak}) dle ejekční frakce systémové komory

Pomocí profilování desirability hodnoty ejekční frakce systémové komory pro nejvyšší skóre VO_{2peak} byla zjištěna ideální hodnota EF 52.1% (Obr. 7).



Obr. 7: Profilování desirability hodnot ejekční frakce systémové komory pro nejvyšší skóre 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 volumem systémové komory ($F=5.5$, $p=0.0069$). Mezi jednotlivými skupinami však nebyl signifikantní rozdíl ve VO_{2peak} ($F=1.1$, $p=0.34$). Kalkulovaná dodávka kyslíku do tkání byla 16.04 [13.29 ; 18.33] $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$. Dodávka kyslíku středně silně pozitivně korelovala s vrcholovou spotřebou kyslíku ($R=0.64$, $p<0.0001$). Přijímáme hypotézu o korelaci klidové DO_2 a VO_{2peak} při spiroergometrii. Nejvyšší negativní prediktivní hodnotu pro rizikovou VO_{2peak} ($<21ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) měla dle ROC křivky hodnota $DO_2 >16ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$; sensitivita 96.4%, specificita 31.6%, pozitivní prediktivní hodnota 23.0 [17.9 ; 29.0] % a negativní prediktivní hodnota 97.7 [84.5 ; 99.7] %. Dále byl zkoumán vztah jednotlivých složek dodávky kyslíku

do tkání k dosažené vrcholové spotřeby kyslíku. Proměnné, které ovlivňují klidovou dodávku O₂ 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). Spiroergometrická data jsou prezentována v *Tabulce 3*.

Tabulka 3: Parametry měřené při spiroergometrii
Spiroergometrické parametry

	<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 ⁻¹)	174.0 [162.0; 184.0]
Z-skore maximální tepové frekvence	-2.0 [-3.2; -1.0]
Tepová rezerva (1*min ⁻¹)	90.0 [76.5; 101.5]
Double product (mmHg*min ⁻¹)	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 ⁻¹)	75.5 ±20.5
Z-skore maximální ventilace	-0.97 ±0.85
VO ₂ peak (ml*min ⁻¹ *kg ⁻¹)	27.9 ±6.3
Z-skore VO ₂ 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 ⁻¹ *1000	168.9 ±40.1
Z-skore tepového kyslíku*kg hmotnosti ⁻¹ *1000	-1.68 ±1.3
Maximální výkon (watt)	140.4 ±46.0
Spotřebovaná energie (kJ)	57.0 ±26.6

Spotřebovaná energie*kg hmotnosti⁻¹ (kJ*kg⁻¹) 0.84 ±0.4

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

Byla nalezena pozitivní korelace vrcholové spotřeby kyslíku s tepovou rezervou (R=0.43, p<0.0009), s hodnotou systolického krevního tlaku v maximu zátěže (R=0.36, p=0.006) a s maximální hodnotou tzv. "double product" (TK*TF) (R=0.51, p<0.0001). Nebyla nalezena signifikantní závislost VO₂peak 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 odlišný klinický profil 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 VO₂peak 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 VO₂peak (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 zátěži indukovanou desaturaci, pravděpodobně na vrub zhoršení nerovnoměrné plicní perfuze při vyšším minutovém srdečním výdeji.

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.

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 dvojvrtkové 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.

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.

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). 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 nespĺňoval 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 ($VO_2\text{peak}$ $56.4 \pm 12.5\%$ predikce). Poměr rizika dosažení kompozitního endpointu u pacientů, kteří měli $<90\%$ predikovaných hodnot skeletal muscle indexu na úrovni Th12, byl $HR=5.8$ s relativně širokým intervalem spolehlivosti [1.2; 28.3].

Neočekávaným jevem byla inverzní korelace mezi $VO_2\text{peak}$ a SMI u žen, zatímco u mužů s TCPC tento vztah absentoval. Vyšší množství hrudní kosterní svaloviny však nemusí korelovat s kvalitou tkáně, svalovou silou ani s biomechanickou efincií hrudního koše, respektive efincií ventilace. 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).

V retrospektivní studii 40 pacientů s TCPC ve věku 25.5 ± 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). Plocha průřezu dorsálního svalového kompartmentu na úrovni Th12 měřená pomocí magnetické rezonance středně silně korelovala s $VO_2\text{peak}$ ($R=0.48$). S ohledem na středně silnou pozitivní korelaci ($R=0.63$) mezi plochou průřezu erectores trunci na úrovni Th12 a procentem tukuprosté hmoty z celotělové bioimpedance lze použít tuto jednoduchou metodu pro odhad aktivní tělesné hmoty v případech, kdy bioimpedanční měření nebo denzitometrie nejsou dostupné.

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

Jedinou prací, která prokázala 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 jednodukomorové 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.

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 zátěži indukované dysrytmie, dynamické regurgitace na atrioventrikulárním ústí či ischemie třeba pomýšlet zejména na extrakardiální limitaci (neefektivita ventilace, porucha extrakce kyslíku ve svalu a jiné).

Změny v dodávce kyslíku byly u TCPC pacientů zkoumány pouze v souvislosti s akutními změnami hemodynamiky po uzávěru 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 očištěném 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_2/VO_2 lze uplatnit jak pro kritické stavy (kardiogenní šok), tak v patofyziologii zátěže (Convertino et al., 2019).

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_2 v klidu $>15\text{ml/min/kg}$ 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] %.

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 trikuspidální atrézií 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 jednokomorové 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 skriningovým 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 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 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 morbidity 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 a větší předoperační rozměry plicnice. Ve skupině SF je větší podíl žen a pacientů s trikuspidální atrézií. Plocha průřezu kosterní svaloviny derivovaná z CT/MR hrudníku je jednoduše dostupným parametrem pro skriningovou evaluaci svalové hmoty u TCPC pacientů. Pacienti s nízkým SMI (Th12) mají vyšší morbiditně-mortalitní riziko, než jedinci s průměrnou svalovou hmotou (HR=5.8).

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, greater preoperative pulmonary dimensions, and lower long-term mortality. Also, there is higher prevalence of females and tricuspid atresia patients in SF subgroup. 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). 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 V̇O₂max: 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., Opotowsky, 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., Moceri, 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. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace.

a) s impakt faktorem

- **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 **IF₂₀₂₂ 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. **IF₂₀₂₂ 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. **IF₂₀₂₂ 5.846**

b) bez impakt faktoru

- 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).

Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impakt faktorem

- Kučerová, K., Šafařová, M., Illinger V., Koutná, S., Šonská, K., Levínská, K., & Čakrt, O. (2023). Subjective visual vertical and head position in patients with idiopathic scoliosis. *Journal of Vestibular Research*, 33(3). **IF₂₀₂₃ 2.3**

b) bez impakt faktoru

- Illinger, V. (2021). Hodnocení klidového elektrokardiogramu sportovců podle posledních doporučení. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 30(1).
- Illinger, V., Slabý, K., Pokorný, J., Procházka, M., & Radvanský, J. (2020). Superfloralista-kazuistika. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 29(4).
- Pokorný, J., Illinger, V., Procházka, M., & Radvanský, J. (2020). Přehled nejčastějších odchylek počtu pohlavních chromozomů. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 29(4).

- Illinger, V., Tuka, V., Slabý, K., & Radvanský, J. (2018). Atletické srdce: souhrn literatury. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 27(1).
- Kubuš, P., Illinger, V., Radvanský, J., & Slabý, K. (2016). Arytmologická problematika v praxi tělovýchovného lékaře: hereditární arytmiické syndromy. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 25(1).
- Illinger, V., Kubuš, P., Radvanský, J., & Slabý, K. (2016). Arytmologická problematika v praxi tělovýchovného lékaře: Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 25(2).
- Illinger, V., Slabý, K., Koubek, F., & Radvanský, J. (2017). Od modrých dětí k železným mužům-kasuistika. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 26(1).

Přednášky a plakátová sdělení na odborných setkáních

- XXX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Praha/Brno, "Longitudinální vývoj zátěžové tolerance u pacientů po totálním kavopulmonálním spojení", ústní sdělení, 2022
- 23. symposium PS Chlopenní a vrozené srdeční vady ČKS, Hradec Králové, "Longitudinální vývoj zátěžové tolerance u pacientů po totálním kavopulmonálním spojení", ústní sdělení, 2022
- Seminář kardiovaskulární rehabilitace a fyzioterapie pacientů s vrozenými srdečními vadami, Praha, "Patofyziologie a funkční zdatnost u jednodukomorové cirkulace", ústní sdělení, 2022
- EKG/ECHO kurz pro pediatry a dětské kardiology, Milovy, „Rehabilitace u VSV pomocí mobilních aplikací“, ústní sdělení, 2022
- Studentská vědecká konference 2. lékařské fakulty UK, Praha, „Stress echocardiography in patients with aortic coarctation“, plakátové sdělení, 2022
- Konference České společnosti tělovýchovného lékařství, Brno, „Rychlost šíření pulsově vlny“, ústní sdělení, 2022
- Srdce a sport 4, Třinec-Podlesí, „Kazuistika-golf, sport opravdu pro všechny?“, ústní sdělení, 2022
- Inovační kurz ve sportovní medicíně, IPVZ, Praha, „Hodnocení EKG u sportovců“, ústní sdělení, 2021
- Konference České společnosti tělovýchovného lékařství, Praha, „Praktické využití zátěžové echokardiografie u pacientů s koarktací aorty“, ústní sdělení, 2020
- Studentská vědecká konference 2. lékařské fakulty UK, Praha, „Childhood anthropometric data predict aerobic capacity in adult patients with univentricular circulation“, plakátové sdělení, 2020
- Kurz základů tělovýchovného lékařství, IPVZ, Praha, „Preventivní vyšetření sportovce“, ústní sdělení, 2019

- Konference České společnosti tělovýchovného lékařství, Mariánské Lázně, „Využití spiroergometrie před rizikovou operací“, plakátové sdělení, 2015
- Studentská vědecká konference 2. lékařské fakulty UK, Praha, „Linopirdine potencuje hypoxickou plicní vasokonstrikci v izolovaných plicích perfundovaných krví“, plakátové sdělení, 2010

Výuková činnost:

- přednášky v předmětu Fyziologie (Fyzioterapie, Bc., 2.LF UK)
- přednášky v předmětu Patofyziologie (Fyzioterapie, Bc., 2.LF UK)
- přednášky v předmětu Zátěžová fyziologie a patofyziologie (Fyzioterapie, NMgr., 2.LF UK)

