

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Analýza mechanismu vzniku poruch srdečního rytmu u plodů

Analysis of heart rhythm disturbances in fetuses

Disertační práce

MUDr. Viktor Tomek
Dětské kardiocentrum FN v Motole

Školitel: Prof.MUDr.Bohuslav Ošťádal, DrSc.

Praha 13.02. 2015

Prohlášení:

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

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

V Praze, 13.2.2015

Viktor Tomek

OBSAH	strana
1. Úvod	5
<i>1.1. Fetální vývoj morfolgie srdce a jeho poruchy</i>	6-14
1.1.1. Embryonální vývoj srdce plodu	6-7
1.1.2. Vývoj morfolgie srdce plodu a jeho poruchy	8-9
1.1.3. Septace srdce plodu, vývoj velkých tepen a jeho poruchy	9-10
1.1.4. Srdeční vady – prevalence a relativní frekvence	10-11
1.1.5. Funkční vývoj fetoplacentární cirkulace	12-14
1.1.6. Kombinovaný srdeční výdej a význam fetálních spojek	12-14
<i>1.2. Embryonální vývoj převodního systému srdce</i>	15-16
2. Prenatální poruchy srdečního rytmu	17-25
<i>2.1. Mechanismy vzniku poruch srdečního rytmu</i>	17-22
2.1.1. Mechanismus vzniku atrioventrikulární blokády	17-18
2.1.2. Mechanismus vzniku supraventrikulární tachykardie	19-22
<i>2.2. Možnosti terapeutického ovlivnění poruch srdečního rytmu plodu</i>	22-25
2.2.1. Možnosti léčby bradyarytmií	22-23
2.2.2. Možnosti v léčbě tachyarytmií	23-25
3. Cíle práce	26-28
3.1. Analýza dostupných dat	26
3.2. Stanovení cílů práce	27
3.3. Hypotézy	28
4. Metodika	29-34
4.1. Echokardiografické vyšetření	29-31
4.2. Statistické metody	31-32
4.3. Možnosti hodnocení srdečního selhání	32-33
4.4. Charakteristika sledovaného souboru	33-34
5. Výsledky	35-50
<i>5.1. Atrioventrikulární blokáda</i>	35-45
5.1.1. Určení délky atrioventrikulárního převodu u zdravých plodů	35-38
5.1.2. Stanovení délky atrioventrikulárního převodu u plodů matek s autoimunitním onemocněním	39-40
5.1.3. Rizikové faktory vedoucí k prenatálnímu rozvoji AV blokády	41

a jejich predikce	
5.1.4. Zhodnocení známek srdečního selhání ve vztahu ke komorové frekvenci plodu, medikamentózní léčbě a aktivitě systémového onemocnění matky.	41-45
5.2. Tachydysrytmie – supraventrikulární tachykardie	46-50
5.2.1. Srovnání 2 léčebných protokolů digoxin versus flecainid	46-48
5.2.2. Vliv podání antiarytmik na vývoj srdečního selhání u plodů se supraventrikulární tachykardií (SVT)	48-50
6. Diskuze	51-55
6.1. AV blokáda plodu	51-53
6.2. Supraventrikulární tachykardie plodu	54-55
7. Závěry	56-58
7.1. Naplnění cílů práce	56-57
7.1.1. Cíl - analýza mechanismu vzniku prenatálních arytmí	56
7.1.2. Cíl - vliv podání farmak na průběh fetálně zjištěné dysrytmie	56-57
7.2. Ověření hypotéz práce	57
7.3. Význam pro klinickou praxi	58
8.1. Souhrn	59-62
8.2. Summary	63-66
9. Vlastní publikovaná literatura k tématu dizertace	67
10. Literatura	68-73
11. Publikace autora	74-84
Přílohy	

1. ÚVOD

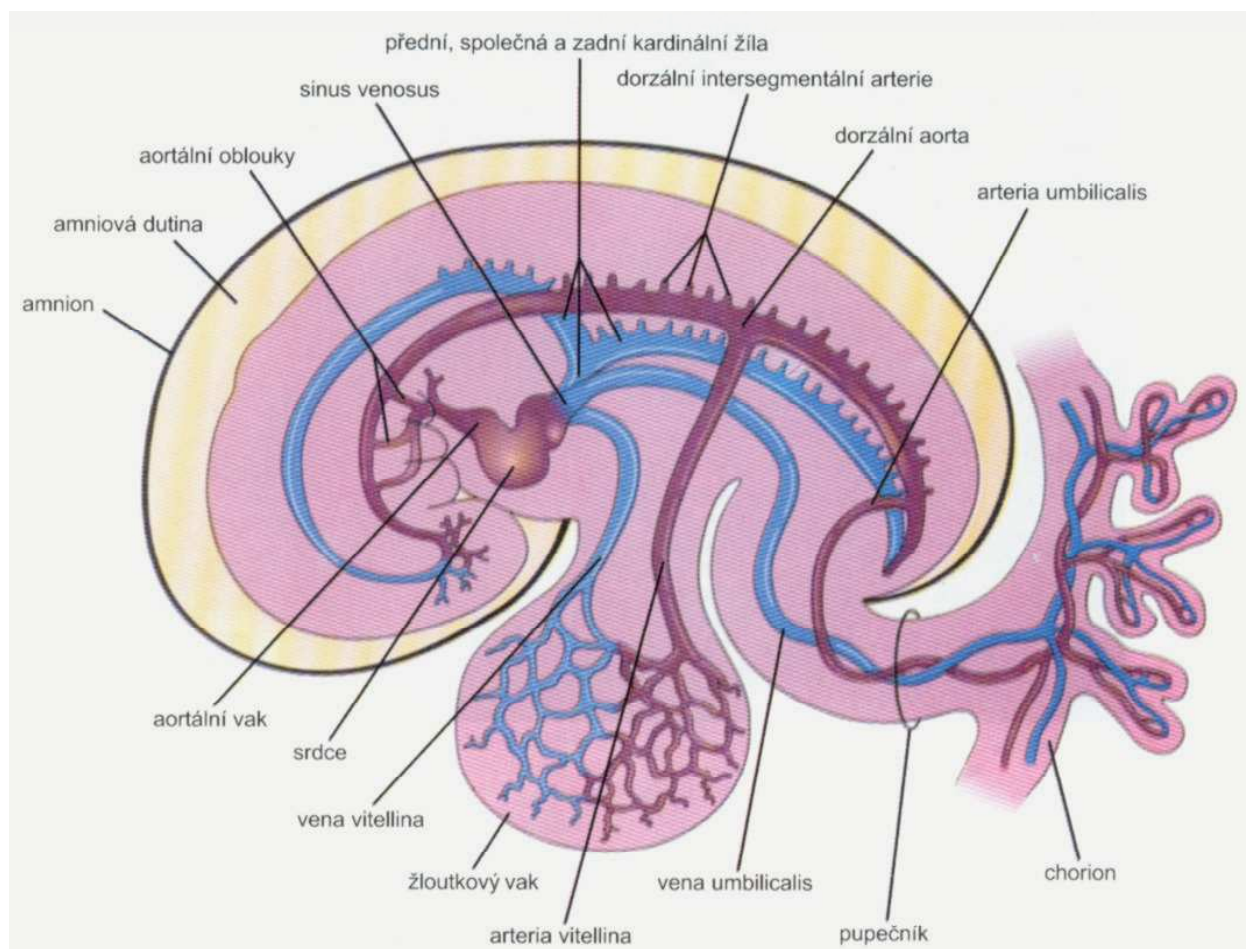
Disertační práce se věnuje prenatální kardiologii. Prenatální kardiologie je poměrně mladý obor, jehož náplní je diagnostika a léčba onemocnění srdce plodu. V dizertační práci jsem se soustředil na problematiku srdečních arytmií: patofyziologii, diagnostiku a možnosti léčebného ovlivnění prenatálně vzniklých poruch srdečního rytmu. Nejčastějšími typy závažné fetální arytmie jsou supraventrikulární tachykardie a kompletní atrioventrikulární blokáda. Arytmie jsou prenatálně sice málo časté, ale mohou vést k srdečnímu selhání, hydropsu a při neúspěchu léčby až k úmrtí plodu. Stále však chybí analýza mechanismů, které se na vzniku a průběhu fetálních srdečních arytmií uplatňují. Nezbytným předpokladem je důkladná znalost prenatálního vývoje.

Jediným praktickým způsobem, jak sledovat změny fetoplacentární cirkulace, ke kterým při poruše srdečního rytmu dochází, je echokardiografie. Echokardiografie umožňuje přesnou diagnostiku poruch srdečního rytmu a monitoraci známek srdečního selhání nezralého myokardu.

1.1. FETÁLNÍ VÝVOJ MORFOLOGIE SRDCE A JEHO PORUCHY

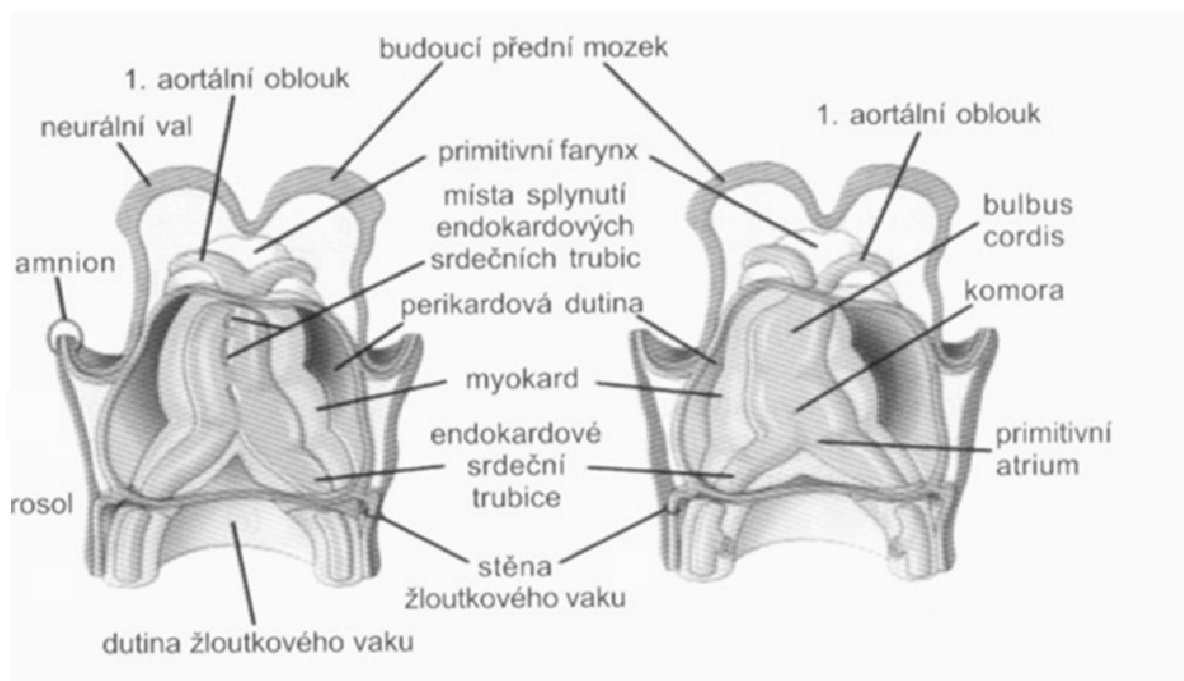
1.1.1. Embryonální vývoj srdce plodu

Vývoj fetoplacentárního oběhu začíná již od 3. gestačního týdne. V tu dobu se zakládají 3 páry žil (vitelinní, umbilikální a kardinální). Vitelinní přivádějí krev ze žloutkového vaku, umbilikální krev z placenty a kardinální krev z plodu. Při zániku žloutkového vaku se vitelinní žíly spojují s umbilikálními žilami a vytvářejí s nimi hepatální sinusoidy ve vznikajících játrech (1).



Obr.1: embryonální vývoj oběhového systému okolo 26.dne (upraveno dle Embryologie, Vacek Z., Grada publishing, 2006)

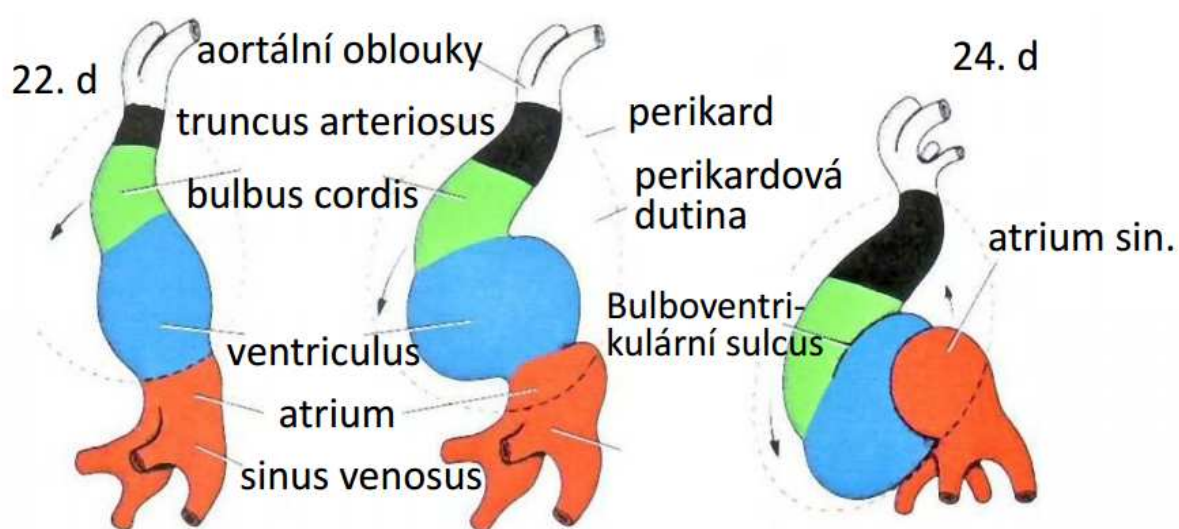
Umbilikální žíly zprvu ústí do venózního sinu primitivního srdce, ale po propojení s vitelinními žilami je toto proximální spojení přerušeno. Pravá umbilikální žíla následně zaniká a spojením levé a hepatokardinálního kanálu vzniká ductus venosus. Kardinální žilní systém se skládá z párových předních a zadních žil; ty se propojují před vústěním do venózního sinu. Propojením předních kardinálních žil vzniká levá brachiocefalická žíla. Levá kardinální žíla zaniká a do venózního sinu tak pokračuje pouze pravá přední kardinální žíla, která spojením se společnou kardinální žílou dává vznik horní duté žíle. Při její perzistenci zůstává jako abnormální levostranná horní dutá žíla. Ze společné levé kardinální žíly se stává Marshallova žíla. Návrat krve z dolní poloviny těla do srdce je formován párovými subkardinálními žilami, vznikajícími v 5.gestačním týdnu; z pravostranné se tvoří infrahepatální úsek dolní duté žíly. Propojením bilaterálních subkardinálních žil vzniká renální a distální úsek dolní duté žíly. Z pravostranné zadní kardinální žíly a stejnostranné suprakardiální se vytváří v.azygos, pokračující do horní duté žíly a z levostranné v.hemiazygos. Chybným vývojem žil vznikají abnormality napojení systémových žil: ageneze dolní duté žíly s drénováním krve z dolní polovina těla v.azygos a hemiazygos do povodí horní duté žíly (2).



Obr.2: embryonální vývoj srdce 6.-7. týden (použita úprava dle *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology. 7th ed. WB Saunders, 1974*)

1.1.2. Vývoj morfolgie srdce plodu a jeho poruchy

V polovině třetího týdnu se zakládá vlastní srdeční systém z neuroektodermu a mezenchymálních buněk splachnické části mezodermu, které dávají vzniknout srdeční trubici. Postupným vývojem a rotací srdeční trubice se od konce 3. týdne vytvářejí jednotlivé srdeční oddíly, síňové a komorové septum a srdeční chlopně (3). Na srdeční trubici lze rozlišit pět základních srdečních segmentů (sino-atriální, atrio-ventrikulární, vtoková (inlet) část komor, výtokový (outlet) komorový systém a arteriální trunkus).



Obr.3: Růst primitivního srdce mezi 22.-.24. dnem: kaudálně umístěný sinus venosus s vústěním žil, kraniální trunvus arteriosus navazuje na saccus aorticus (upraveno dle Vývoj kardiovaskulárního systému, Mokřý J, IT medik).

Síň se zakládají ze sinus venosus, do něhož ústí párové vitelinní, kardinální i umbilikální žíly a z vlastní síň. Sinus venosus se okolo 5. týdne stáčí doprava a invaginací do vlastní síň se vytváří Eustachova a Thebesiova chlopně. Z levostranné části venózního sinu vzniká koronární sinus. Síň se rozdělují růstem distálního septum primum z kraniální oblasti společné síň a kaudálně směrem k endokardiálním „návalkům“ a vrůstáním sinus venosus do pravé části síň, čímž vzniká septum secundum (4). Septum primum a secundum se částečně překrývají a mezi nimi zůstává otvor – foramen ovale. Foramen ovale se vývojem srdce postupně zmenšuje, ale nezaniká. *Abnormální uzávěr foramen ovale* v časně fázi embryogeneze způsobí výrazné omezení toku do levostranných srdečních oddílů (5). Snížení průtoku vede ke zpomalení růstu

levé síně a komory, jejímž nejzávažnějším důsledkem je vznik syndromu hypoplázie levého srdce (6). Pozdní uzávěr foramen ovale způsobuje objemovou zátěž pravé komory při současném „unloadingu“ levé komory. To se po narození může projevit kombinací plicní hypertenze a přechodným selháním levé komory, které vzniká náhlým zvýšením přítoku krve z plicních žil při prvním nádechu novorozence - rychlý nárůst preloadu pak vyžaduje následnou adaptaci levé komory. Atrioventrikulární septum se vytváří na konci 4.týdne z mezenchymálních endokardiálních „návalků“. Jejich růst oddělí síňovou a komorovou část srdce a vytváří atrioventrikulární chlopně. Proximální růst mezenchymální tkáně formuje septum primum a distální membranózní komorové septum. Chybný vývoj atrioventrikulárního segmentu má za následek vznik celé řady různých srdečních vad: nejčastěji defektu atrioventrikulárního septa spojeným s abnormálním vývojem atrioventrikulárních chlopní (od rozštěpu mitrální chlopně až po společné ústí), komorového perimembranózního defektu a vzácněji atrezii mitrální nebo trikuspidální chlopně. Srdeční komory se vytvářejí ve 4.týdnu růstem primárního myokardu. Myokard roste nejen do velikosti, ale formuje se jeho spirálovitá architektura (7). Z expanzivně rostoucí svaloviny komor vzniká trabekulární septum.

1.1.3. Septace srdce plodu, vývoj velkých tepen a jeho poruchy

Při poruše srůstu trabekulární části komorové přepážky vznikají muskulární komorové defekty (8); ty mohou být často i vícečetné. Odlišným vývojem myokardu levé a pravé komory dochází k jejich rozdílné morfologii. Rotací srdce dochází k typickému vzájemnému postavení komor – složitěji tvarovaná pravá obtáčí levou komoru. Pravá komora se tak dostává nejen na pravou stranu srdce, ale zaujímá též jeho anteriorní část – anatomicky tak můžeme o pravé komoře hovořit jako o „dextro-anteriorní“. Abnormity rotace vedou ke vzniku superoinferiorního postavení komor („criss cross heart“) nebo inverzi komor (9). Výtoková část komor (arteriální konus) se formuje z bulbus cordis jeho rotací a septací – tzv. loopingem srdeční trubice (10-11). Růstem infundibulárního septa dochází ke správnému napojení aorty nad levou komoru. Poruchou této fáze růstu vzniká srdeční vada - dvojitá výtoková pravá komora. Dle způsobu rotace bulbus cordis vzniká u dvojitá výtokové pravé komory různý vztah velkých tepen. Nesprávný růst infundibulárního septa vede k jeho deviaci, neboli abnormálnímu postavení ve vztahu k výtokovým traktům jednotlivých srdečních komor (12). Abnormální anteriorní deviace způsobuje obstrukci výtokové části pravé komory (typické pro Fallotovu tetralogii), posteriorní deviace subaortální stenózu, která je často spojena s koarktací nebo interrupcí aortálního

oblouku. Důvodem pro vzniku obstrukce nebo až atrézie v oblasti aortálního oblouku a isthmu je hemodynamický efekt omezeného průtoku danými segmenty aorty. Bulbus cordis a aortální vak jsou spojeny arteriálním trunkem, který se vytváří v 5.gestačním týdnu. Z něho se septací při rotaci komor odděluje aorta a plicnice, které se právě díky loopingu vzájemně kříží (13). Nesprávná septace je příčinou vzniku transpozice velkých tepen; zachování společného arteriálního trunku nebo aortopulmonálního okna při inkompletním oddělení obou tepen (14). Semilunární chlopně se vytvářejí z primordiálních návalků; jejich špatný růst způsobí aortální nebo pulmonální stenózu. Velké tepny, vznikající z arteriálního trunku, jsou spojeny arteriálním systémem, který se tvoří ve 4. týdnu z branchiálních párových oblouků. Nesprávný vývoj těchto oblouků vytváří široké spektrum anomálií aortálního oblouku a větví plicnic: interrupci aortálního oblouku, zdvojený aortální oblouk a jiné (15). Ve 4. týdnu se z horní části mezodermu primárního střeva vyděluje základ primordiálních plic. Z něj se tvoří plicní arteriální a venózní plexus, který je zprvu spojen jen s částí kardinálních a umbilikovitelinních žil. Následně se plicní žilní plexus spojuje s levou částí sinoatrálního segmentu srdce, zanikají původní žilní spojky se systémem řečištěm. Abnormita vývoje plicních žil způsobuje parciální nebo totální anomální napojení plicních žil (16).

1.1.4. Srdeční vady – prevalence a relativní frekvence

Důsledkem abnormálního vývoje srdce jsou vrozené srdeční vady. Prevalence srdečních vad při narození je v ČR 6,16 na 1 000 živě narozených (17). Bikuspidální aortální chlopně nacházíme u dalšího 1 dítěte ze 100. Počet srdečních vad se v současné době snižuje vzhledem k vysokému procentu ukončení gravidity při prenatalní detekci srdeční vady. Velká většina vrozených srdečních vad má multifaktoriální etiologii. Předpokládá se, že vznikají působením negativních vlivů prostředí (viry, diabetes těhotných aj.) u jedinců, kteří mají ke vzniku vady genetické předpoklady. Jestliže rodiče již mají dítě s VSV, je u dalšího dítěte riziko vady vyšší - až 5%, přičemž ve více než třetině případů je VSV identická. VSV se typicky vyskytují u některých genetických syndromů: Downův syndrom (VSV v 50% - nejčastěji defekt atrioventrikulárního septa), Patauův syndrom (v 80% defekt septa komor), Edwardsův syndrom, Turnerův syndrom (ve 20% koarktace nebo aortální stenóza a další).

Typ VSV	Relativní četnost v %
Defekt komorového septa	41,6
Defekt síňového septa	8,7
Aortální stenóza	7,8
Pulmonální stenóza	5,8
Transpozice velkých arterií	5,4
Koarktace aorty	5,3
Otevřená tepenná dučej	5,1
Defekt atrioventrikulárního septa	4,0
Syndrom hypoplázie levého srdce	3,4
Fallotova tetralogie	3,4
Dvojvýtoková pravá komora	1,4
Dvojvtoková pravá komora	1,3
Společný arteriální trunkus	1,1
Pulmonální atrézie s defektem komorového septa	1,1
Pulmonální atrézie bez defektu septa komor	1,1
Totální anomální návrat plicních žil	0,8
Trikuspidální atrézie	0,8
Ebsteinova anomálie	0,4
Interrupce aortálního oblouku	0,4
Anomální odstup levé koronární arterie z plicnice	0,2
Jiné	1,1

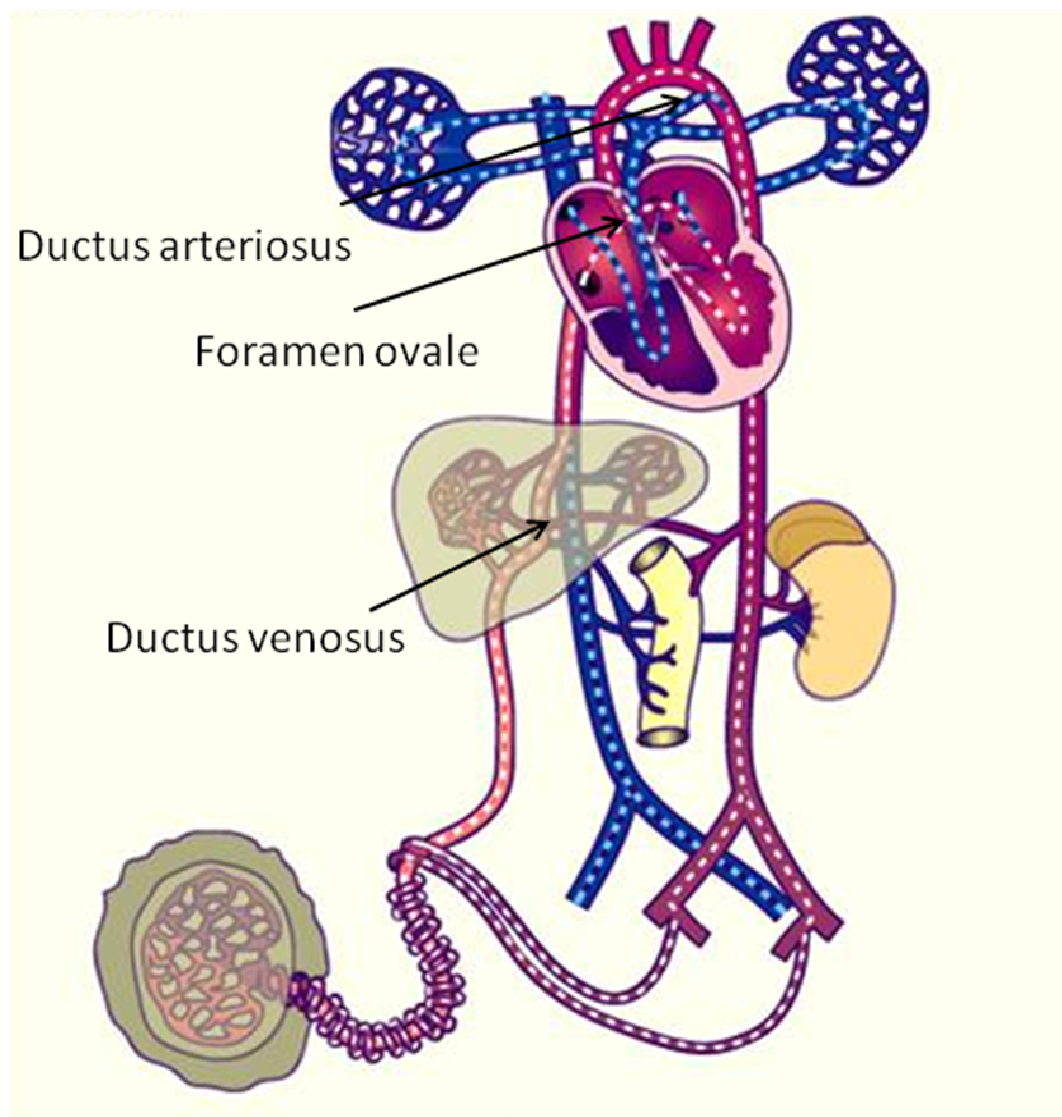
Tab. 1: Relativní četnost vrozených srdečních vad při narození v ČR (dle Šamánka, 1999)

(Bikuspidální aortální chlopeč není v tabulce zahrnuta)

1.1.5. Funkční vývoj fetoplacentární cirkulace

Vývoj struktury srdce je odrazem vzrůstající pracovní zátěže. S tím souvisí nejen růst srdce, ale i tvorba jeho myoarchitektoniky. Z modelů na kuřecím zárodku bylo prokázáno, že snížené pracovní zatížení srdce infúzí verapamilu vedlo ke zpomalení procesů, které jsou normálně sdružené s morfologickou diferenciací myokardu komor (18). Obdobných výsledků bylo dosaženo pomocí časné ektopické elektrické stimulace v oblasti hrotu, snižující jeho lokální zátížení v situaci, kdy je ostatní myokard dosud relaxován. V tomto místě dochází ke ztenčení části myokardu, snížení proliferace a exprese růstového faktoru FGF-2 (19). Na kuřecím embryu s hypoplastickou levou komorou bylo prokázáno, že řada těchto změn je naopak reverzibilní při úpravě hemodynamických podmínek redukcí pravé předsíně, která zvýší objem krve směřující přes foramen ovale do levostranných srdečních oddílů (20).

Krevní oběh plodu má těsný vztah s oběhem matky. Fetální cirkulace je pro vyvíjející se plod zdrojem adekvátní dodávky energie a živin, pomáhá udržovat acidobazickou rovnováhu a zajišťuje výměnu krevních plynů. Vzhledem k těsným vazbám obou krevních systémů hovoříme o fetoplacentární cirkulaci. Ta se skládá ze 3 propojených částí: srdce plodu, placenty a periferních tkání plodu. V hemodynamice je zásadní správný poměr krevního průtoku a vaskulární rezistence. Jejich optimální poměr je základním předpokladem funkčnosti fetoplacentárního oběhu (21). Nepoměr průtoku a cévního odporu naopak způsobí selhání fetoplacentárního cirkulace s následným rozvojem hydropsu a tkáňové hypoxie. Oběh plodu má oproti postnatální cirkulaci propojen systémový a plicní oběhu přes foramen ovale a tepennou dučej. Okysličená krev z placenty se dostává do pravé síně rovnoměrně přes ductus venosus a hepatální žílu ústící do dolní duté žíly. Vlivem uspořádání chlopní v pravé síni je tato krev z placenty směřována do foramen ovale a levé síně. Díky tomu je saturace krve v levé komoře vyšší než v pravé (levá komora 65%, pravá komora 55%). To umožňuje, že do centrálního nerového systému a koronárního řečiště přitéká krev s nejvyšším obsahem kyslíku (45). I když je saturace kyslíku v arteriální krvi plodu výrazně nižší než postnatálně, je dodávka kyslíku tkáním dostatečná. To je zajištěno vyšší afinitou fetálního hemoglobinu posunem disociační křivky doleva.



Obr.4: Schéma fetoplacentární cirkulace plodu zobrazující propojení placenty, srdce a periferních tkání plodu (upraveno dle www.embryology.ch)

1.1.6. Kombinovaný srdeční výdej a význam fetálních spojek

Vzájemné propojení oběhů se odráží v paralelním zapojení obou komor a v kombinovaném srdečním výdeji. Na kombinovaném srdečním výdeji se podílí levá komora svojí činností z cca 40% a pravá z 60%. Klíčová je role tzv. fetálních spojek: foramen ovale a tepenné dučeje. Velký pravolevý zkrat na foramen ovale je způsoben nízkým fetálním plicním průtokem, který odpovídá 22% celkového srdečního výdeje plodu (22). Na průtoku descendentní částí aorty se dominantně podílí právě přítok krve z tepenné dučeje. V důsledku toho je průtok aortálním istmem malý a proteče jím jen cca 10% kombinovaného srdečního výdeje plodu. Proto je i

postnatálně aortální istmus nejužším místem aorty. Jelikož plod nedýchá, je plicní průtok malý a tvoří jen 10-20% kombinovaného srdečního výdeje. Zásadním rozdílem oproti postnatální cirkulaci je vysoký odpor plicního cévního řečiště (23). Ten se snižuje k fyziologickému rozmezí až po porodu, hlavní roli v něm hraje hladká svalovina plicních arterií. Napětí myofibril plicních tepen reaguje zejména na parciální tlak kyslíku (24). Zvýšený přísun kyslíku do plicních arterií, ke kterému dochází bezprostředně po prvním nádechu novorozence, vede ke snížení napětí svalového vlákna, dilataci stěny arterií a tím k poklesu plicního cévního odporu. K poklesu plicní cévní rezistence dochází u plodu velmi rychle, tlak v plicnici se sníží na polovinu již v prvních deseti hodinách po porodu.

Abnormální adaptace plicního řečiště se po narození projeví plicní hypertenzí a v nejtěžším případě perzistující fetální cirkulace s pravolevými zkraty na foramen ovale a tepenné dučeji. *Předčasný uzávěr tepenné dučeje* intrauterinně vede ke zvýšení afterloadu pravé komory, hyperplázii a hypertrofii myocytů pravé komory, selhávání pravé komory a nedomykavosti trikuspidální chlopně, zvyšující tlak v systémovém žilním řečišti (25). V extrémním případě vede předčasný uzávěr tepenné dučeje až k intrauterinnímu úmrtí nebo k protrahované plicní hypertenzi u narozeného jedince. Srdeční sval má prenatálně nižší poddajnost, což má za následek omezení Frank-Starlingova mechanismu. Udržení srdečního výdeje tedy nelze dosáhnout změnou tepového objemu. Rozhodující úloha při adaptaci srdečního výdeje připadá na změně tepové frekvence. Srdeční frekvence je u plodu, díky relativně nižšímu tepovému objemu, v porovnání s postnatálním oběhem výrazně vyšší a snižuje se spolu s vytráváním myokardu z původních cca 180/min. na 140/min. před porodem.

Při poruše funkce jedné ze srdečních komor je, vzhledem k jejich paralelnímu zapojení, schopna její funkci téměř plně převzít komora druhá a zajistit tak normální srdeční výdej. Proto nedochází k oběhovému selhání při kritické aortální stenóze a nefunkčnosti levé srdeční komory. Podmínkou je ale zachování funkčních fetálních spojek, zejména tepenné dučeje. Do systémového řečiště pak přitéká krev dominantně z tepenné dučeje. Je-li aortální stenóza významná a levá komora nedokáže perfundovat aortální oblouk, je v aortálním istmu reverzní tok a horní část těla plodu je závislá na toku tepennou dučejí. Při poruše srdeční frekvence však tento adaptační mechanismus kombinovaného srdečního výdeje neplatí (26).

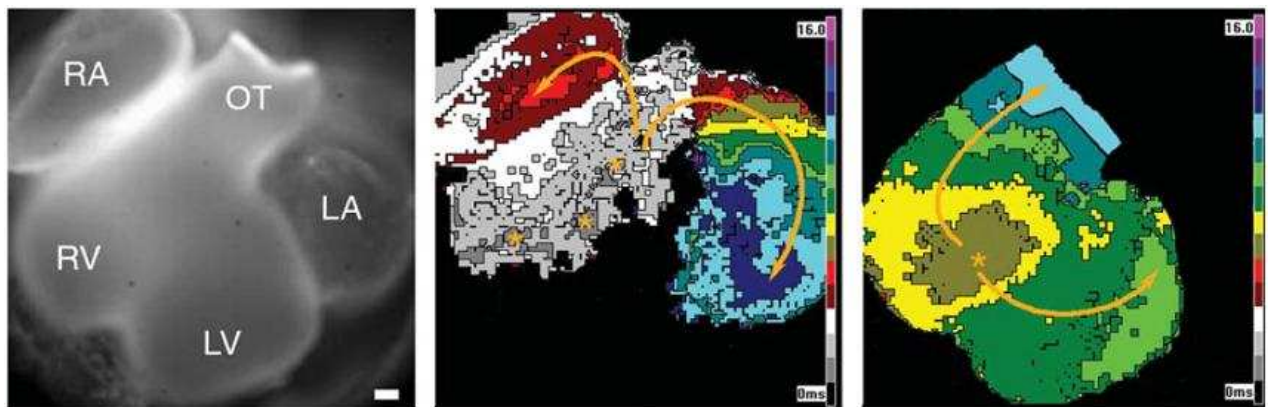
1.2. EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ PŘEVODNÍHO SYSTÉMU SRDCE

Srdeční rytmus vyzrálého srdce je sinusový. Je generován depolarizací tkáně srdečního pacemakeru – sinoatriálního (SA) uzlu, který je umístěn ve vtokové části pravé síně poblíž horní duté žíly (27). Z něj se srdeční vzruch šíří myokardem síní do atrioventrikulárního (AV) uzlu. Nachází se v místě spojení síní a komor a jeho funkcí je nejen převod srdečního vzruchu, ale zejména zpomalení aktivace, která brání rychlému převodu vzruchu ze síní na komory, např. při síňovém flutteru. Druhý fyziologický význam zpomalení signálu v AV uzlu je zajištění dostatečného plnění komor před jejich aktivací a tím docílení dostatečného tepového objemu. Komory jsou aktivovány z větvíček se Purkyňových vláken, které jsou pokračováním Hisova svazku a Tawarových ramének (28). Srdeční impulz se v komorách šíří od endokardu k epikardu a od hrotu k srdeční bazi. Výsledkem je synchronní aktivace myokardu. Elektrická srdeční aktivita – tvorba a šíření vzruchu - je důsledkem elektrických dějů na membránách srdečních buněk. Elektrická aktivita buněk je charakterizována akčním potenciálem, který se skládá z několika fází: rychlé depolarizace, iniciální repolarizace, plateau akčního potenciálu, finální repolarizace a reverzní diastolický potenciál klidové buňky. Buňky převodního systému mají jen 3 fáze akčního potenciálu: rychlou depolarizaci, plateau a pomalou depolarizaci. Zásadní místo v tvorbě akčního potenciálu mají přesuny iontů (Na^+ , K^+ a Ca^{++}). Funkce iontových kanálů je ovlivněna autonomním nervovým systémem, zejména aktivací receptorů β_1 a muskarinového M2 (resp. funkce těchto receptorů je nejlépe známa).

Embryogeneze převodního systému srdce velmi přesně odráží vlastní morfologický vývoj. Atrioventrikulární převodní systém se vytváří z kardiomyogenních prekurzorových buněk. Sinusový uzel, atrioventrikulární uzel a Hisův svazek jsou embryologickým derivátem primárního myokardu, ostatní části převodního systému jsou odvozeny od sekundárního myokardu a přilehlé části kompaktního myokardu (29). Přeměnu kardiomyogenních prekurzorových buněk na tkáň převodního systému je řízena řadou transkripčních faktorů, např. Nkx2.5 nebo Hop (30). Mutace těchto faktorů vede k srdečním vadám nebo k poruchám rytmu. Pomalá srdeční akce se objevuje poprvé již 22. den života, zřejmě z oblasti komor. Normální tepová frekvence se mezi 6.-7. gestačním týdnem pohybuje mezi 160-180/min. V další fázi intrauterinního života klesá srdeční frekvence na 140/min., s fyziologickým rozptylem dle aktivity plodu od 120 do 180/min. Faktory, které určují odlišnou tepovou frekvenci srdce v různých fázích gestace nejsou plně známy, ale zřejmě souvisejí s postupným vyzráváním iontových kanálů a intervací srdce. Vyzrávání iontových drah, zodpovědných za převod vzruchu

mezi sinusovým a atrioventrikulárním uzlem, vede k prodlužování fáze plateau akčního potenciálu (31). Kratší doba trvání akčního potenciálu u nezralého srdce vede ke kratší refrakterní fázi těchto buněk a vyšší náchylnosti k intra-atriálnímu reentry neboli kroužení vzruchu v síni mezi rameny o různých refrakterních periodách (to představuje nejčastější arytmogenní substrát). Tím lze jasně vysvětlit vyšší incidenci síňového flutteru u plodů a novorozenců.

Propagace srdečního impulsu je již od časných fází embryogeneze anizotropní. Začíná z oblasti venózního sinu a probíhá ke kaudální částem srdeční trubice. Zatímco frekvence srdečních impulsů narůstá, způsob aktivace komor přesně sleduje směr krevního toku. Náhle se nevyzrálá aktivace ve směru báze-hrot otáčí na vyzrálý způsob šíření vzruchu komorou od hrotu k bazi s tím, jak se vyvíjí Hisův svazek a Purkyňova vlákna při septaci komor (29).



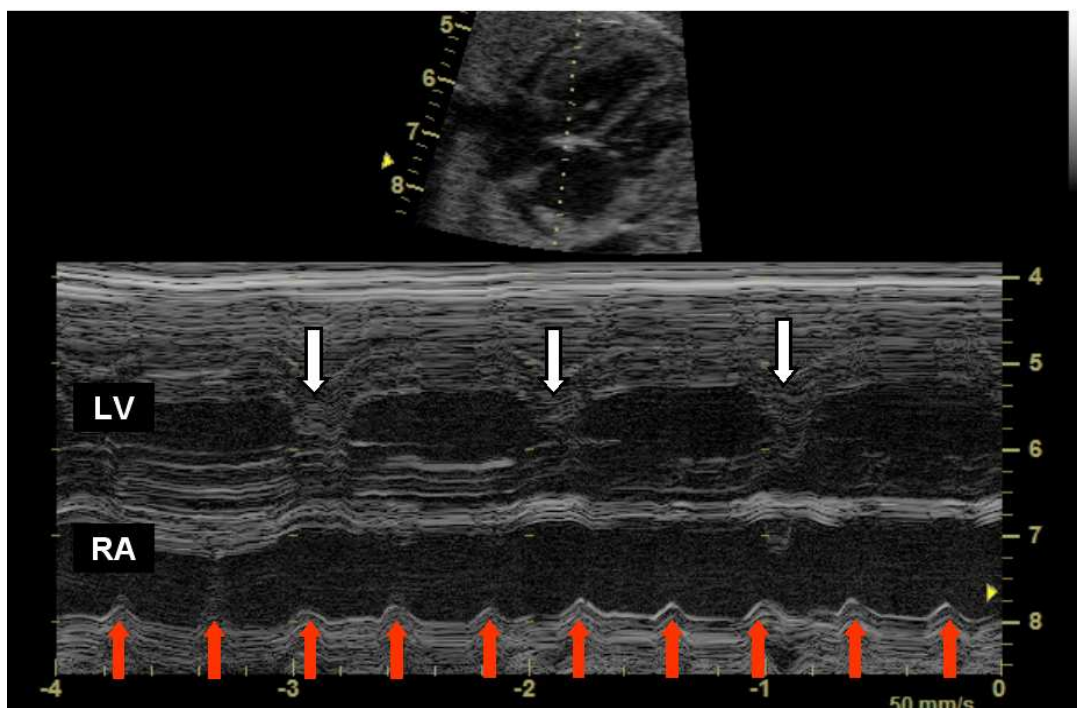
Obr.5: Schéma aktivace srdečního vzruchu u myšního embrya, síňové a komorová aktivační mapa je zobrazena v 1 ms isochronálních intervalech. Nejdříve aktivovaná místa (interkavální síňový prostor a hrot pravé komory) jsou zobrazeny hvězdičkami a šíření aktivace je zdůrazněno šipkami. RA-pravá síň, RV – pravá komora, LV- levá komora, LA – levá síň, OT – výtokový trakt. Převzato ze: Sedmera D. Cardiovascular research 2011.

2. PRENATÁLNÍ PORUCHY SRDEČNÍHO RYTMU

2.1. MECHANISMY VZNIKU PORUCH SRDEČNÍHO RYTMU

2.1.1. Mechanismus vzniku atrioventrikulární blokády

Atrioventrikulární blokáda se vyznačuje bradykardií plodu a vzniká na základě poruchy vedení vzruchu. Ta může být způsobena buď změnou funkcí iontových kanálů nebo snížením počtu buněk převodního systému na podkladě fibrotizace a degenerativních změn. K poruše vedení vzruchů může dojít na úrovni AV uzlu (suprahisálně), v oblasti Hisova svazku (intrahisálně) nebo infrahisálně až ve větvení na Purkyňova vlákna. Dle míry zachování AV převodu rozlišujeme 3 stupně A-V blokády (AVB). AVB I se zachovalým převodem poměrem převodu mezi síněmi a komorami 1:1, ale s prodloužením AV převodu (= PR resp. PQ interval). AVB II. stupně, kdy některé síňové kontrakce nejsou převedeny na komory. Rozlišujeme 2 typy AVB II: Wenckebachův typ, při kterém dochází k postupnému prodlužování PQ intervalu vedoucím až k výpadu AV převodu a Mobitz II, kdy je výpadek převodu ze síní na komory náhlý. AVB III. stupně je rovněž nazývána jako kompletní AV blokáda a je definována jako úplná disociace akce síní a komor. Výsledná tepová frekvence plodu je dána pouze frekvencí komor. Diagnostika AV bloku spočívá v echokardiografickém vyšetření. Již ve 2D obraze je patrná pomalá frekvence komor při normálním sinusovém rytmu síní. Diagnózu lze ověřit Dopplerovským vyšetřením nebo M- způsobem, kdy je možné simultánně registrovat kontrakci síní a komor.



Obr. 6: Kompletní AV blokáda u plodu registrovaná na úrovni levé komory (LV) a pravé síně (RA), echokardiografie M-způsob zobrazení detekující kontrakci síní a komor. Pravidelný sinusový rytmus o frekvenci 120 tepů za minutu není převáděn na komory, které mají svoji vlastní aktivitu 62 tepů za minutu

AV blokáda se prenatalně vyskytuje u plodů s komplexní vrozenou srdeční vadou nebo izolovaně. Izolovaná kompletní AV blokáda je fetálně způsobena nejčastěji mateřskými anti-Ro a anti-La autoprotilátkami při systémovém onemocnění matky (32). Anti-Ro a anti-La jsou autoprotilátky proti extrahovaným nukleárním antigenům a jsou přítomny u pacientů se systémovým onemocněním (Systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom a další). Tyto mateřské protilátky přestupují placentou do oběhu plodu a vyvolávají zánět v oblasti AV uzlu vedoucí k postupnému vývoji AV blokády. K té dochází typicky mezi 20.-24. gestačním týdnem. O proběhlém zánětu v oblasti AV uzlu svědčí fibrotická přestavba uzlu u kongenitálního AVB III (33). Za druhou, méně častou příčinu vzniku kompletního AVB je považován syndrom dlouhého QT nebo virová infekce (34). V kombinaci s hydropsem a nízkou komorovou frekvencí (pod 55/min) představuje vysoké riziko intrauterinního úmrtí nebo předčasného porodu (35-7). Kompletní AVB se vyskytuje v 1-2% plodů matek se seropozitivou anti-Ro, anti-La (38-9), což odpovídá incidenci 1/15000 až 1/20000 živě narozených dětí.

Ve zvláště nepříznivých případech může dojít až k progresi autoimunitně navozeného zánětu v endokardiální fibroelastózu (40) a dilatační kardiomyopatii (41).

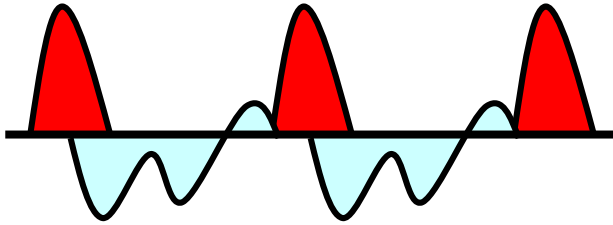
2.1.2. Mechanismus vzniku supraventrikulární tachykardie

Supraventrikulární tachykardie (SVT) se vyznačuje patologicky rychlou srdeční frekvencí a je prenatalně nejčastější poruchou srdečního rytmu, způsobující srdeční selhání. Bez úspěšného a včasného ovlivnění progreduje tato tachydysrytmie do hydropsu a může vést až k následnému úmrtí plodu (42-43). Na rozvoji srdečního selhání plodu se podílí řada patofyziologických odlišností fetálních myocytů. Fetální myokard má nižší kontrakční a relaxační schopnost v důsledku menšího aktivního a většího pasivního napětí myofibril. To je způsobeno velkým podílem nekontraktilních proteinů – 60% ve fetálních myocytech v porovnání s 30% u dospělých. Při rychlé srdeční frekvenci u SVT dochází k nedostatečnému plnění komor v diastole, sníženému srdečnímu výdeji a zvýšení centrálního žilního tlaku. Vzestup hydrostatického tlaku má za následek únik intravaskulárního objemu přes cévní membránu do intersticia a preformovaných tělních dutin. Hydrops plodu je finální fází selhání fetoplacentárního oběhu.

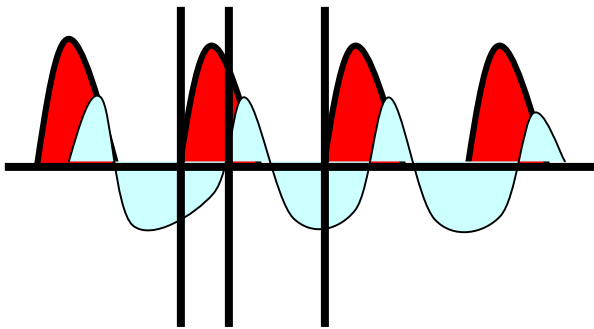
K SVT dochází na podkladě reentry mechanismu, síňové ektopie nebo síňového flutteru a je nejčastější příčinou neimunního hydropsu plodu (44). Reentry mechanismus je nejčastějším mechanismem vzniku SVT, jejíž příčinou je přítomnost přídatné AV dráhy (AV junkční reentry tachykardie) nebo méně často rozdělení atrioventrikulárního uzlu na dvě samostatné dráhy (hovoříme o AV nodální reciproční tachykardii). Podmínkou vzniku tohoto typu SVT je splnění daných podmínek: 2 vzdálená místa v myokardu musí být spojena dvěma či více propojenými dráhami (anatomicky nebo funkčně); cirkulace vzruchu musí být ohraničena od okolí; délka dráhy v daném úseku musí být delší než délka refrakterního úseku v tomto okruhu; k zahájení kroužení vzruchu v okruhu musí být jeho šíření jednosměrně blokováno. Reentry tachykardie se vyznačuje náhlým začátkem a koncem, její srdeční frekvence se pohybuje nejčastěji v rozmezí 220-260/min (45-46). Tento typ SVT je charakterizován krátkým ventrikuloatriální intervalem, který je možno ultrazvukem prokázat při simultánní Dopplerovské analýze toku v horní duté žíle a ascendentní aortě (47).

U ektopické SVT je abnormální automacie tvořena v buňkách převodního systému mimo SA uzel nebo v buňkách myokardu, které jsou depolarizovány na základě nějakého patologického děje (nejčastěji ischemie).

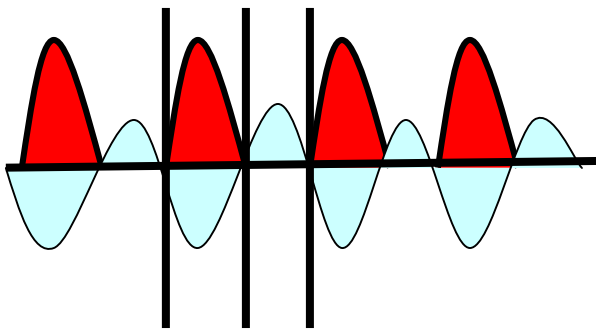
A.



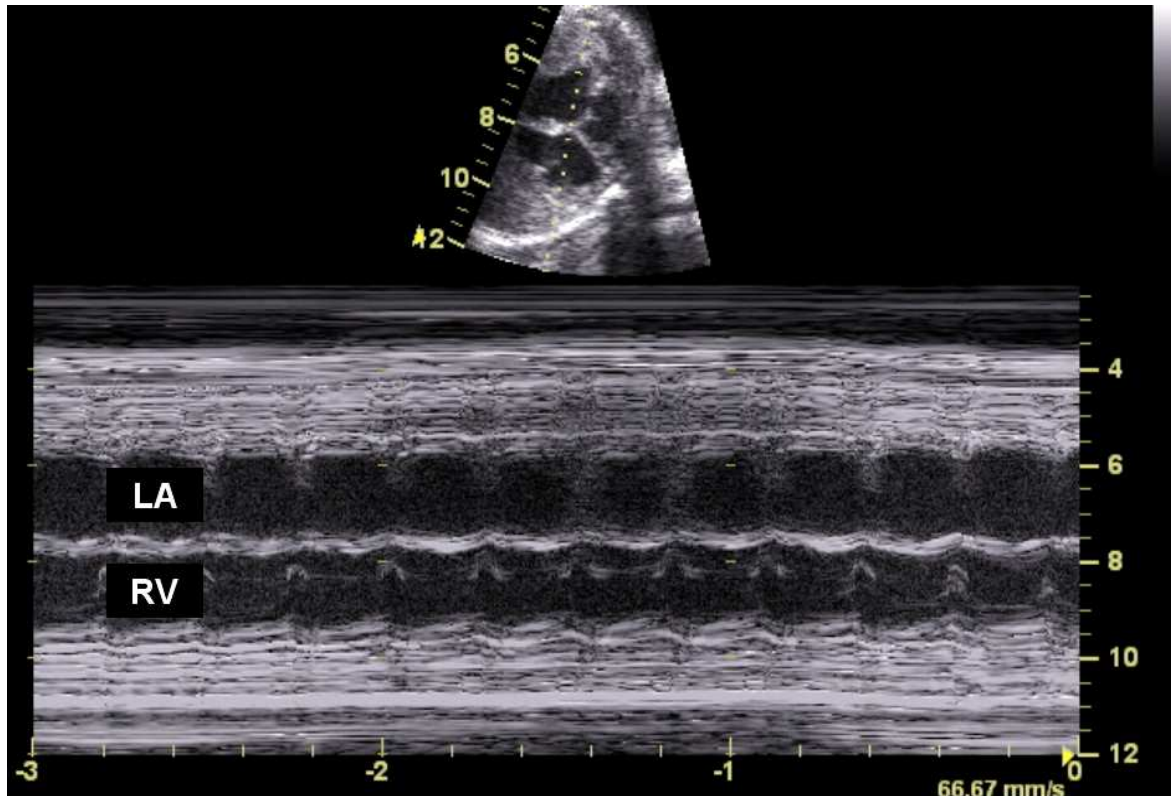
B. VA AV



C. VA AV



Obr. 7. Schématické znázornění simultánně zobrazeného toku v horní duté žíle (modrá křivka) a v ascendentní aortě (červená křivka) při ultrazvukovém vyšetření plodu. A. normální nález. B. supraventrikulární tachykardie s krátkým V-A intervalem, reentry mechanismus. C. supraventrikulární tachykardie s dlouhým V-A intervalem, ektopická SVT. (dle Fourona, Heart 2010).



Obr. 8. Setrvalá supraventrikulární tachykardie (SVT) o frekvenci 220/min simultánně zachycená v M-způsobu přes levou síň (LA) a pravou komoru (RV). Frekvence síní a komor je shodná.

V případě, že je tachykardie generována uvnitř síní, vzniká flutter síní s frekvencí síní 300-500/min. a různým stupněm AV blokády v důsledku nepravidelného převodu ze síní na komory. Vzhledem k tomu, že u plodů s flutterem síní je po narození prokázána vyšší incidence preexcitace než v pozdějším věku (12-33%), má se za to, že síňový flutter vzniká v důsledku degenerace přídatné spojky plodu (48). Méně často je příčinou SVT abnormální automacie buněk v síních nebo Hisově svazku (síňová ektopická nebo junkční ektopická tachykardie). Frekvence této tachykardie je 180-220/min a má dlouhý ventrikuloatriální interval (49). Je více refrakterní k léčbě (50-51).

Komorové tachykardie jsou prenatálně vzácné, u plodu mohou být důsledkem „Syndromu dlouhého QT intervalu“ (LQTS). LQTS se může projevit rovněž AV blokádou II.stupně a může vést k mylné diagnóze progresivní AV blokády (52). Prenatální diagnóza LQTS je však raritní. Diagnózu lze upřesnit echokardiografickým hodnocením diastolické funkce komory se zkrácením deceleračního času (53). Decelerační čas, neboli délka plnění

komory, koreluje s délkou pasívního plnění komory. Krátký decelerační čas lze vysvětlit extrémním prodloužením repolarizace komor, kdy se myokard relaxuje až ke konci diastoly a pasívní fáze jeho plnění tak probíhá ještě v době zvýšeného aktivního napětí.

Na vzniku tachyarytmie se obecně podílí nejen existence arytmogenního substrátu (abnormální spojky či bunňky se zvýšenou automacií), ale i přítomnost spouštěcího faktoru (např. síňové extrasystoly) a dalších modulujících faktorů (acidóza, iontová dysbalance, změna vegetativního nerstva aj.) přispívajících ke vzniku a trvání tachyarytmie.

2.2. MOŽNOSTI TERAPEUTICKÉHO OVLIVNĚNÍ PORUCH SRDEČNÍHO RYTMU PLODU

2.2.1. Možnosti léčby bradyarytmií

V postnatální léčbě bradyarytmií nepochybně dominuje nefarmakologický přístup - elektrická stimulace srdce. Její princip spočívá v tvorbě nadprahových elektrických impulzů, vedoucích k opakovanému dráždění (stimulaci) myokardu, odkud se srdeční vzruch šíří na ostatní tkáň. Trvalá kardiostimulace je v dnešní době vyzkoušenou a plně funkční metodou, která při správném nastavení stimulačního režimu a správně zvoleném umístění stimulačních elektrod umožňuje téměř fyziologickou aktivaci srdečního svalu. Nastavení kardiostimulátoru zabezpečí nejen správnou sekvenci aktivace síní a komor, ale zachová i vhodné synchronní šíření impulzu v obou komorách, včetně možnosti tzv. biventrikulární stimulace (stimulace obou komor s nastavitelným interventrikulárním intervalem). Moderní stimulační systém dokáže adekvátně frekvenčně reagovat na metabolické změny organismu i pomocí metabolických senzorů (mechanické vibrace při fyzické zátěži, změně pH či saturace kyslíku v centrální žíle, tlaku v pravé komoře, délce repolarizace a řadě dalších parametrů) a zabezpečit srdeční výdej dle potřeb organismu.

Prenatálně je elektrická stimulace srdce zřejmě nemožná. Nutnost implantace stimulačních elektrod (intravaskulárně nebo epikardiálně) s použitím pacemaku, by teoreticky byla optimální léčebnou metodou, ale je v současné době technicky nepředstavitelná. Jedinou možností je tedy pokus o farmakologické ovlivnění bradyarytmie. Teoretický podklad léčby spočívá jednak v zabránění probíhajícího zánětu a fibrotizace AV uzlu při prokázaném přenosu autoprotilátka od matky a zvýšení tepové frekvence plodu tak, aby se zlepšil srdeční výdej (52-54). Dlouhou dobu se předpokládalo, že osud těhotenství zlepšuje při seropozitivitě matky

transplacentární léčba fluoridovanými kortikoidy a při poklesu srdeční frekvence léčba beta-sympatomimetiky (52-56). Bylo prokázáno, že glukokortikoidy mohou vést ke konverzi AV blokády II. stupně na sinusový rytmus (57). Jejich užití při kompletní AV blokádě mělo za cíl imunomodulačním efektem zabránit rozvoji autoimunitního zánětu myokardu a jeho další progresi v dilatační kardiomyopatii (58-60). Léčba glukokortikoidy má však řadu nepříznivých důsledků pro plod, zejména pro vývoj mozku (62-61). Dosud se všechny úvahy o možnosti farmakologického ovlivnění opíraly především o práci Edgara Jaeggiho (63). Ten potvrzuje efekt dlouhodobého podávání glukokortikoidů matce poukazem na zlepšený postnatální osud léčených plodů. Limitací této studie je srovnání 2 rozdílných časových období – staršího bez kortikoterapie a mladšího s plody léčenými kortikoidy.

2.2.2. Možnosti léčby tachyarytmií

Tachykardii plodu lze správně diagnostikovat pomocí ultrazvukového vyšetření srdce plodu, a to buď pomocí M-mode zobrazením nebo pulzní Dopplerovskou echokardiografií. Obě metody zobrazují vztah kontrakce síní a komor a umožní rozpoznání vztahu síňové a komorové kontrakce. Simultánním Dopplerovským záznamem toku z horní duté žíly a ascendentní aorty lze změřit atrioventrikulární a ventrikuloatriální interval a určit tak typ arytmie (47).

SVT může vést k nízkému srdečnímu výdeji, hydropsu a úmrtí plodu. Srdeční selhání lze ultrazvukem hodnotit na základě měření frakce zkrácení levé komory, přítomnosti výpotků event. hydropsu plodu, kardiotorakálního indexu a dle celkového parametru tzv. „Skóre srdečního selhání“ - Fetal Heart Failure Score, poprvé publikovaném v roce 2001 Falkensammerem (64). Měření „Skóre srdečního selhání“ vychází z porovnání 5 základních parametrů: charakteru průtoku v arteria umbilicalis, charakteru průtoku v ductus venosus a vena cava inferior, měření kardiotorakálního indexu, srdeční funkce (kombinace systolické funkce a regurgitací AV chlopní) a přítomnosti tekutiny v preformovaných tělních dutinách a/nebo otoku podkoží. Každý z uvedených parametrů je hodnocen 2 body při normálním nálezů, 1 bodem při méně až středně závažném nálezů a 0 body při závažné patologii. Čím nižší skóre, tím jsou známky srdečního selhání významnější a stav plodu vážnější. Riziko intrauterinního úmrtí plodu je při hydropsu 35%, zatímco u plodů bez hydropsu 0-4%. Pravděpodobnost hydropsu je vyšší při nízkém gestačním stáří plodu a setrvalých tepových frekvencích nad 230/min (44).

Optimální je konverze na sinusový rytmus ještě intrauterinně, protože intraamniální resorpce otoku a hydropsu plodu je v porovnání se zásahem u narozeného hydropického novorozence v těžkém oběhovém a ventilačním stavu prognosticky daleko příznivější. Při intrauterinní léčbě obvykle volíme tzv. transplacentární cestu, spočívající v podávání antiarytmika matce intravenózně nebo perorálně (65). Při neúspěchu transplacentární léčby lze v indikovaných případech podat léky přímo plodu: nejčastěji intraumbilikálně, event. intramuskulárně, intraperitoneálně nebo intrakardiálně injekcí (66). Hladina antiarytmika u plodu je při transplacentární léčbě dána absorpcí, distribucí, metabolismem a eliminací léku matkou i plodem. Míra transplacentárního přenosu je ovlivněna povrchem placenty, který se zvětšuje s postupující délkou těhotenství, přítomností proteinů v placentě, inhibujících přenos léku do plodu a v neposlední řadě přítomností hydropsu plodu, spojeným s otokem placenty (67).

Lékem volby u SVT plodu je digoxin pro svoji nízkou toxicitu a dobrý transplacentární průnik u plodů (68). Digoxin je cholinergní a jako jediné antiarytmikum má pozitivně inotropní účinek u dětí, což logicky upřednostňuje jeho využití při léčbě srdečního selhání. U hydropických plodů je ale jeho průnik placentou limitovaný (69-70). Při neúspěchu izolované léčby digoxinem je nejčastěji užívána kombinace se sotalolem (antiarytmikum třídy III.), zvláště v léčbě flutteru síní a SVT u plodů bez hydropsu (71). Antiarytmika III. třídy svůj hlavní účinek v prodloužení repolarizace (fáze 3 akčního potenciálu); mají však též slabé účinky jako blokátory beta-adrenergických receptorů a blokátory sodíkového a kalciového kanálu. Flecainid (antiarytmikum třídy IC, způsobující výraznou depresi fáze 0 akčního potenciálu) je efektivním lékem s velmi dobrým transplacentárním průnikem a schopností rychle dosáhnout terapeutických hladin i u hydropických plodů (72-73). Kvůli obavám z jeho možných proarytmogenních účinků a náhlé smrti nebyl po dlouhou dobu v ČR registrován, nyní je omezeně dostupný jen na mimořádný dovoz. Amiodaron (slabý blokátor Na⁺ a Ca⁺⁺ kanálu a slabý beta-blokátor) je velmi účinným antiarytmikem, prodlužujícím repolarizaci. Nemá negativně inotropní efekt, může však způsobit depresi funkce štítné žlázy a má řadu dalších nežádoucích účinků v oblasti oční, kožní, neurologické a gastrointestinální (74-75). Blokátory kalciového kanálu jsou v léčbě SVT kontraindikovány, protože mohou způsobit závažnou depresi kontraktility fetálního myokardu a asystolii (76).

Při neúčinné transplacentární léčbě a těžkém oběhovém selhání plodu je možno zahájit přímou léčbu a vyřešit tak problém omezeného transplacentárního přenosu antiarytmik. Jako lék první volby se nabízí adenosin, který je bezpečný, efektivní a rychlý v přerušení reentry tachykardie u dětí (77-78). Vzhledem k jeho krátkodobému efektu je však nutné pokračovat

v léčbě dalším antiarytmikem s déletrvajícím účinkem(79). První úspěšná přímá léčba SVT plodu byla provedena v České republice v roce 2000 intraumbilikálním podáním adenosinu s následnou intraumbilikální infuzí amiodaronu (80).

V tabulce jsou přehledně zobrazena všechna farmaka, která je možné použít při ovlivnění fetální tachydysrytmie (81).

Třída	Hlavní účinek	Další účinky	Preparát	Dávkování
I C	Výrazná deprese fáze 0 akčního potenciálu		flecainid	80-480mg/den p.o. 2-3xdenně
III	Prodloužení repolarizace (fáze 3 akčního potenciálu)	Slabý blokátor sodíkového a kalciového kanály, slabý beta-blokátor	amiodaron	200-800mg/den p.o. 1-2x denně
III	Prodloužení repolarizace (fáze 3 akčního potenciálu)	Blokáda beta-adrenergických receptorů	sotalol	60-180 mg/m ² /den p.o.
Další látky s antiarytmickým účinkem	Cholinergní účinek	Pozitivně inotropní efekt	digoxin	0,750-1500 mg/den p.o. 2-3x denně

Tab. 2: přehled nejčastěji používaných antiarytmik při léčbě supraventrikulární tachykardie u plodu, zpracováno s použitím „The Sicilian Gambit“. Eur.Heart J 1991

3. CÍLE PRÁCE

3.1 ANALÝZA DOSTUPNÝCH DAT

Posouzení závažnosti srdečního selhání u plodů s poruchou srdečního rytmu může mít klíčový význam při volbě správného léčebného schématu. V této souvislosti vyvstává řada dosud nezodpovězených otázek. Lze zmírnit známky srdečního selhání plodu podáním látek s pozitivně inotropním účinkem ? Má podání farmak s pozitivně inotropním efektem vliv na zlepšení kontraktility srdeční svaly i při neúspěšné konverzi arytmií ? Má smysl jeho podání při významném srdečním selhání spojeným s hydropsem plodu, kdy je transplacentární průnik omezený? Ovlivní tyto léky kontraktilitu nezralého myokardu nebo je úprava srdečního selhání vázána výhradně na úpravu srdečního rytmu ? Co predikuje úspěšnost konverze tachydysrytmie na sinusový rytmus ? Je konverze tachykardie na sinusový rytmus jedinou možností úpravy srdečního selhání ? Kombinace podání digoxinu a sotalolu je efektivní u plodu bez hydropsu. Zaručuje vyšší transplacentární přenos flecainidu při hydropsu lepší terapeutický efekt než léčba dvojkombinací digoxin-sotalol ? I přes řadu publikací na téma SVT u plodu není jasné schéma, které by optimalizovalo léčebnou strategii. Dosud nebyla vytvořena žádná srovnávací studie posuzující efekt jednotlivých antiarytmik na ovlivnění tachyarytmie u plodu.

Určení spouštěcího mechanismu, který vede k indukci poškození převodního aparátu srdce plodu u seropozitivních matek, by umožnilo zefektivnění přístupu k preventivní léčbě. Dosud je ale tento spouštěcí faktor neznámý (82). Je jím odlišný titr autoprotilátek ? Předpokládáme rovněž, že ke vzniku AV blokády nedochází náhle, ale rozvíjí se postupně. Ultrazvukové vyšetření plodů rizikových matek by mohlo vést k identifikaci AV blokády I.stupně (prodloužení AV převodu), které lze farmakologicky ještě úspěšně ovlivnit. Časná fetální detekce AVB I.stupně a její léčba kortikoidy (83) by mohla zabránit irreverzibilní kompletní blokádě. Rovněž bylo prokázáno, že glukokortikoidy mohou vést ke konverzi AV blokády II. stupně na sinusový rytmus (84). Dlouhodobé podávání glukokortikoidů matce, při již vzniklé kompletní atrioventrikulární blokádě, bylo podpořeno publikacemi, které poukazyvaly na jejich imunomodulační efekt v potlačení rozvoje autoimunitního zánětu myokardu a jeho další progresi v dilatační kardiomyopatii. Léčba glukokortikoidy má však řadu nepříznivých důsledků pro plod, zejména pro vývoj mozku (85-87). Je dlouhodobé podávání kortikoidů matce skutečně přínosem pro prevenci rozvoje kardiomyopatie u dítěte a zlepšuje jeho celkovou prognózu ?

3.2. STANOVENÍ CÍLŮ PRÁCE

Z uvedeného přehledu vyplývá, že srdeční arytmie mohou vést k srdečnímu selhání, hydropsu a při neúspěchu léčby až k úmrtí plodu. Bohužel, dosud neexistuje žádná experimentální studie na zvířecím modelu a studie u lidského plodu je jedinou možností, jak zjistit efekt podání farmak na probíhající arytmii plodu. Proto jsme si stanovili následující cíle:

3.2.1 Analýza mechanismu vzniku prenatálních arytmí, se zvláštním zřetelem na supraventrikulární tachykardii a kompletní atrioventrikulární blokádu. Sledování vlivu typu arytmie na rozvoj srdečního selhání, gestační stáří plodu při diagnóze, význam efektu hladiny autoprotilátek antiRo/La u kompletní AV blokády, možnost detekce AV blokády 1.stupně u rizikových matek s autoimunitním onemocněním a její vliv na další progresi onemocnění.

3.2.2 Vliv podání farmak (kardiotonik, betamimetik a kortikosteroidů) na průběh fetálně zjištěné dysrytmie. Posouzení vlivu stupně srdečního selhání na možnou strategii a úspěšnost léčby prenatální arytmie, analýza úspěšnosti konverze SVT při užití odlišných antiarytmik, vliv léků s pozitivně inotropním účinkem na kontraktilitu fetálního myokardu, vliv imunomodulační léčby na osud plodů s AV blokádou – zejména stupeň srdečního selhání a funkci levé komory.

3.3. HYPOTÉZY

1) Předpokládáme, že srovnávací studie vlivu podání různých farmak pomůže u supraventrikulární tachykardie k optimalizaci léčby a zlepší tím osud nemocných plodů. Analýza dat povede k upřesnění rizikových faktorů vedoucích k neúspěchu konverze supraventrikulární tachykardie a vysokému riziku úmrtí plodu.

2) Není-li možná úprava rytmu u kompletní AV blokády, je nejlepší variantou její prevence. Nejčastější příčinou vzniku kompletní AV blokády plodu je autoimunitní onemocnění matky. U matek s autoimunitním onemocněním však není znám rizikový faktor vzniku arytmie plodu. Analýzou dat by bylo možné ověřit, zda jím je např. výše titru cirkulujících autoprotilátek. Identifikace rizika by umožnila racionalizaci dispenzarizace séropozitivních matek a preventivní léčby.

3) Je AVB I. stupně iniciální fází rozvoje dalšího stupně AV blokády a je její rozvoj do dalších stupňů pozvolný nebo k němu dochází náhle ? Je podávání glukokortikoidů matce spolehlivým protizánětlivým prostředkem při ochranně AV uzlu ? Jsou glukokortikoidy efektivní při ochraně myokardu nevyzrálého srdce a poskytují dostatečnou ochranu před rozvojem myokarditidy ústící do dilatační kardiomyopatie u narozeného jedince ?

4. METODIKA

4.1. ECHOKARDIOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ

Prenatální echokardiografie se zaměřuje na vyšetření srdeční anatomie, funkce myokardu a chlopní, měření srdeční frekvence a celkového zhodnocení stavu fetoplacentární cirkulace. Toto vyšetření je možné provádět od konce prvního trimestru (probíhající 13.-14. gestační týden) až do období bezprostředně před porodem dítěte. I když se vzhledem ke zkvalitňování technických možností ultrazvukových přístrojů zlepšuje zobrazení srdce v prvním trimestru, za optimální období k detailnímu vyšetření se obecně považuje probíhající 16.-22. gestační týden. Zobrazení normální srdeční anatomie spočívá v ultrazvukovém zobrazení základní čtyřdutinové projekce, správného odstupu velkých tepen, vústění plicních a systémových žil a detekce aortálního oblouku. Pro posouzení stavu fetoplacentární cirkulace vždy hodnotíme velikost srdce, přítomnost a charakter toku ve fetálních spojkách (foramen ovale, ductus venosus a ductus arteriosus). Hodnocení srdeční frekvence se provádí obvykle Dopplerovským měření toku ve velkých tepnách nebo v srdeční komoře. Fyziologická srdeční frekvence plodu se pohybuje v rozmezí 120-160 tepů za minutu a je pravidelná.

V echokardiografické laboratoři Dětského kardiocentra provádíme prenatální echokardiografii u matek s rizikovými faktory pro přítomnost srdeční vady (zvýšená nuchální translucence, pozitivní rodinná anamnéza, extrakardiální vady a další), s nemožností správné vizualizace srdeční anatomie, plody s podezřením na nález srdeční vady nebo jejím průkazem a rovněž plody s poruchou srdečního rytmu.

Monitoraci srdečního rytmu plodů séropozitivních matek s rizikem vzniku síňokomorové blokády provádíme rutinně v 18.-20. týdnu a kontrolně vždy ve 26. týdnu.

Pro potřeby této práce byla před vyšetřením odebrána důkladná anamnéza, včetně záznamu o průběhu současného těhotenství, předchozích těhotenstvích, užívaných lécích, příznacích celkového onemocnění matky a výsledků recentních revmatologických nálezů sledovaných matek (zejména přítomnost anti-SSA/Ro autoprotilátek). Všechny údaje byly vkládány do počítačového registru pro pozdější hodnocení.

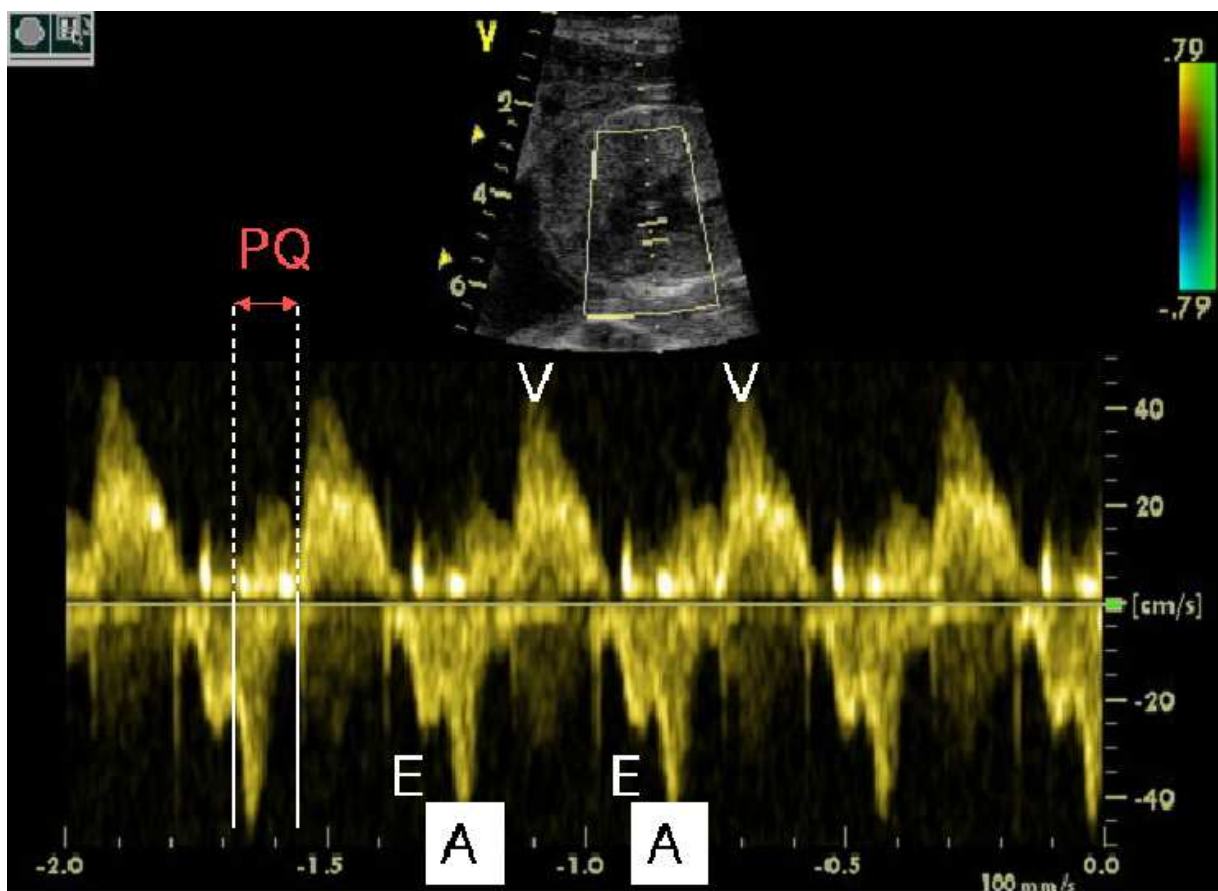
K přesnému stanovení mechanického PQ intervalu byly používány UZ přístroje špičkové technologie (Vivid 7 Dimension a Vivid 7, GE Medical systems) s vysokou opakovací frekvencí. Vyšetření byla prováděna vysokofrekvenčními UZ sondami (3,5-7,5 MHz) s energiemi vylučujícími poškození plodu.

Mechanický PQ interval byl registrován u těhotných sledovaných pro systémové autoimunitní onemocnění a u těhotných, které byly screeningově na našem pracovišti vyšetřeny a u jejichž plodů byla vyloučena porucha srdečního rytmu a srdeční vada.

Do studie stanovení normálního PQ intervalu u fyziologických plodů nebyly rovněž zahrnuty těhotné s podezřením na celkové onemocnění (včetně nově zjištěných anamnestických údajů), užívající jakékoli léky; vyřazeny byly rovněž plody s jinou závažnou extrakardiální anomálií.

Mechanický PQ interval byl měřen z modifikované čtyřdutinové projekce při sklonu vyšetřovací roviny směrem k výtokovému traktu levé komory. Vzorkovací objem byl nastaven tak, aby umožnil simultánní zachycení průtoku přes mitrální chlopeč a eejkci z levé komory. Mechanický PQ interval byl měřen z modifikované čtyřdutinové projekce při sklonu vyšetřovací roviny směrem k výtokovému traktu levé komory. Vzorkovací objem byl nastaven tak, aby umožnil simultánní zachycení průtoku přes mitrální chlopeč a eejkci z levé komory.

Supraventrikulární tachykardie (SVT) byla v období 2000-2012 diagnostikována u 155 plodů. U každého plodu byly hodnoceny známky srdečního selhání, měřena srdeční frekvence síní a komor. V průběhu léčby byl každý plod sledován denně, při úpravě stavu dle potřeb ve zhruba týdenních intervalech. U každé těhotné bylo registrovano její EKG, které bylo opakovaně kontrolováno k posouzení proarytmogenních změn podávaných antiarytmik. U každé těhotné před zahájením léčby byly stanoveny základní metabolické parametry. Hladina digoxinu v séru byla měřena při i.v. podávání léku denně, při perorální formě pak v 1 až 2-týdenních intervalech.



Obr 9.: metodika měření mechanického PQ intervalu z modifikované apikální 4-dutinové projekce. Vzorkovací objem Dopplerovského měření je umístěn tak, aby simultánně registroval vtok a výtok z komory. PQ interval měřen mezi začátkem síňové kontrakce (A) a začátkem kontrakce levé komory (V). E – pasivní plnění levé komory










4.2 STATISTICKÉ METODY

Všechny soubory byly testovány na normalitu rozložení a shodu variance. V případě normálního rozložení dat jsme použili parametrické testy (nepárový nebo párový T-test pro testování rozdílů a Pearsonova lineární regrese pro zjišťování korelací), v opačném případě neparametrický test (Wilcoxonův) pro testování rozdílů. Rozdíly v incidenci byly testovány χ^2 testem a u incidencí menších než 5% Fisherovým testem. Za statisticky významné jsme považovali rozdílly a korelace s hodnotou $P < 0.05$ (a u parametrických testů se sensitivitou testu > 0.80). V multifaktoriálních modelech jsme považovali za významné parametry s $P < 0.05$. Pro vysokou variabilitu mechanického atrioventrikulární intervalu jsme jako normu použili 99% interval spolehlivosti.

4.3. MOŽNOSTI HODNOCENÍ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Srdeční selhání bylo hodnoceno na základě měření frakce zkrácení levé komory, přítomnosti výpotků event. hydropsu plodu, kardiothorakálního indexu a dle celkového parametru tzv. Skóre srdečního selhání - Fetal Heart Failure Score (FHFS, Falkensammer 2001). Srovnávány byly nálezy z iniciálního vyšetření a po léčbě. Pro posouzení charakteru toku v příslušných cévách se používá pulsní Dopplerovská echokardiografie.

SKÓRE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ (0 – 10 b.)

	NORMÁL (2 body)	- 1 bod	- 2 body
UA			
UV			
DV			
CTI	< 0.35	0.35 – 0.50	> 0.50
SRDEČNÍ FUNKCE	SF > 0.28 TI / MI - 0	SF < 0.28 TI	SF < 0.28 TI+MI
HYDROPS	NE	1 výpotek	Výpotky Edém podkoží

Obr.10 : Skóre srdečního selhání u plodu (dle Falkensammera 2001).

UA – charakter toku v arteria umbilicalis, UV – charakter toku ve vena umbilicalis, DV – charekter toku v ductus venosus, CTI – kardiothorakální index, SF – frakce zkrácení, MI – mitrální regurgitace, TI – trikuspidální regurgitace

Kardiothorakální index se stanovuje poměrem velikosti plochy srdce a hrudníku v transversální rovině v místě největšího rozměru srdce. Srdeční funkci hodnotíme pomocí M-způsobu zobrazení a číselně se vyjadřuje pomocí frakčního zkrácení – SF. Frakční zkrácení se stanoví výpočtem jako poměr zmenšení velikosti srdeční komory v systole proti end-diastolickému rozměru levé komory v dlouhé srdeční ose. Hydropsem rozumíme přítomnost tekutiny v alespoň 2 tělních dutinách nebo přítomnost tekutiny v tělní dutině a edému podkoží.

4.4. CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Délka AV převodu byla měřena u těhotných sledovaných pro systémové autoimunitní onemocnění a rovněž u těhotných, které byly screeningově na našem pracovišti vyšetřeny a u jejichž plodů byla vyloučena porucha srdečního rytmu a srdeční vada.

Do studie ke stanovení normálního PQ intervalu u fyziologických plodů nebyly rovněž zahrnuty těhotné s podezřením na celkové onemocnění (včetně nově zjištěných anamnestických údajů), užívající jakékoli léky. Vyřazeny byly rovněž plody s jinou závažnou extrakardiální anomálií. V období 2007-2010 jsme v echokardiografické laboratoři vyšetřili více než 200 plodů bez vrozené srdeční vady. Některé musely být ze studie vyloučeny pro medikaci matky (nejčastěji při dysfunkci štítné žlázy), u některých bylo nemožné vzhledem k nízké echogenitě matky provést spolehlivé měření mechanického PQ intervalu a další plody byly vyřazeny pro závažné extrakardiální anomálie, které by mohly alterovat hemodynamiku.

Přesné změření mechanického PQ intervalu bylo možné u 180 fyziologických plodů od 18. do 38. gestačního týdne (medián 25). V období 2007-2010 bylo vyšetřeno celkem 38 těhotných sledovaných pro autoimunitní onemocnění. Z nich u 17 z posledního vyšetření nebyly přítomny žádné autoprotilátky, 18 bylo v době mezi 20.-26. týdnem léčeno z indikace revmatologa (7 medrol, 10 prednison, 1 anopyrin).

Kompletní AV blokáda byla zjištěna u 24 plodů. U všech plodů bylo provedeno kompletní echokardiografické vyšetření s posouzením frekvence srdečních komor a známek srdečního selhání v okamžiku diagnózy, při nastavené léčbě a před porodem.

Osudy všech plodů s kompletní AV blokádou byly získány z dokumentace sledovaných pacientů v arytmiologické ambulanci Dětského kardiocentra. Sledovány byly implantace kardiostimulátoru, rozvoj kardiomyopatie a dalších eventuálních komplikací.

Supraventrikulární tachykardie (SVT) byla v období 2000-2012 diagnostikována u 155 plodů. Léčeno bylo transplacentárně 86 plodů se SVT s AV převodem 1:1 dle 2 různých protokolů digoxinem (n=52) nebo flekainidem (n=34). Úspěšnost léčby byla definována jako konverze na sinusový rytmus (AFL) a konverze nebo zpomalení frekvence o $\geq 15\%$ (SVT 1:1).

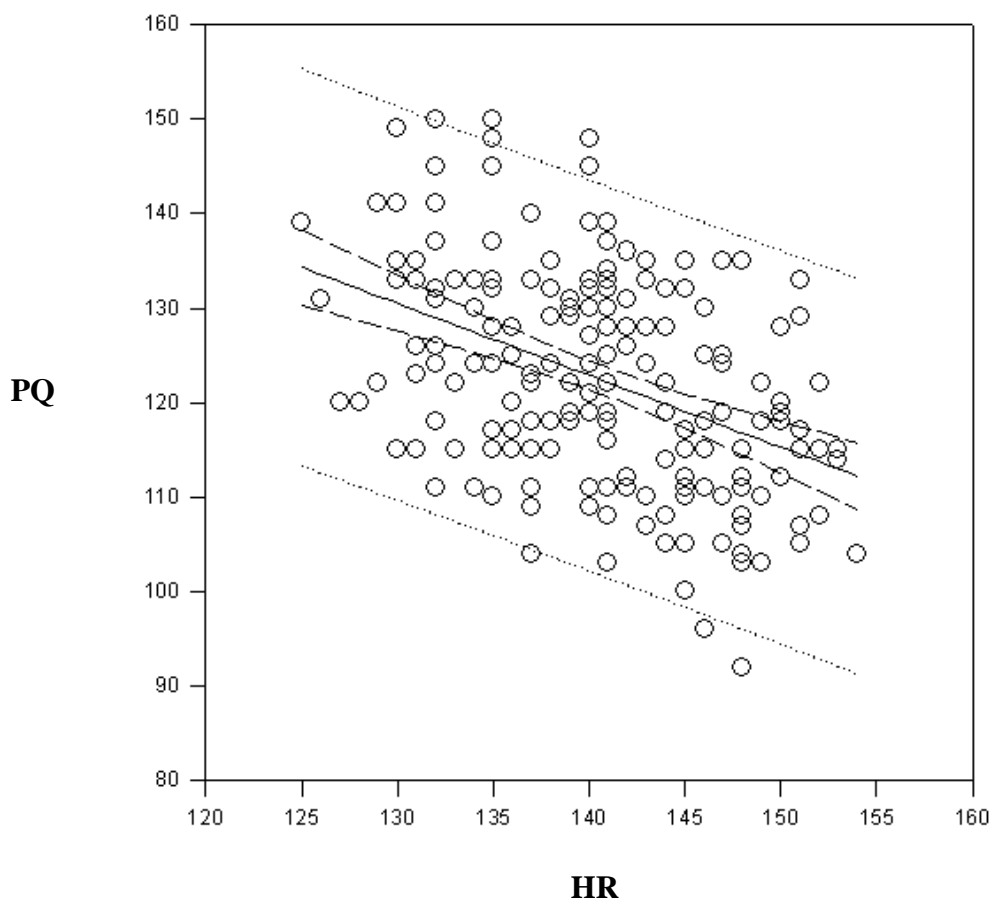
Plody s diagnostikovanou SVT byly sledovány v úvodu léčby denně, při konverzi na sinusový rytmus pak maximálně v 2 týdenních periodách. Hodnoceny byly známky srdečního selhání před zahájenou léčbou, v jejím průběhu a při posledním vyšetření před narozením. Součástí analýzy SVT bylo i simultánní zobrazení toku v ascendentní aortě a horní duté žíle k určení přesného typu arytmie.

5. VÝSLEDKY

5.1. ATRIOVENTRIKULÁRNÍ BLOKÁDA

5.1. 1. Určení délky atrioventrikulárního převodu u zdravých plodů

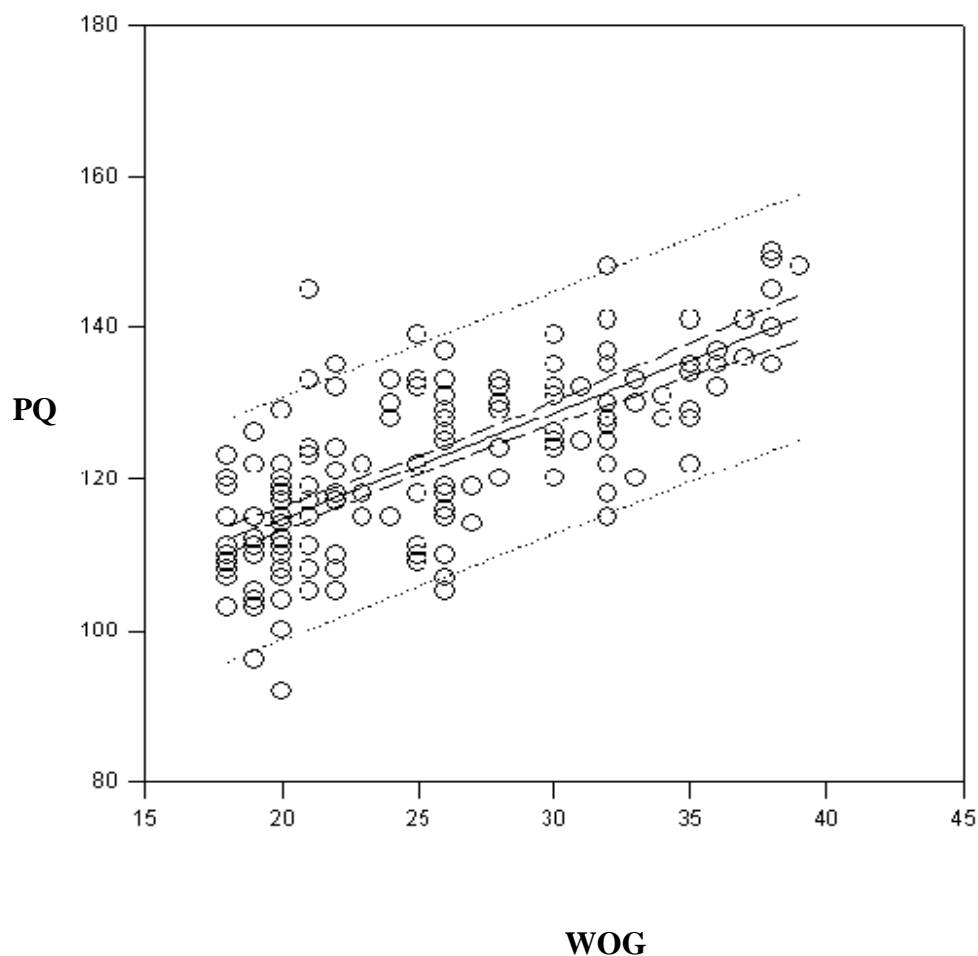
Mechanický PQ interval měřený ultrazvukem u fyziologických těhotných, byl vztažen ke gestačnímu týdnu a srdeční frekvenci v okamžiku měření. V případě výrazné diskrepance mezi stanoveným gestačním stářím plodu dle poslední menstruace matky a ultrazvukovým vyšetřením, jsme naměřený PQ interval korelovali s gestačním stářím dle ultrazvuku. Mechanický PQ interval byl úspěšně korelován s gestačním týdnem a srdeční frekvencí. PQ negativně koreluje s tepovou frekvencí, zkracuje se s narůstající srdeční frekvencí.



Obr.9: Lineární regrese PQ intervalu (PQ) v msec a srdeční frekvence (HR) vyjadřující vztah ultrazvukem změřené délky atrioventrikulárního převodu(PQ) k srdeční frekvenci plodu:

při klesající klesající srdeční frekvenci plodu se délka PQ intervalu lineárně prodlužuje, $P < 0,001$, $R^2 = 0,184$.

Obdobným způsobem jsme provedli vzájemnou korelaci mechanického PQ intervalu a gestačního stáří plodu dle dosaženého týdne. PQ interval se prodlužuje s narůstajícím gestačním týdnem plodu. Přitom nebyl zjištěn žádný vztah mezi tepovou frekvencí a gestačním týdnem ($P=0,385$).



Obr.10: *Lineární regrese PQ intervalu (PQ) v msec a gestačního týdne (WOG), ultrazvukem měřená délka mechanického atrioventrikulárního převodu se lineárně prodlužuje s pokračujícím gestačním stáří plodu, $P < 0,001$, $R^2 = 0,511$*

Na základě výše uvedených korelací jsme mohli určit normy PQ intervalu při různém gestačním týdnu plodu a různé tepové frekvenci. 3-D graf vztahu PQ – WOG – HR nebylo možné vytvořit. Vzhledem k velké variabilitě mechanického AV intervalu považujeme za normální u fyziologických plodů hodnoty mezi 1 – 99 %.

V tabulce jsou uvedeny normy PQ intervalu ke každému gestačnímu týdnu plodu. Na základě námi vytvořených norem považujeme hodnotu PQ ve 20. týdnu nad 130 msec a/nebo ve 26. týdnu nad 140 msec za AV blok I.stupně.

WOG	1%	99%
16	93,1	125,1
17	94,5	126,5
18	95,9	127,9
19	97,3	129,3
20	98,7	130,7
21	100,1	132,1
22	101,5	133,6
23	102,9	135,0
24	104,3	136,4
25	105,7	137,8
26	107,1	139,2
27	108,5	140,6
28	109,9	142,0
29	111,2	143,4
30	112,6	144,8
31	114,0	146,2
32	115,4	147,6
33	116,8	149,0
34	118,2	150,4
35	119,6	151,9
36	121,0	153,3
37	122,4	154,7
38	123,8	156,1

Tab.3: Mechanický PQ interval (msec) vztažen ke gestačnímu týdnu (WOG). V tabulce je uvedeno fyziologické rozmezí PQ intervalu mezi 1. a 99. percentilem pro jednotlivé gestační stáří plodu od 16. do 38. týdne.

Dále jsme určili fyziologické rozmezí PQ intervalu v závislosti na různé srdeční frekvenci plodu (tab.4).

HR	1%	99%	HR	1%	99%
100	132,4	174,2	141	101,3	142,9
101	131,6	173,4	142	100,6	142,1
102	130,9	172,7	143	99,8	141,4
103	130,1	171,9	144	99,1	140,6
104	129,4	171,1	145	98,3	139,8
105	128,6	170,4	146	97,5	139,1
106	127,9	169,6	147	96,8	138,3
107	127,1	168,9	148	96,0	137,5
108	126,3	168,1	149	95,3	136,8
109	125,6	167,3	150	94,5	136,0
110	124,8	166,6	151	93,7	135,2
111	124,1	165,8	152	93,0	134,5
112	123,3	165,0	153	92,2	133,7
113	122,5	164,3	154	91,5	133,0
114	121,8	163,5	155	90,7	132,2
115	121,0	162,7	156	90,0	131,4
116	120,3	162,0	157	89,2	130,7
117	119,5	161,2	158	88,4	129,9
118	118,8	160,5	159	87,7	129,1
119	118,0	159,7	160	86,9	128,4
120	117,2	158,9	161	86,2	127,6
121	116,5	158,2	162	85,4	126,8
122	115,7	157,4	163	84,7	126,1
123	115,0	156,6	164	83,9	125,3
124	114,2	155,9	165	83,1	124,6
125	113,5	155,1	166	82,4	123,8
126	112,7	154,3	167	81,6	123,0
127	111,9	153,6	168	80,9	122,3
128	111,2	152,8	169	80,1	121,5
129	110,4	152,0	170	79,3	120,7
130	109,7	151,3	171	78,6	120,0
131	108,9	150,5	172	77,8	119,2
132	108,1	149,8	173	77,1	118,4
133	107,4	149,0	174	76,3	117,7
134	106,6	148,2	175	75,6	116,9
135	105,9	147,5	176	74,8	116,2
136	105,1	146,7	177	74,0	115,4
137	104,4	145,9	178	73,3	114,6
138	103,6	145,2	179	72,5	113,9
139	102,8	144,4	180	71,8	113,1
140	102,1	143,6			

Tab.4: Mechanický PQ interval (msec) vztažen k srdeční frekvenci (HR), měření provedeno u plodů z fyziologického těhotenství bez srdeční nebo extrakardiální vady. Ke každé fyziologické srdeční frekvenci od 100 do 180 tepů/min. je určeno normální rozmezí ultrazvukem změřeného mechanického PQ intervalu mezi 1.-99. percentilem.

5.1.2. Stanovení délky atrioventrikulárního převodu u plodů matek s autoimunitním onemocněním

Vyšetřili jsme těhotné ženy, které byly ve sledování na revmatologii pro prokázané systémové onemocnění, a které patřily k rizikové skupině pro možný vývoj převodní poruchy plodu. U všech těhotných bylo provedeno kontrolní revmatologické vyšetření v průběhu 1. nebo 2. trimestru (vždy ale nejpozději do 18. gestačního týdne) a zjišťovány byly titry přítomných cirkulujících autoprotilátek. U plodů těchto těhotných jsme měřili mechanický PQ interval ve 20. a ve 26. gestačním týdnu. Při prodlouženém AV intervalu na vstupním vyšetření, byly těhotné kontrolovány častěji dle potřeby. AV blokáda I.stupně byla diagnostikována u 2 plodů ve 26. týdnu u matek s pozitivními anti SS-A/Ro (tzn. u 2 plodů z celkově 21 s pozitivními anti SS-A/Ro = 9,5%), V obou případech byl PQ interval ve 20. týdnu v normě. Oba plody byly od počátku léčeny medrolem; k další progresi AV bloku již nedošlo. U žádného z vyšetřených plodů nebyla přítomna AV blokáda II. nebo III. stupně.

V přehledné tabulce (tab.5) jsou uvedeny délky PQ intervalu a srdeční frekvence plodů ve 20. a 26. gestačním týdnu. U každého plodu byla provedena při každém vyšetření vždy 2 měření. V tabulce jsou uvedeny titry autoprotilátek dle provedeného odběru v průběhu těhotenství (Ab) a revmatologem indikované léky.

PAC.	PQ 20	HR 20	PQ 20	HR 20	PQ 26	HR 26	PQ 26	HR 26	Ab	Léky
1	122	148	126	143	107	150	125	134	poz anatiRo/LA	prednison
2	118	134	103	141	115	135	107	123	slabě + antiRo	0
3	129	136	122	139	129	141	126	138	negat	0
4	100	141	96	146	118	144	100	144	slabě + antiRo/La	prednison
5	118	139	118	141	118	139	122	139	negat	0
6	111	141	114	144	137	144	129	138	negat	0
7	107	149	104	127	107	143	100	140	slabě antiRo/La +	0
8	111	149	111	146	115	153	122	147	antiRo/La +	prednison
9	129	149	111	138	118	142	115	138	negat	prednison
10	118	141	118	147	118	146	118	142	negat	0
11	115	150	130	146	115	150	122	149	anti Ro/La negat.	medrol
12	111	133	104	150	115	149	111	150	antiRo/La +	0
13	111	123	111	122	118	134	125	136	negat	0
14	115	148	115	150	120	135	130	125	ACLA IgM slabě +	medrol
15	104	138	100	143	107	137	111	138	slabě + antiRo	prednison
16	111	150	111	146	118	144	122	135	antiRo/La neg.	medrol
17	110	143	110	143	114	143	118	136	antiSS-A/Ro +	0
18	111	145	111	143	103	143	103	144	negat	medrol
19	130	146	130	146	118	145	104	150	negat. Ro/La	0
20	110	160	110	155	125	152	129	157	antiRo/LA +	0
21					111	140	111	136	negat	0
22	122	140	126	141	133	141	140	146	antiRo poz.	medrol
23	118	149	118	150	133	130	122	133	negat	0
24	118	143	118	149	124	141	118	132	negat	0
25	96	156	118	142	122	132	115	136	slabě + antiRo/La	0
26	122	156	122	150	107	155	133	151	slabě + antiRo	prednison
27	96	141	96	142	118	141	125	136	antiRo/La poz.	medrol
28	104	150	100	151	90	154	96	147	anti SS-A/Ro silně +	prednison
29	122	149	104	160	118	149	114	153	antiSS-A/Ro +	prednison
30	104	144	107	144	115	135	115	137	anti SS-A/Ro +	prednison
31	118	135	118	137	118	148	115	149	negat	0
32	107	140	110	142	133	135	126	137	slabě + antiRo	0
33	118	144	110	139	133	141	125	136	negat	0
34	109	147	115	148	129	138	125	128	negat	0
35	115	137	115	137	130	146	130	146	ACLA IgM slabě +	anopyrin
36	111	140	125	130	126	140	129	138	ACLA IgM slabě +	0
37	111	157	122	145	136	147	140	140	anti SSA/Ro +	medrol
38	126	145	129	145	118	144	125	150	negat	prednison

Tab.5: mechanický PQ interval u těhotných (PAC) se systémovým onemocněním, výsledky PQ intervalu byly měřeny vždy 2x ve 20. týdnu (PQ 20) a 2x v 26. týdnu (PQ 26) a interval byl vztažen k srdeční frekvenci plodu při měření v daném gestačním týdnu (HR20 resp. HR26).

5.1.3. Rizikové faktory vedoucí k prenatálnímu rozvoji AV blokády a jejich predikce

V průběhu studie bylo vyšetřeno 38 matek z rizikové skupiny autoimunitního onemocnění. U žádné z nich se kompletní blokáda neobjevila. Pouze jediný plod měl AV blok I. stupně, který dále neprogredoval – a to ani u narozeného dítěte. Při retrospektivní analýze všech vyšetřených rizikových těhotných (celkem 127 těhotných s pozitivními autoprotilátkami při posledním vyšetření nebo anamnesticky), se AV blokáda rozvinula u 1 těhotné, u které byl ve 20. týdnu AV blok I.

Celkem byl kompletní AV blok prenatálně zjištěn u 24 těhotných. Cirkulující autoprotilátky byly zjištěny u 18 z nich. Znamá hladina titrů anti-Ro/La byla u 11 z nich a výše hladin se lišily. Z anamnézy byla zjištěna proběhlá viróza u 5/22 (22,7%). U vrozených srdečních vad byl z našeho fetálního souboru zjištěna proběhlá viróza u 21,7% matek (V.Tomek, AEPC, 2005). Rozdíl těchto hodnot byl statisticky nevýznamný.

Žádný jiný faktor nebyl prokázán jako statisticky významný (věk matky, doba od diagnózy systémového onemocnění ke vzniku AVB III u plodu, typ systémového onemocnění, regionální rozdíly).

5.1.4. Zhodnocení známek srdečního selhání ve vztahu ke komorové frekvenci plodu, medikamentózní léčbě a aktivitě systémového onemocnění matky.

V laboratoři Dětského kardiocentra bylo vyšetřeno a sledováno celkem 24 plodů s kompletní AV blokádou. Průměrná tepová frekvence v okamžiku diagnózy byla $58 \pm 9,4$ tepů/min. Diagnóza byla stanovena mezi 19. a 32. týdnem (medián 21 týdnů). Anti-Ro a/nebo anti-La autoprotilátky byly přítomny u 18 z nich (75%).

22/24 plodů pokračovalo k porodu, 1 těhotenství bylo ukončeno na základě přání rodičů a 1 plod odumřel při rozsáhlém hydrospu. Kompletní blok se upravil u 2 plodů – v obou případech se ale jednalo o intermitentní AVB III a převažoval měnlivý AVB I-II.

Známky srdečního selhání byly přítomny u 15 z 20 plodů s AVB III.

22 plodů bylo řádně porozeno v termínu. Díky spolupráci s gynekologicko-porodnickou klinikou FN v Motole je možné v posledních letech porod per vias naturales při monitoraci plodu pomocí pulzní oxymetrie. Z 20-ti narozených dětí s kompletním AV blokem, jich 15 vyžadovalo implantaci kardiostimulátoru v různém věku (1 den – 2 roky, medián 2 týdny).

U dvou z nich došlo k pozdější pacemakerem indukované kardiomyopatii a musel být u nich proveden upgrade na biventrikulární resynchronizaci. U obou dětí se dysfunkce levé komory upravila (v horizontu týdnů resp. měsíců).

Léčebný protokol, který v současné době používáme, vychází z multicentrické studie srovnávající osud plodů léčených kortikosteroidy s transplacentárním průnikem a plody bez kortikoterapie (Jaeggi, 2004). I když je v této publikaci limitní, že se jedná o chronologickou studii (dřívější období bez léčby versus pozdější všechny plody léčené), tak v době kdy jsme se rozhodovali o způsobu léčby kompletní AV blokady plodu, žádná jiná komparativní studie k dispozici nebyla.

Léčebný protokol u plodů s kompletní AV blokádou:

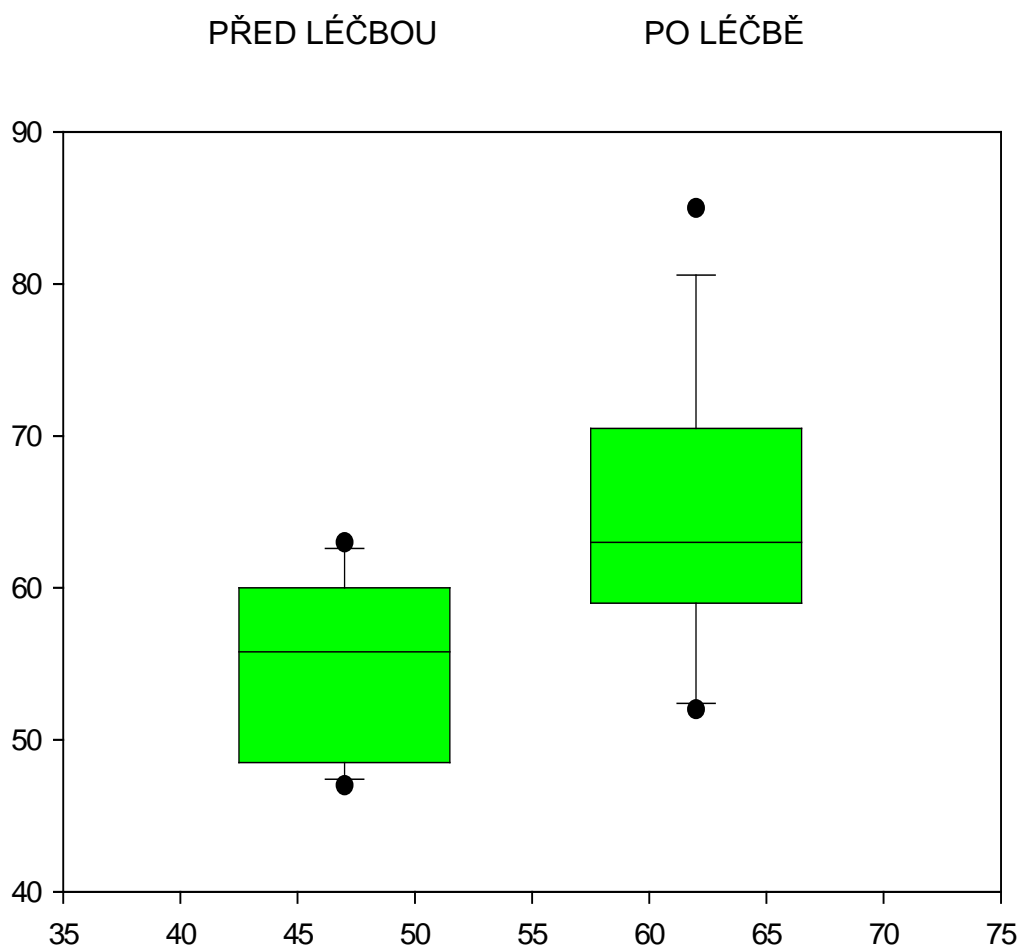
1. kortikosteroidy: indikace - séropozitivní matky

- iniciální dávka dexamethasonu 4 – 8 mg/kg/den po dobu 2 týdnů
- pokračování dexamethasonu 4mg do začátku 3. trimestru
- 3. trimestr snížení na 2 mg/kg/den

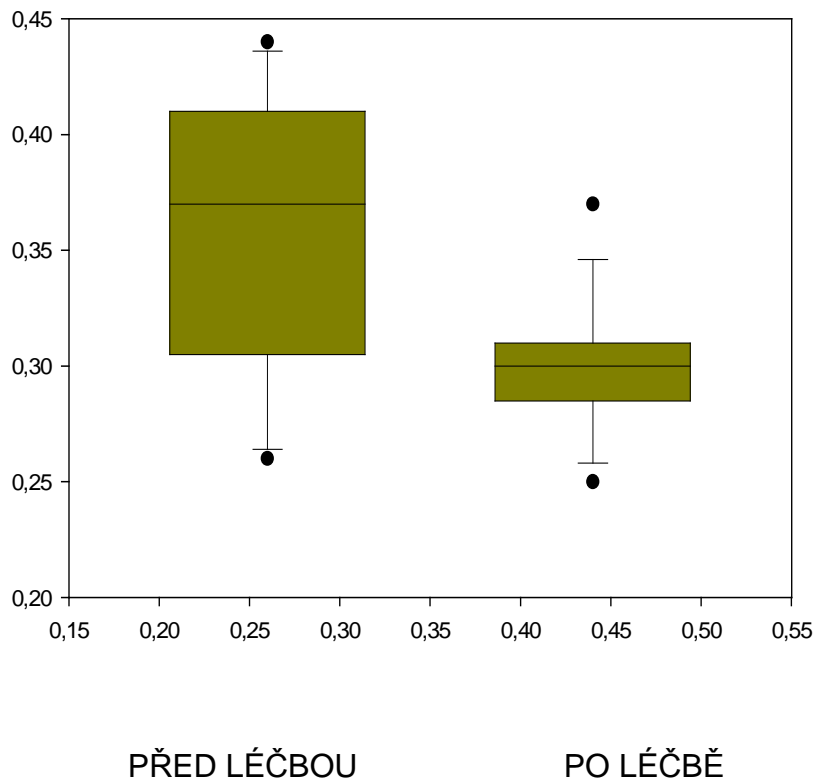
2. beta-sympatomimetika – indikace při snížení tepové frekvence pod 55/min

dávka salbutamol 3-4x 10 mg

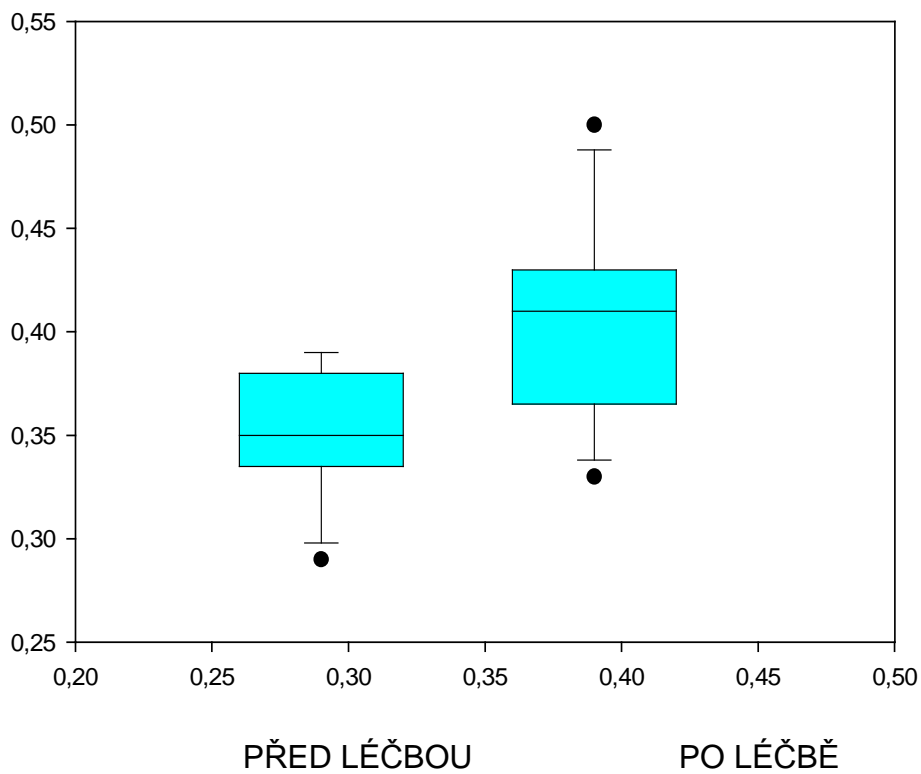
U 14 plodů vyšetřených od roku 1997 jsme mohli provést prospektivní vyšetření hemodynamických parametrů. Ze 14 sledovaných a léčených plodů byla u deseti kombinace kortikosteroidů, u tří jen kortikosteroidů a u jednoho z nich samostatné podávání salbutamolu pro bradykardii. U 12 ze 14 plodů byly prokázány autoprotilátky. Před léčbou bylo 8 ze 14 plodů hydropických (všechny měly tepovou frekvenci pod 60/min.). Po léčbě se frakce zkrácení zlepšila z 0.34 ± 0.05 na 0.41 ± 0.06 ($p=0,03$), kardiothorakální index se zmenšil z 0.35 ± 0.09 na 0.31 ± 0.06 ($p=0,01$) a skóre srdečního selhání (FHS) se upravilo z 7.82 ± 1.72 na 9.27 ± 0.65 . Díky léčbě se zvýšila srdeční frekvence komor (tepová frekvence) z 55.75 ± 7.36 na 63.25 ± 10.48 ($p=0,02$).



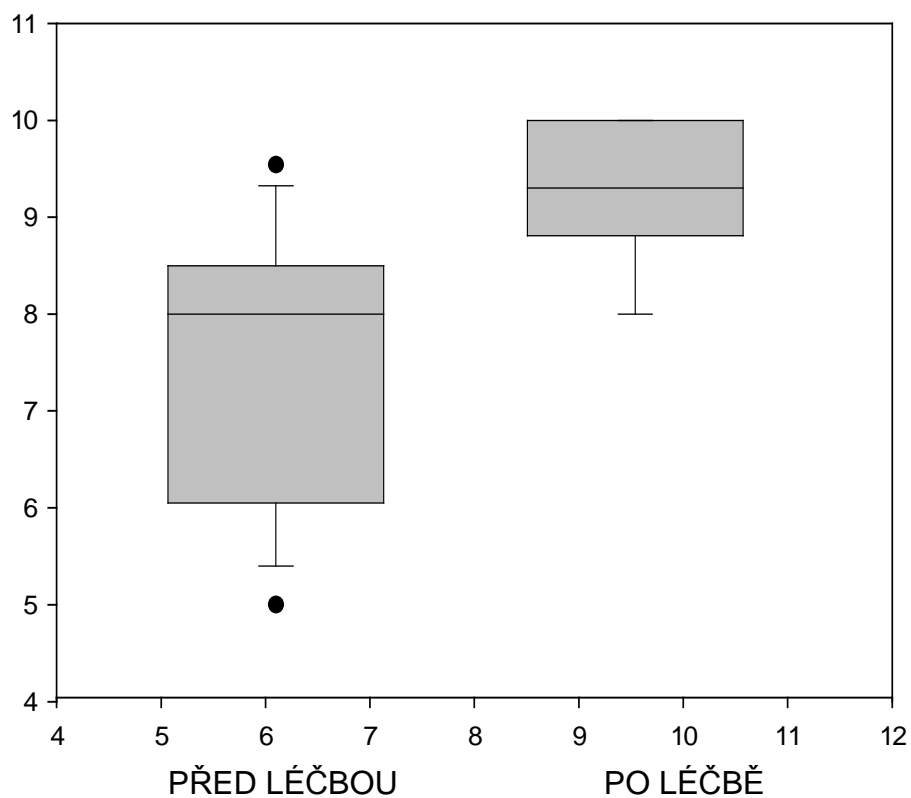
Graf 1: Frekvence komor plodů léčených pro kompletní AV blokádu, její vzestup po léčbě byl statisticky signifikantní ($p=0,02$).



Graf 2: Kardiothorakální index plodů léčených pro kompletní AV blokádu, ($p=0,01$)



Graf 3: Frakce zkrácení levé komory plodů léčených pro kompletní AV blok, $p=0,03$



Graf 4: Skóre srdečního selhání plodů léčených pro kompletní AV blokádu, $p=0,01$.

Výsledky byly použity v multicentrické studii Pracovní skupiny Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC): Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. Eliasson,H. Sonesson,S.E. Sharland,G. Granath,F. Simpson,J.M. Carvalho,J.S. Jičínská,H. Tomek,V. Dangel,J. Zielinsky,P. Respondek-Liberska,M. Freund,M.W. Mellander,M. Bartrons,J. Gardiner,H.M, *Circulation* 124 (18): 1919-1926, 2011

5.2. TACHYDYSRYTMIE – SUPRAVENTRIKULÁRNÍ TACHYKARDIE

5.2.1. Srovnání 2 léčebných protokolů digoxin versus flecainid

Srovnání 2 léčebných protokolů SVT plodu ve stejném časovém období je naší původní prací a v době vzniku této studie nebyla žádná taková komparativní studie publikována.

Výsledky: SVT (poměr síňové a komorové frekvence 1:1): krátký VA interval (reentry supraventrikulární tachykardie) mělo 69 a dlouhý VA interval (ektopická SVT) 17 plodů. Hydrops byl přítomen u 30 z 86 (35%) plodů se supraventrikulární tachykardií (SVT). Kritériem úspěšnosti léčby SVT byla konverze na sinusový rytmus nebo zpomalení frekvence komor o více než 15%. Digoxinem bylo léčeno 52 a flecainidem 34 plodů. Obě skupiny se lišily ve stáří matky (27 let digoxin, 31 let flecainide, $p < 0,05$), přítomností hydropsu (digoxin 21/40%, flecainide 7/21%, $p = 0,03$) a typu supraventrikulární tachykardie (dlouhý AV interval – digoxin 8/14% a flecainide 9/27%, $p = 0,04$).

Došli jsme k závěru, že úspěšnost léčby SVT má jasný vztah k přítomnému hydropsu plodu a způsobu léčby:

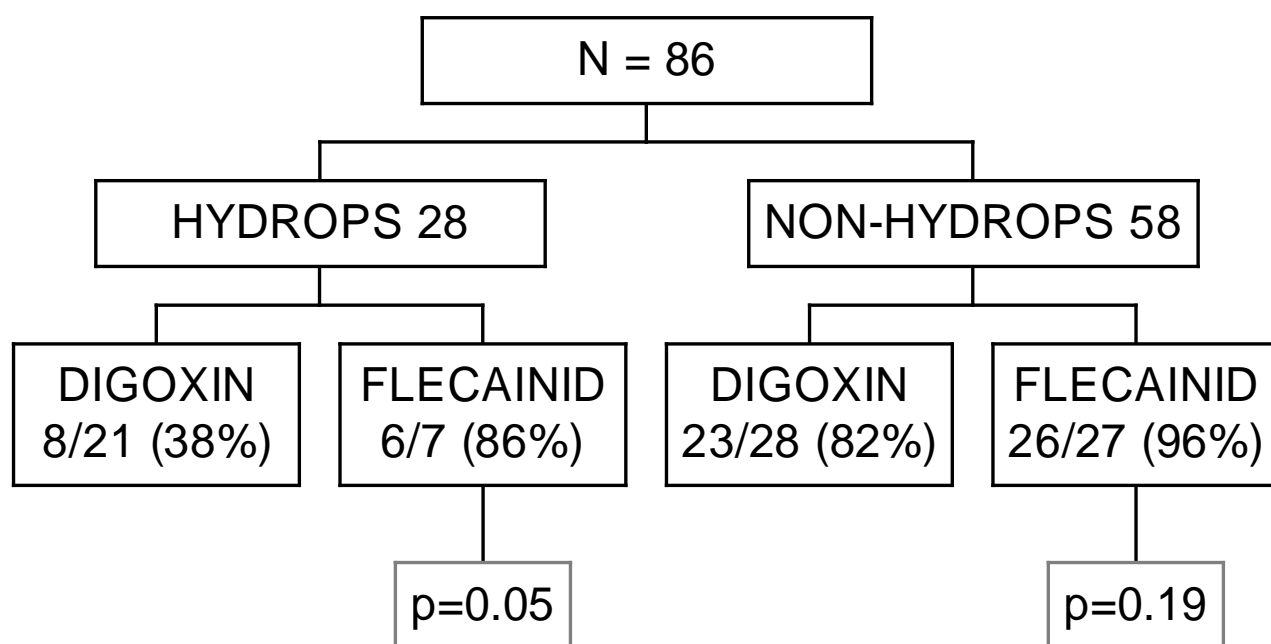
- U non-hydropických plodů byl digoxin úspěšný u 23 z 28 (82%) a flecainidu u 26/27 (96%), $p = 0,19$.
- U hydropických plodů byla léčba digoxinem úspěšná u 8/21 (38%) a flecainide 6/7 (86%), $p = 0,05$.

Ukázalo se, že je zřejmá souvislost mezi použitou léčbou SVT a mechanismem arytmie:

- Léčba SVT s krátkým intervalem byla úspěšná při užití digoxinu v 31/44 (70%), u flecainidu v 24/25 (92%), $p = 0,01$.
- SVT s dlouhým VA intervalem (neboli ektopickou supraventrikulární tachykardií) byla úspěšně léčena digoxinem u 4/8 (50%) a flecainidem u 7/9 (78%), $p = 0,03$. Další antiarytmikum bylo přidáno z důvodu nedostatečného efektu inicálního léku u 19/52 (37%) léčených plodů digoxinem a 2/34 (6%) flecainidem, $p = 0,002$. Intrauterinně nebo časně postnatálně zemřelo 9/52 (17%) případů léčených digoxinem a 0/34 flecainidem, $p = 0,03$.

Výsledky síňového flutteru (AFL): hydrops byl přítomen u 8/25 (32%). K léčbě bylo jako iniciální lék použito digoxinu, zejména pro jeho negativní dromotropní efekt a tím zajištění efektivní funkční blokády převodu vzruchu ze síní na komory.

Léčba byla úspěšná u 87% případů. Přítomnost hydropsu neměla žádný prokazatelný efekt na léčbu a žádný z plodů nezemřel. Další antiarytmikum bylo přidáno k digoxinu v 15/25 případů (60%), ve všech případech se jednalo o sotalol.



Graf 5. Porovnání úspěšnosti léčby supraventrikulární tachykardie dle přítomnosti hydropsu, měřítkem úspěšnosti zvolené léčby byla konverze na sinusový rytmus nebo zpomalení srdeční frekvence o více než 15%.

	Úspěch léčby		
	ANO	NE	P
Počet plodů, N (%)	66	20	
Frekvence komor	239±25	242±32	ns
Krátký VA interval, N (%)	45 (65)	6 (35)	0.018
Digoxin	35 (53)	3 (15)	ns
Hydrops	14 (21)	14 (70)	0.001

Tab.6: Vliv faktorů na úspěch léčby SVT plodu, mnohotočenná logistická regrese, N=86.

5.2.2. Vliv podání antiarytmik na vývoj srdečního selhání u plodů se supraventrikulární tachykardií (SVT)

Provedli jsme prospektivní studii u 32 plodů zaměřenou na vývoj srdečního selhání u plodů s diagnostikovanou SVT. Srdeční selhání bylo hodnoceno obdobným způsobem jako u plodů s kompletní AV blokádou, tj. na základě měření frakce zkrácení levé komory, přítomnosti výpotků event. hydropsu plodu, kardiotorakálního indexu a dle celkového parametru tzv. Skóre srdečního selhání - Fetal Heart Failure Score (FHFS, Falkensammer 2001). Porovnávána byla vyšetření před zahájením léčby s posledním vyšetřením před porodem. 22 plodů bylo léčeno digoxinem, 9 kombinací digoxinu a sotalolu a 1 plod vzhledem k progresi hydropsu refrakterní na léčbu byl léčen intraumbilikálním podáním amiodaronu. Gestační stáří plodů se pohybovalo od 22. do 35. týdne (medián 32. týden). Srdeční frekvence před léčbou byla 207-290 (medián 242) tepů/min. 31 se živě narodilo a 1 plod zemřel.

Konverze na sinusový rytmus se podařilo dosáhnout u 24 (75%). Ve skupině plodů s úspěšnou konverzí SVT na sinusový rytmus došlo ke statisticky signifikantní úpravě všech měřených parametrů srdečního selhání: CTI před léčbou/po léčbě $0,330 \pm 0,0561$ na $0,278 \pm 0,0481$ ($p < 0.001$), frakční zkrácení z $0,284 \pm 0,0632$ na $0,352 \pm 0,0687$ ($p < 0.001$), A/V index toku dolní duté žíly z $0,774 \pm 0,201$ na $0,401 \pm 0,146$ ($p < 0.001$), skóre srdečního selhání z $6,267 \pm 2,017$ na $9,800 \pm 0,414$ ($p < 0.001$). U plodů bez konverze na sinusový rytmus se mírně zlepšila funkce levé komory, frakční zkrácení se zvýšilo z $0,193 \pm 0,0616$ na $0,253 \pm 0,111$ ($p = 0,05$). Další známky srdečního selhání se neupravily: CTI $0,341 \pm 0,0724 / 0,329 \pm 0,0694$ (ns), , A/V index $0,859 \pm 0,428 / 0,907 \pm 0,418$ (ns), skóre srdečního selhání $5,250 \pm 2,252 / 5,875 \pm 2,588$ (ns).

Při porovnání vstupních nálezů u skupin plodů úspěšně vs. neúspěšně konvertovaných na sinusový rytmus jsme zjistili, že obě skupiny se lišily pouze ve frakčním zkrácení levé komory. Významnost dysfunkce levé komory, při zřejmě déle trvajícím SVT, nese riziko pro neúspěšnou konverzi srdečního rytmu.

Ostatní parametry, jako rychlost srdeční frekvence, typ arytmie, gestační stáří plodu nemají žádný významný vliv na úspěch intrauterinní léčby.

Parametr	Soubor	N	Před léčbou Střední hodnota ±	P	Po léčbě Střední hodnota ±	P
Kardiothorakální index (CTI)	Všichni	32	0,333 ± 0,0595	NS	0,291 ± 0,0575	0.001
	Úspěšně léčení	24	0,330 ± 0,0561		0,278 ± 0,0481	0.001
	Neúspěšně	8	0,341 ± 0,0724		0,329 ± 0,0694	NS
Frakční zkrácení (SF)	Všichni	32	0,261 ± 0,0738	0.001	0,327 ± 0,0907	0.001
	Úspěšně léčení	24	0,284 ± 0,032		0,352 ± 0,0687	0.001
	Neúspěšně	8	0,193 ± 0,0616		0,253 ± 0,111	NS
A/V index (AVI)	Všichni	32	0,842 ± 0,338	NS	0,614 ± 0,469	0.02
	Úspěšně léčení	24	0,774 ± 0,201		0,401 ± 0,146	0.001
	Neúspěšně	8	0,859 ± 0,428		0,907 ± 0,418	NS
Skóre srdečního selhání	Všichni	32	6,156 ± 2,142	NS	8,813 ± 2,147	0.001
	Úspěšně léčení	24	6,267 ± 2,017		9,800 ± 0,414	0.001
	Neúspěšně	8	5,250 ± 2,252		5,875 ± 2,588	NS

Tab.7: Srdeční selhání u plodů se supraventrikulární tachykardií, hodnocenými parametry byly: kardiothorakální index vyjadřující velikost srdce (měřeno v transversální projekci jako poměr plochy srdce vs. plocha hrudníku), frakční zkrácení měřeno pomocí M-způsobu zobrazení vyjadřující kontraktilitu levé komory, A/V index analyzující charakter toku v dolní duté žíle, stanoven jako poměr retrográdního a prográdního toku, Skóre srdečního selhání stanovené dle Falkensammera (2001), jedná se o komplexní skórovací systém hemodynamického stavu plodu ve škále 0-10 (čím vyšší hodnota, tím lepší stav plodu, 10 bodů = fyziologický nález).

6. DISKUZE

6.1. AV BLOKÁDA PLODU

AV blokáda vede k bradykardii plodu. Srdeční frekvence při kompletní formě blokády se pohybují od 45 do 70/min (34-37). Lidský plod toleruje nízké srdeční frekvence lépe než vyšší, ale i tak může vést k srdečnímu selhání. Kumulativní neonatální a prenatalní úmrtnost se udává mezi 10-30% u plodů s AV blokádou (34-36). Hlavními rizikovými faktory úmrtí jsou: hydrops plodu, snížená funkce levé komory a nízké gestační stáří plodu v okamžiku diagnózy (88-89). Izolovaná AV blokáda se prenatalně vyskytuje převážně u plodů matek s autoimunitním onemocněním a je způsobena přestupem mateřských anti-Ro a anti-La autoprotilátek přes fetoplacentární bariéru. Mateřské protilátky přestupující placentou do oběhu plodu vyvolávají zánět v oblasti atrioventrikulárního uzlu vedoucí k postupnému vývoji AV blokády (typicky mezi 20.-24. gestačním týdnem).

Naším originálním přínosem je, že současná celosvětově akceptovaná léčba srdečního selhání u AV blokády plodu, je neefektivní a osud plodu spíše zhoršuje.

Intrauterinní možnosti léčebného ovlivnění kompletní AV blokády plody jsou velmi limitované. Osud těhotenství při seropozitivě matky by mohla zlepšit transplacentární léčba fluoridovanými kortikoidy a při poklesu srdeční frekvence též podání beta-sympatomimetik (59-63). Bylo prokázáno, že včasné podání glukokortikoidů (přestupujících fetoplacentární bariérou) matce může vést ke konverzi AV blokády II. stupně na sinusový rytmus. Konverze úplné AV blokády (AVB III) na sinusový rytmus nebyla prokazatelně dokumentována. Smysl aplikace glukokortikoidů při již kompletní AV blokáde byl spatřován v imunomodulačním efektu steroidní léčby a zabránění rozvoje autoimunitního zánětu myokardu a jeho další progresi v dilatační kardiomyopatii (35,40). Léčba glukokortikoidy ale musí být jasně indikována pro řadu nepříznivých důsledků pro plod, zejména pro vývoj mozku (85-86). Předpoklad efektu transplacentární steroidní léčby se opíral především o práci Jaeggiho (63), který popsal pozitivní vliv dexamethazonu na osud plodu. Problémem této studie je však srovnání 2 rozdílných časových období – staršího bez kortikoterapie a mladšího s plody léčenými steroidy. Lze oprávněně namítnout, že mortalita novorozenců byla ovlivněna obecným zlepšením kvality péče a znevýhodnila historicky starší neléčené plody. V našem souboru 14 plodů s kompletní AV

blokádou došlo při léčbě k úpravě známek srdečního selhání, které souviselo výhradně se vzestupem frekvence komor.

Podíleli jsme se na multicentrické retrospektivní studii publikované v roce 2011, která představuje srovnání recentních výsledků z více pracovišť s různou léčebnou strategií (91). Studie neprokázala žádný statistický rozdíl v mortalitě a morbiditě fetální a novorozenecké mezi léčenou a neléčenou skupinou plodů s AV blokádou. Naopak, těhotenství u léčených plodů bylo častěji ukončeno porodem sekci a plody měly i nižší hmotnost, zřejmě v důsledku nižšího gestačního stáří. Ze sledovaných 175 plodů intrauterinně zemřelo 10 a dalších 12 postnatálně (celková úmrtnost 13%). Hlavním rizikovým faktorem bylo gestační stáří plodu < 20 týdnů, frekvence komor < 50 tepů/min. a snížená funkce levé komory.

I když nedojde k úmrtí plodu, má novorozenec s kompletním AV blokem vysoké riziko implantace kardiostimulátoru (92-93) se všemi negativními důsledky (sternotomie s nařítím epikardiálních elektrod, opakované výměny generátoru pacemakeru, riziko vývoje dilatační kardiomyopatie na podkladě proběhlé myokarditidy nebo indukované pacemakerem). Novou léčebnou možností je extrakorporální imunoabsorbce. Cílem je selektivní odstranění imunoglobulinů G. Tato metoda byla dokumentována dosud jen na malých souborech (94).

Úvahy o prevenci atrioventrikulární blokády se opírají o dokumentovanou konverzi neúplné formy blokády na sinusový rytmus (58). Aplikace kortikoidů matce může zvrátit progresi AV bloku I-II stupně ke kompletní formě AVB, která je již ireverzibilní (63). Regrese kompletní AV blokády není spolehlivě prokázána. Logicky správnou cestou by byla detekce plodů s AVB I.stupně, kdy je prodloužený, ale stále zachovalý přenos vzruchu ze síní na komory. Změření délky atrioventrikulárního převodu (PQ intervalu) jsme provedli u 38 plodů matek s prokázaným autoimunitním onemocněním. AV blokádu I.stupně jsem prokázali u 2 plodů, které byly preventivně léčeny kortikosteroidy. U žádného z nich se vyšší stupeň atrioventrikulární blokády neobjevil. Vysoký výskyt (až 33%) plodů s prodlouženým PQ intervalem seropozitivních matek byl dokumentován v jediném souboru (84), v dalších studiích nebyl potvrzen (95-96). Z těchto studií navíc vyplývá, že fetální prodloužení PQ intervalu nepredikuje progresivní atrioventrikulární blokádu a doklady o postupném rozvoji blokády jsou stále pouze předmětem ojedinělých kazuistik.

Na základě zkušeností a literárních údajů o zvýšeném riziku kompletní atrioventrikulární blokády u dalšího plodu (34-37) jsme se rozhodli pro preventivní podávání transplacentárních glukokortikoidů u těhotných, které již v předchozí graviditě měly záchyt této arytmie. Postupovali jsme dle doporučení o léčebné dávce dexamethazonu (63). Tento postup jsme použili dosud celkem u 12 těhotných. Doufali jsme, že preventivní podání dexamethazonu jednoznačně zabrání vzniku AV blokády – již proto, že podobné léčebné schéma prokazatelně zastavilo rozvoj již probíhající nemoci (83,84). Negativní zkušeností však bylo, že u 2/12 těhotných došlo k rychlé progresi AV bloku III. stupně navzdory terapeutickým dávkám transplacentárně pronikajících glukokortikoidů. To poukazuje jednak na zjevně velikou agresivitu autoprotilátek, namířených proti AV uzlu, ale i na skutečnost, že efektivita protizánětlivého účinku kortikoidů je značně omezená.

Při snaze o identifikaci rizikového faktoru u matek se systémovým onemocnění jsme hledali souvislost mezi přítomností a/nebo vyšší titru cirkulujících autoprotilátek a vznikem poruchy převodního systému plodu. V našem, poměrně malém souboru 38 těhotných, jsme uvedenou souvislost neprokázali. Literárních údajů je, bohužel, minimum. Nicméně existuje doklad toho, že rozhodujícím faktorem pro eventuální rozvoj AV blokády plodu je výše titru cirkulujících autoprotilátek a nikoliv jejich obecná přítomnost v krvi matky (97).

AV blokáda nemusí být jedinou poruchou srdečního rytmu vedoucí k bradykardii. Syndrom dlouhého QT intervalu vede k život ohrožujícím komorovým tachydysrytmiím. Vzhledem k tomu, že EKG plodu nelze při rutinním vyšetření získat, je prenatální diagnóza vzácná až nemožná. Na dlouhý QT interval lze usuzovat při sinusové bradykardii (srdeční frekvence plodu okolo 100/min.) a funkční AV blokáde II.stupně pro enormní prodloužení repolarizace (52). Jako první jsme publikovali možnost echokardiografického ověření diagnózy syndromu dlouhého QT intervalu (53). Extrémní prodloužení refrakterní periody při prodloužené relaxaci lze dokumentovat abnormálním plněním levé komory - zkráceným deceleračním časem neboli krátkou fází pasivního plnění levé komory.

Tímto případem lze dokumentovat, že je nutné detailní vyšetření hemodynamiky pomocí fetální echokardiografie u každého plodu s atrioventrikulární blokádou. Medikace kortikostereoidy by byla v případě plodu se syndromem dlouhého QT intervalu zcela neindikovaná a event. podání beta-mimetik (při neznalosti správné diagnózy) by bylo vyloženě kontraindikované a mohlo by vyvolat komorovou tachykardii nebo fibrilaci.

6.2. SUPRAVENTRIKULÁRNÍ TACHYKARDIE PLODU

Supraventrikulární tachykardie (SVT) je ve fetálním období nejčastější poruchou srdečního rytmu. Může vést intrauterinně k srdečnímu selhání a bez úspěšného a včasného ovlivnění této tachydysrytmie k hydropsu a následnému úmrtí plodu (43-45). Při rychlé srdeční frekvenci (nad 200/min.) dochází ke snížení funkce myokardu, nedostatečnému plnění komor v diastole, sníženému srdečnímu výdeji a zvýšení centrálního žilního tlaku (44). Zvýšený centrální žilní tlak způsobuje únik intravaskulárního objemu přes cévní stěnu do intersticia a do tělních dutin a dochází k hydropsu plodu. Hydrops plodu je výrazem závažné poruchy hemodynamiky a představuje finální fázi srdečního selhání. Rizikovými faktory vzniku hydropsu při SVT jsou nižší gestační věk, rychlejší frekvence tachykardie (44) a tachykardie z levé síně (67). SVT u plodu s hydropsem je navíc hůře ovlivnitelná podáváním antiarytmik matce kvůli otoku placenty a tím zhoršeného transplacentárního průniku léků. Mortalita hydropických plodů je i podle naší studie výrazně vyšší než u plodů, které nejsou v tak pokročilé fázi srdečního selhání. Z naší studie vlivu podání antiarytmik na vývoj srdečního selhání vyplývá, že významnost dysfunkce levé komory je hlavním rizikem neúspěchu léčby.

Hlavním výsledkem naší práce bylo jednoznačné prokázání vyšší efektivity flecainidu v porovnání s původní léčbou pomocí digoxinu; a to zejména u plodů s rozvinutým hydropsem.

K supraventrikulární tachykardii dochází na podkladě reentry mechanismu, síňové ektopie nebo síňového flutteru (43,45). Základním diagnostickým přístupem je echokardiografie, která využívá různé vyšetřovací modalitty. Jako první byla popsána registrace arytmii pomocí M-způsobu zobrazení (47). V roce 1986 se objevila první práce popisující význam Dopplerovské echokardiografie v diagnostice tachydysrytmii u lidského plodu. (78). Princip M-způsobu a Dopplerovského vyšetření spočívá v registraci kontrakce síní a komor a umožňuje tak velmi přesnou analýzu srdečního rytmu, do určité míry nahrazující elektrokardiogram. Pomocí Dopplerovské echokardiografie je možná i detailní analýza typu SVT. Nejčastějším mechanismem vzniku SVT je reentry mechanismus; vyznačuje se náhlým začátkem a koncem, její srdeční frekvence se pohybuje nejčastěji v rozmezí 220-260/min (46). Tento typ SVT je charakterizován krátkým ventrikuloatriálním intervalem, který je možno ultrazvukem prokázat při simultánní Dopplerovské analýze toku v horní duté žíle a ascendentní aortě (98) a tím ji odlišit od arytmie, vznikající na podkladě abnormální automacie (ektopická

supraventrikulární tachykardie). Fetální echokardiogram a magnetokardiografie (99) jsou poměrně novými způsoby zpřesňující diagnostiku poruch srdečního rytmu, umožňující i analýzu repolarizace myokardu (T vln). V rutinní praxi se tyto metody nevyužívají.

SVT plodu ovlivňujeme podáním digoxinu matce. Digitalizace je vhodná pro nízkou toxicitu a dobrý transplacentární průnik u plodů bez hydropsu (68). Má jako jediné antiarytmikum pozitivně inotropní účinek, což jsme prokázali v naší studii i u plodů se SVT u nichž nedošlo ke konverzi na sinusový rytmus. U selhávajícího srdce vede podání digoxinu k zesílení srdeční kontrakce, což má za následek zvýšení srdečního výdeje a zmenšení dilatovaného srdce, snižování vysokého tlaku ve velkých žilách, podporu diurézy a postupnou resorbci edémů. Negativně chronotropní účinek digoxinu vede ke zpomalení automacie SA uzlu a negativně dromotropní účinek se příznivě uplatní v ovlivnění ektopické tachykardie. Jeho nevýhodou je ne vždy dostatečný průnik placentou u plodů s hydropsem. V naší studii jsme prokázali, že u plodů s hydropsem je účinnější podání flecainidu. Flecainid má dokumentovaný velmi dobrý transplacentární průnik – 80% a schopnost rychle dosáhnout terapeutických hladin u plodu a konverze tachykardie (72,73). Obavy z jeho proarytmogenního účinku ale omezují jeho použití v České republice jen na mimořádný dovoz. Recentně jsme však nezaznamenali žádné proarytmogenní účinky flecainidu; i na základě dostupné literatury lze jeho podávání považovat za bezpečné. Matky léčených plodů byly pravidelně sledovány pro možnou přítomnost nežádoucích efektů léčby. I přes vysoké hladiny digoxinu (i nad 3 ug/ml) a obav z jeho proarytmogenních účinků při dávkách vysoce překračujících běžné terapeutické hladiny, nebyly zachyceny žádné závažnější obtíže u matek (měly jen nauzeu).

Srovnání účinnosti podání antiarytmik, používaných ve 2 centrech s odlišným léčebným přístupem (Praha, Londýn), je jednou z prvních studií tohoto rozsahu vůbec a její výsledky vedou k přehodnocení námi používané léčebné strategie tak, jak vycházely z doporučení Evropské asociace dětských kardiologů (AEPC). Vynikající prací a první svého druhu vůbec podporující použití flecainidu, je multicentrická studie srovnávající efekt 3 farmak (flecainid, digoxin a sotalol) při léčbě SVT (73). I na základě velkého ohlasu, který tato práce vzbudila, byl založen mezinárodní registr léčených plodů se SVT. V této prospektivní studii se účastníme též my a věříme, že povede k další objektivizaci efektu farmak na ovlivnění tachydysrytmie plodu a racionalizaci léčby při snaze o skutečnou „evidence based medicine“.

7. ZÁVĚRY

7.1. NAPLNĚNÍ CÍLŮ PRÁCE

7.1.1. Cíl - analýza mechanismu vzniku prenatálních arytmí

- A. Zjistili jsme, že hlavními rizikovými faktory vzniku srdečního selhání u plodů s kompletní atrioventrikulární blokádou jsou: nízká frekvence komor $< 50/\text{min.}$, nízké gestační stáří plodu < 20 týdnů a snížená kontraktilita levé komory. Na základě měření mechanického AV převodu u plodů pomocí ultrazvuku, jsme stanovili normy PQ intervalu a určili hodnoty AV blokády 1.stupně: ve 20. týdnu nad 130 msec a/nebo ve 26. týdnu nad 140 msec. Zjistili jsme lineární závislost délky mechanického AV převodu (PQ intervalu) k tepové frekvenci a gestačnímu stáří plodu. U žádného plodu s prokázanou atrioventrikulární blokádou 1.stupně jsme nezachytili rozvoj dalšího stupně bloku, zřejmě v důsledku okamžitě zahájenému podávání glukokortikoidů matce.
- B. Nejčastěji vzniká SVT plodu na podkladě reentry mechanismu. Typ arytmie nemá příčinnou souvislost s rozvojem srdečního selhání plodu. Síňový flutter, i když může způsobit srdeční selhání, nevede k úmrtí plodu.

7.1.2. Cíl - vliv podání farmak na průběh fetálně zjištěné dysrytmie

- A. Hlavním originálním výsledkem naší práce je zjištění, že prenatální léčba plodů s kompletní AV blokádou sice vede k částečné úpravě známek srdečního selhání, nemá však žádný vliv na snížení mortality plodů a novorozenců.
- Prokázali jsme, že AV blokádu I.stupně lze stanovit echokardiografickým měřením plodů rizikových těhotných a preventivní podání glukokortikoidů s transplacentárním přenosem může zřejmě zabránit rozvoji kompletní formy spojenou s významnou bradykardií a nepříznivou prognózou.

B. Naším hlavním příspěvkem je zjištění, že iniciální léčba SVT digoxinem vyžaduje častěji přidání dalšího antiarytmika. Je méně úspěšná u plodů s hydropsem a plodů s reentry tachykardií než léčba flecainidem. K úpravě srdečního selhání dochází konverzí na sinusový rytmus. Prokázali jsme, že u plodů s trvajícím SVT má digoxin prokazatelný vliv na zlepšení funkce levé komory.

Při porovnání vstupních nálezů u skupin plodů s úspěšně vs. neúspěšně konvertovaných na sinusový rytmus jsme zjistili, že obě skupiny se lišily ve frakčním zkrácení levé komory, přítomnosti hydropsu a typu arytmie (méně úspěšná byla léčba plodů s dlouhým VA intervalem – mechanismem vzniku je síňová ektopie).

7.2. OVĚŘENÍ HYPOTÉZ PRÁCE

7.2.1. Podařilo se prokázat, že volba správného antiarytmika (flecainidu) zlepšuje prognózu zejména hydropických plodů se supraventrikulární tachykardií – je úspěšnější v léčbě, má nižší mortalitu a méně často vyžaduje přidání dalšího farmaka. Zjistili jsme, že významnost dysfunkce levé komory a přítomnost hydropsu jsou hlavními rizikovými faktory při neúspěchu intrauterinní léčby. Prokázali jsme pozitivně inotropní efekt digoxinu i při neúspěchu konverze SVT na sinusový rytmus.

7.2.2. Prokázali jsme, že identifikace plodů s atrioventrikulární blokádou 1.stupně (prodlouženým PQ intervalem) pomocí ultrazvuku je možná a relativně jednoduchá. V naší studii jsme neprokázali vliv výše titru cirkulujících autoprotilátok na vzniku atrioventrikulárního bloku. Podle analýzy recentní literatury je ale příčinná souvislost mezi vyšším titrem a vznikem závažné bradyarytmie velmi pravděpodobná. To může mít významný dopad na stratifikaci rizika u těhotných se systémovým onemocněním.

7.2.3. Podávání glukokortikoidů matkám plodů s AV blokádou 1.stupně pravděpodobně zabránilo další progresi onemocnění. Léčba plodů s kompletní AV blokádou pomocí glukokortikoidů však nemá žádný vliv na další osud plodu nebo narozeného dítěte a tato léčba není nadále racionální.

7.3. VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

1. Na základě výsledků této práce jsme změnilí léčbu supraventrikulární tachykardie u plodů s hydropsem z digoxinu na flecainid. Včasná intrauterinní léčba plodů se SVT umožňuje ve vysokém procentu zachránit život ještě nenarozených dětí. S progresí selhání fetoplacentárního oběhu však efekt léčby klesá. Významnost dysfunkce levé komory, při zřejmě déle trvající SVT, nese hlavní riziko pro neúspěšnou konverzi srdečního rytmu. Ostatní parametry, jako rychlost srdeční frekvence nebo gestační stáří plodu nemají žádný významný vliv na úspěch intrauterinní léčby.
2. Vzhledem k absenci průkazů efektu léčby kompletní formy atrioventrikulární blokády pomocí glukokortikoidů a při znalosti jejich možného rizika pro vývoj plodu, jejich další podávání ukončujeme a považujeme ji za neindikovanou. Možnosti terapeutického ovlivnění kompletní AV blokády jsou v prenatálním období i nadále výrazně limitované. Možnost konverze úplné formy AV blokády na sinusový rytmus není možná.
3. Ve zcela originální práci jsme prokázali, že je možná detekce „dlouhého QT intervalu“ plodu echokardiografickým zhodnocením poruchy relaxace levé komory. To zjednodušuje odlišení AV blokády 2. stupně (s rizikem jejího dalšího rozvoje) od funkční blokády převodního systému při dlouhém QT intervalu.

8.1. SOUHRN

Úvod:

Předmětem disertační práce je sledování srdečního selhání u plodů s poruchou srdečního rytmu. Cílem je analýza mechanismů, podílejících se na vzniku arytmií, posouzení vlivu podání farmakologických látek na průběh fetálně zjištěné dysrytmie a sledování pozdních důsledků prenatálních arytmií. Arytmie jsou prenatálně málo časté, ale mohou vést k srdečnímu selhání, hydropsu a bez správně vedené léčby k úmrtí plodu. Přes bohatou literaturu, která je především deskriptivního charakteru, stále chybí analýza mechanismů, které se na vzniku a průběhu fetálních srdečních arytmií uplatňují.

Cíle práce:

- Analýza mechanismu vzniku prenatálních arytmií, se zvláštním zřetelem na supraventrikulární tachykardii a kompletní atrioventrikulární blokádu: vliv typu arytmií na rozvoj srdečního selhání, gestační stáří plodu při diagnóze, hladina autoantilátka antiRo/La u kompletní AV blokády, možná detekce AV blokády 1.stupně u rizikových matek s autoimunitním onemocněním a její vliv na další progresi onemocnění.
- Vliv podání farmak (kardiotonik, betamimetik a kortikosteroidů) na průběh fetálně zjištěné dysrytmie. Posouzení vlivu stupně srdečního selhání na možnou strategii a úspěšnost léčby prenatální arytmií, analýza úspěšnosti konverze supraventrikulární tachykardie při užití odlišných antiarytmik, vliv léků s pozitivně inotropním účinkem na kontraktilitu fetálního myokardu, vliv imunomodulační léčby na osud plodů s atrioventrikulární blokádou – zejména stupeň srdečního selhání a funkci levé komory.

Metodika:

Změřili jsme mechanický atrioventrikulární interval u lidských plodů pomocí Dopplerovské echokardiografie a vytvořili normy pro různé gestační stáří a srdeční frekvenci. Výsledky jsme srovnali s plody matek s pozitivním nálezem cirkulujících autoantilátka anti-SSARo/SSB La.

Podíleli jsme se na multicentrické mezinárodní retrospektivní studii 175 plodů s diagnózou atrioventrikulární blokády s cílem analyzovat vliv léčby na osud plodů.

Srovnali jsme výsledky 2 léčebných protokolů (digoxin vs. flecainide) u plodů se supraventrikulární tachykardií (SVT) s cílem určení optimální léčby

Významnost srdečního selhání u plodů s kompletní AV blokádou a SVT byla hodnocena na základě měření frakce zkrácení levé komory, přítomnosti výpotků event. hydropsu plodu, kardiothorakálního indexu a dle celkového parametru tzv. Skóre srdečního selhání - Fetal Heart Failure Score (FHS, Falkensammer 2001). Srovnávány byly nálezy z iniciálního vyšetření a po léčbě.

Výsledky:

Supraventrikulární tachykardie (SVT) byla diagnostikována u 155 plodů. Léčeno bylo transplacentárně 86 plodů se SVT s A-V (atrioventrikulárním) převodem 1:1 dle 2 různých protokolů digoxinem (n=52) nebo flecainidem (n=34). Krátký VA interval mělo 69 a dlouhý VA interval 17 plodů. Hydrops byl přítomen u 30/86 (35%) plodů se SVT. U non-hydropických plodů byl digoxin úspěšný u 23/28 (82%) a flecainide u 26/27 (96%), p=0.19. U hydropických plodů byl digoxin úspěšný u 8/21 (38%) a flecainide 6/7 (86%), p=0.07. Léčba SVT s krátkým intervalem byla úspěšná u digoxinu v 31/44 (70%), u flecainidu v 24/25 (92%), p=0.01. SVT s dlouhým VA intervalem byla úspěšně léčena digoxinem u 4/8 (50%) a flecainidem u 7/9 (78%), p=0.03. Další antiarytmikum bylo přidáno u 19/52 (37%) léčených plodů digoxinem a 2/34 (6%) flecainidem, p=0.002. Intrauterinně nebo časně postnatálně zemřelo 9/52 (17%) případů léčených digoxinem a 0/34 flecainidem, p=0.03.

AV blokáda I.stupně byla diagnostikována u dvou plodů ve 26. týdnu u matky s pozitivními anti SS-A/Ro (tzn. u 2 plodů z celkově 21 s pozitivními anti SS-A/Ro = 9,5%), přičemž ve 20. týdnu byl PQ interval v normě v obou případech a přetrval do porodu dítěte. Oba plody byly od počátku léčeny medrolem. K progresi AV bloku již nedošlo.

Provedli jsme prospektivní studii u 32 plodů zaměřenou na vývoj srdečního selhání u plodů s diagnostikovanou SVT. Gestační stáří plodů se pohybovalo od 22. do 35. týdne (medián 32. týden). Srdeční frekvence před léčbou byla 207-290 (medián 242) tepů/min. 31 se živě narodilo a 1 plod zemřel. Konverze na sinusový rytmus se podařilo dosáhnout u 24 (75%). Ve skupině plodů s úspěšnou konverzí SVT na sinusový rytmus došlo ke statisticky významné úpravě všech měřených parametrů srdečního selhání: CTI před léčbou/po léčbě $0,330 \pm 0,0561$ na $0,278 \pm 0,0481$ (p<0.001), frakční zkrácení z $0,284 \pm 0,0632$ na $0,352 \pm 0,0687$ (p<0.001), A/V index toku dolní duté žíly z $0,774 \pm 0,201$ na $0,401 \pm 0,146$ (p<0.001), skóre srdečního selhání z $6,267 \pm 2,017$ na $9,800 \pm 0,414$ (p<0.001). U plodů bez konverze na

sinusový rytmus se mírně zlepšila funkce levé komory, frakční zkrácení se zvýšilo z $0,193 \pm 0,0616$ na $0,253 \pm 0,111$ ($p=0,05$). Další známky srdečního selhání se neupravily.

Při porovnání vstupních nálezů u skupin plodů úspěšně vs. neúspěšně konvertovaných na sinusový rytmus jsme zjistili, že obě skupiny se lišily pouze ve frakčním zkrácení levé komory. Významnost dysfunkce levé komory, při zřejmě déle trvající SVT, nese riziko pro neúspěšnou konverzi srdečního rytmu. Ostatní parametry plodu nemají žádný významný vliv na úspěch intrauterinní léčby.

Obdobná hemodynamická studie byla provedena u 14 léčených plodů s kompletní AV bloádou. U 12 ze 14 plodů byly prokázány autoprotilátky. Před léčbou bylo 8 ze 14 plodů hydropických (všechny měly tepovou frekvenci pod 60/min.). Po léčbě se frakce zkrácení zlepšila z $0,34 \pm 0,05$ na $0,41 \pm 0,06$ ($p=0,03$), kardiothorakální index se zmenšil z $0,35 \pm 0,09$ na $0,31 \pm 0,06$ ($p=0,01$) a skóre srdečního selhání (FHS) se upravilo z $7,82 \pm 1,72$ na $9,27 \pm 0,65$. Díky léčbě se zvýšila srdeční frekvence komor (tepová frekvence) z $55,75 \pm 7,36$ na $63,25 \pm 10,48$ ($p=0,02$).

Multicentrická retrospektivní studie neprokázala žádný statistický rozdíl v mortalitě a morbiditě fetální a novorozenecké mezi léčenou a neléčenou skupinou plodů s AV bloádou. Naopak, těhotenství u léčených plodů bylo častěji ukončeno porodem per SC a plody měly nižší hmotnost, zřejmě v důsledku nižšího gestačního stáří. Ze sledovaných 175 plodů intrauterinně zemřelo 10 a dalších 12 postnatálně (celková úmrtnost 13%). Hlavním rizikovým faktorem bylo gestační stáří plodu < 20 týdnů, frekvence komor < 50 tepů/min. a snížená funkce levé komory.

Závěr: Prenatální echokardiografie umožňuje odhalení závažných brady- a tachy-dysrytmií, které během nitroděložního období bezprostředně ohrožují život plodu. Včasná intrauterinní léčba plodů se supraventrikulární tachykardií umožňuje ve vysokém procentu zachránit život ještě nenarozených dětí. S progresí selhání fetoplacentárního oběhu však efekt léčby klesá. Iniciální léčba supraventrikulární tachykardie digoxinem vyžaduje častěji přidání dalšího antiarytmika. Je méně úspěšná u plodů s hydropsem a plodů s reentry tachykardií než léčba flecainidem. Podobná studie nebyla v době vzniku této práce dosud vypracována. K úpravě srdečního selhání dochází konverzí na sinusový rytmus. U plodů s trvající supraventrikulární tachykardií má digoxin prokazatelný vliv na zlepšení funkce levé komory. Významnost dysfunkce levé komory a přítomnost hydroksu představuje hlavní riziko pro neúspěšnou

konverzi supraventrikulární tachykardie. Síňový flutter má prognózu dobrou a není ovlivněn hydropsem plodu. .

Možnosti terapeutického ovlivnění kompletní atrioventrikulární blokády jsou v prenatálním období dosud výrazně limitované. Možnost konverze úplné formy atrioventrikulární blokády na sinusový rytmus není možná. Prenatální léčba plodů s kompletní AV blokádou vede k částečné úpravě známek srdečního selhání, nemá však žádný vliv na snížení mortality plodů a novorozenců. AV blokádu I. stupně lze stanovit echokardiografickým měřením plodů rizikových těhotných a preventivní podání glukokortikoidů s transplacentárním přenosem může zabránit rozvoji kompletní formy spojenou s významnou bradykardií a nepříznivou prognózou.

Na základě výsledků této práce jsme změnilí léčbu supraventrikulární tachykardie u plodů s hydropsem z digoxinu na flecainid.

Vzhledem k absenci průkazů efektu léčby kompletní formy atrioventrikulární blokády pomocí glukokortikoidů a při znalosti jejich možného rizika pro vývoj plodu, jejich další podávání ukončujeme a považujeme ji za neindikovanou. Možnosti terapeutického ovlivnění kompletní AV blokády jsou v prenatálním období i nadále výrazně limitované.

8.2. SUMMARY

Objective

Fetal isolated complete atrioventricular block and supraventricular tachycardia may lead to heart failure and are important causes of fetal mortality.

Most of all prenatally diagnosed tachyarrhythmias are supraventricular (SVT). Fetal supraventricular tachycardia complicated by myocardial dysfunction and hydrops fetalis carries a significant risk of morbidity and mortality. Intrauterine conversion of SVT by antiarrhythmic drugs is the only option how to prevent development of hydrops and intrauterine death, however intrauterine treatment may not always be successful either because of lower transplacental transfer (in both normal and oedematous placenta), or because inadequate response of the foetal myocardium. The best treatment for sustained fetal SVT is not known.

Isolated congenital heart block is a rare but devastating condition, it occurs in 2-5% of pregnancies with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La positive autoantibodies. Complete atrioventricular block is considered to be irreversible, however, maternally administered corticosteroids may limit the progression of the 1st or the 2nd atrioventricular (AV) block. Initially, normal heart rate with a prolonged AV conduction time interval may progress to a complete form of AV block. Dexamethasone given during pregnancy may achieve normalization of prolonged atrioventricular conduction time interval and averts the progression to complete heart block, which is irreversible. The measurement of Doppler derived mechanical AV conduction time interval could identify affected foetuses within the first-degree AV block stage. Those fetuses might benefit from direct transplacental steroid administration to avoid progression to complete and irreversible AV block.

In fetuses with complete AV block, the effect of steroid treatment on outcome is unclear. Treatment with fluorinated steroids and betamimetics has been proposed to improve outcome in complete AVblock, but results of the most quoted study performed by Jaeggi et al are not convincing. The only unbiased option was to study risk factors associated with death and the influence of steroid treatment on outcome in a large multicenter study.

Methods:

We performed measurement of mechanical atrioventricular conduction time intervals in human foetuses assessed by Doppler echocardiography and provided reference values. We compared reference values with foetuses of mothers with anti-SSA Ro/SSB La autoantibodies, being in risk of isolated congenital heart block development.

We collaborated in a multinational, multicenter retrospective study of 175 fetuses diagnosed with AV block (2000–2007) to analyse the influence of the treatment.

We compared 2 treatment protocols (Prague and London) to find out the optimal treatment strategy of fetuses with supraventricular tachycardia.

The severity of heart failure in each fetus with complete AV block or SVT was scored according to the Foetal Heart Failure Score (Falkensammer et al. 2001) to assess the impact of treatment. This multifactorial score combines assessment of direct and indirect markers of cardiovascular function.

Results:

Retrospective analysis of 155 consecutive fetuses with SVT diagnosed between 2000 and 2012 was done to two tertiary fetal cardiology centres (Prague, London). 86 of these patients were treated with antiarrhythmic therapy. 69 fetuses had a short-VA tachycardia and 17 had a long-VA tachycardia. Fetuses were treated by digoxin (n = 52, Prague), or maternal oral flecainide (n = 34, London). Digoxin was successful in 23/28 (82%) and flecainide in 26/27 (96%, p 0.19) of non-hydropic fetuses, compared to 8/21 (38%) and 6/7 (86%, p0.07) respectively when hydrops was present. For short VA SVT, conversion to sinus rhythm and rate control was 31/44 (70%) for digoxin, and 24/25 (92%) (p 0.01) for flecainide. Second line drug treatment was added to digoxin in 19/52 (37%), and to flecainide in 2/34 (6%, p 0.002). Intrauterine or neonatal death occurred in 9/52 (17%) treated by digoxin compared to 0/34 (p 0.03) of those treated with flecainide.

Haemodynamic measurement was performed in 32 fetuses with supraventricular tachycardia. In the group of non-responding fetuses (n=8), only the function of left ventricle improved (shortening fraction increased from $0,193 \pm 0,0616$ to $0,253 \pm 0,111$ (p=0,05), however all other ECHO parameters of the heart failure did not change significantly. In all foetuses responding to the treatment the parameters improved significantly: cardiothoracic index changed from 0.34 ± 0.06 to 0.30 ± 0.06 (p<0.001), shortening fraction improved from 0.28 ± 0.06 to 0.36 ± 0.07 (p=0.001) and Foetal Heart Failure Score improved from 6.6 ± 2.0 to 9.7 ± 0.4 (p<0.001). To predict the effectiveness of prenatal treatment, the ECHO indices

prior to the initiation of the treatment were compared between responding and non-responding fetuses. Only shortening fraction was significantly lower in non-responders ($p < 0.001$) compared to responding fetuses.

We found that atrioventricular conduction time interval had prolonged with gestational age and decreased with increasing fetal heart rate. No correlation between gestational age and heart rate was found. Using normal limits established by this study, mechanical atrioventricular interval >135 ms in the 20th week and/or >145 ms in the 26th week of gestation could be suspected of having 1st AV block. We compared reference values with fetuses of mothers with anti-SSA Ro/SSB La autoantibodies, being in risk of isolated congenital heart block development. 2 of 21 fetuses of mothers with positive autoantibodies were affected by prolonged atrioventricular interval according to the established limits, with sinus rhythm after the birth.

Total of 24 fetuses with complete atrioventricular block with mean ventricular rate 58.6 ± 9.4 were diagnosed between 19th and 32nd week of gestation (median 21 weeks). Anti-Ro and/or anti-La were detected in 18 (75%). Foetal heart failure was present in 15/20 (63%) fetuses. Out of 22 ongoing pregnancies (two early terminations), all fetuses survived and 2 with intermittent complete atrioventricular block converted to sinus rhythm.

The same haemodynamic parameters as in SVT protocol were analysed in 12 fetuses with diagnose of complete AV block to assess the effectiveness of transplacental treatment. Echocardiographic signs of foetal heart failure were compared before and after the treatment (dexamethasone+salbutamol). Before to the treatment, 8 of 12 fetuses were hydropic (all of them had ventricular heart rate below 60 bpm.). Shortening fraction increased from 0.34 ± 0.05 to 0.41 ± 0.06 ($p = 0.03$). Cardiothoracic index decreased from 0.35 ± 0.09 to 0.31 ± 0.06 ($p = 0.01$), and fetal heart failure score improved from 7.82 ± 1.72 to 9.27 ± 0.65 ($p = 0.01$). Ventricular rate increased from 55.75 ± 7.36 to 63.25 ± 10.48 ($p = 0.02$).

Conclusions:

ECHO allows for a reliable monitoring of foetal heart and placental circulatory function. Precise identification of the type of supraventricular tachycardia influences the strategy of therapy.

By comparing two treatment protocols of fetuses with SVT (digoxin vs. flecainide), we found that flecainide was more effective than digoxin in short VA SVT, especially when hydrops was present. Additional treatment was used more often in the digoxin protocol.

Prenatal treatment may convert supraventricular tachycardia to sinus rhythm in most of the fetuses. The probability of a successful treatment was significantly lower in foetuses with the hydrops. Altered systolic function prior to the treatment was a significant predictor of failure of prenatal pharmacological treatment in our study.

Signs of heart failure improved in fetuses with complete AV block treated with fluorinated corticoids, however no effect on mortality was seen. Fetuses with isolated complete atrioventricular block have significant intra-uterine mortality. Risk factors associated with a poor outcome of fetuses with complete AV block were gestation <20 weeks, ventricular rate < 50 bpm, hydrops, and impaired left ventricular function.

AV conduction time intervals of 21 foetuses with positive maternal SSA/SSB antibodies were compared to the reference group. Atrioventricular conduction time intervals did not differ statistically in the 20th or the 26th WOG (P=0.503, respectively 0.614). 2 of 21 foetuses of mothers with positive autoantibodies treated with fluorinated corticoids were affected by prolonged atrioventricular interval according to the established limits (= 1st degree AV block), with sinus rhythm after the birth in both.

Based on the results of this work, we have changed the treatment of SVT in fetuses with hydrops of digoxin on flecainide. In the absence of certificates of treatment effect forms a complete AV block using glucocorticoids and knowledge of their potential risk to the developing fetus, we completed an established treatment protocol and consider other treatment not indicated.

9. VLASTNÍ PUBLIKOVANÁ LITERATURA K TÉMATU DIZERTACE

Tomek, V. Janoušek, J. Reich, O. Gilík, J. Gebauer, R.A. Škovránek, J.: Atrioventricular conduction time in foetuses assessed by Doppler echocardiography. *Physiol Res* 60: 611-616, 2011

IF 1.646

Tomek, V. Marek, J. Jičínská, H. Škovránek, J.: Fetal cardiology in the Czech Republic: Current management of prenatally diagnosed congenital heart disease and arrhythmias. *Physiol Res* 58 (suppl 2): S159-S166, 2009

IF 1.430

Tomek, V. Škovránek, J. Gebauer, R.A.: Prenatal diagnosis and management of fetal long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 30 (2): 194-196, 2009

IF 1.706

Eliasson, H. Sonesson, S.E. Sharland, G. Granath, F. Simpson, J.M. Carvalho, J.S. Jičínská, H. Tomek, V. Dangel, J. Zielinsky, P. Respondek-Liberska, M. Freund, M.W. Mellander, M. Bartrons, J. Gardiner, H.M.: for the Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology.: Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 124 (18): 1919-1926, 2011

IF 14.816

Janoušek, J. Tomek, V. Chaloupecký, V. Gebauer, R.A.: Dilated cardiomyopathy associated with dual chamber pacing in infants: Improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15 (4): 470-474, 2004

IF 3.798

Tomek V., Marek J., Špálová I., Vlk R., Janoušek J., Břešťák M., Kulovaný E., Škovránek J.: Intraumbiliální léčba supraventrikulární tachykardie plodu. *Čs Gyn* 2002;67: 68-71

10. LITERATURA

1. Wenink, AC. Embryology of the heart. In Anderson RH, McCartney FJ, Shinebourne SA, Tynan M. *Pediatric Cardiology*. Edinburgh: Churchill-Livingstone. 1987. 83-107.
2. Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME: The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell* 2001;1:435–440.
3. Moorman, A; Webb, S; Brown, NA; Lamers, W; Anderson, RH. Development of the heart: formation of the cardiac chambers and arterial trunks.. *Heart* 2003. 89 (7): 806–14.
4. Anderson, RH; Webb, S; Brown, NA; Lamers, W; Moorman, A (Aug 2003). Development of the heart: Septation of the atriums and ventricles. *Heart* 89 (8): 949–58
5. Sedmera D, McQuinn T: Embryogenesis of heart muscle. *Heart Fail Clin*. 2008. July 4(3): 235–245.
6. Lamers WH, Wessels A, Verbeek FJ, et al. New findings concerning ventricular septation in the human heart. Implications for maldevelopment. *Circulation* 1992;86:1194–1205.
7. Anderson RH, Webb S, Brown NA, et al: Development of the heart (3) Formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart* 2003;89:1110–1118.
8. McBride RE, Moore GW, Hutchins GM. Development of the outflow tract and closure of the interventricular septum in the normal human heart. *Am. J. Anat.* 1981;160:309–331.
9. Manner J. Cardiac looping in the chick embryo: a morphological review with special reference to terminological and biomechanical aspects of the looping process. *Anat Rec* 2000;259:248–262.
10. De La Cruz MV, Anselmi G, Cisneros F, et al. An embryologic explanation for the corrected transposition of the great vessels: additional description of the main anatomic features of this malformation and its varieties. *Am Heart J*. 1959 Jan;57(1):104–117.
11. Van Praagh R, Van Praagh S. Isolated ventricular inversion. A consideration of the morphogenesis, definition and diagnosis of nontransposed and transposed great arteries. *Am J Cardiol*. 1966 Mar;17(3):395–406
12. Van Mierop LHS, Alley RD, Kausel HW, Stranahan A. Pathogenesis of transposition complexes. I. Embryology of the ventricles and great arteries. *Am. J. Cardiol*. 1963;12:216–225.
13. Kirby ML. Embryogenesis of transposition of the great arteries: a lesson from the heart. *Circulation Res*. 2002;91:87–89.
14. Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC. The outflow tract of the heart-embryologic and morphologic correlations. *Int. J. Cardiol*. 1989;22:289–300.
15. De La Cruz MV, Da Rocha JP. An ontogenetic theory for the explanation of congenital malformations involving the truncus and conus. *Am. Heart J*. 1956;51:782–805
16. Anderson RH, Brown NA, Moorman AFM: Development and structures of the venous pole of the heart. *Dev Dyn* 2006;235:2–9.

17. Šamánek M, Voříšková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: A prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999; 20(6): 411-417.
18. Sedmera D, Grobety M, Reymond C, Baehler P, Kucera P, Kappenberger L. 1999a. Pacing-induced ventricular remodeling in the chick embryonic heart. *Pediatr Res* 45:845-852.
19. Sedmera D, Hu N, Weiss KM, Keller BB, Denslow S, Thompson RP. Cellular changes in experimental left heart hypoplasia. *Anat Rec* 2002. 267:137-145.
20. deAlmeida A, McQuinn T, Sedmera D. Increased ventricular preload is compensated by myocyte proliferation in normal and hypoplastic fetal chick left ventricle. *Circ Res* 2007;100:1363-1370.
21. St John Sutton M, McNeil A, Sharland G, Allan L. Assessment of changes in blood flow through the lungs and foramen ovale in the normal human fetus with gestational age: a prospective Doppler echocardiography study. *Br Heart J* 1994, 71:232-237.
22. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, et al: Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output
23. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J: Human fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. *Heart* 2005;91:334–338.
24. Welsh A: Quantification of power Doppler and the index ‘fractional moving blood volume’ (FMBV). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:323–326.
25. Mielke G, Steil E, Breuer J, et al. Circulatory changes following intrauterine closure of the ductus arteriosus in the human fetus and newborn. *Prenat Diagn.* 1998;18(2):139-45
26. Zimmer EZ, Reichler A, Bronshtein M. Ultrasonography of fetal heart failure in early gestation. *Prenat Diagn.* 1997 May;17(5):461-5.
27. Van Mierop LHS. Location of pacemaker in chick embryo heart at the time of initiation of heartbeat. *Am J physiol* 1967;212:407-415
28. Moorman AFM, Christoffels VM, Anderson RH. Anatomic substrates for cardiac conduction. *Heart Rhythm* 2005;2:875-886
29. Chuck ET, Freeman DM, Watanabe M, Rosenbaum DS. Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-Purkinje system. *Circ Res* 1997;81:470–476.
30. Ismat FA, Zhang N, Kook H. Homeobox protein Hop functions in the adult cardiac conduction system. *Circ Res* 2005;96:898-903C
31. Pickoff AS, Singh S, Flinn CJ. Atrial vulnerability in the immature canine heart. *Am J Cardiol* 1985;55:1402-1406.
32. Hubsher O, Batista N, Rivero S, et al. Clinical and serological identification of 2 forms of complete heart block in children. *J Rheumatol.* 1995;22:1352-1355.
33. Ho YS, Esscher E, Anderson RH, et al. Anatomy of congenital complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies. *Am J Cardiol.* 1986; 58: 291–294
34. Hosono T, Shinto M, Chiba Y, et al. Prenatal diagnosis of fetal complete atrioventricular block with QT prolongation and alternating ventricular pacemakers using multi-channel magnetocardiography and current-arrow maps. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17:173-176.
35. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, et al. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:1360-1366.
36. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from the national lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1658–1666

37. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: a single institution's Experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 130–137
38. Van Bergen AH, Cuneo BF, Davis N. Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal Sjogren's antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1014-8.
39. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008; Jun;47 Suppl 3:iii35-7.
40. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN, Hornberger LK. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 21;40(4):796-802.
41. Lynne EN, Silverman ED, Taylor GP, et al: Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002;105:843-848.
42. Tomek V, Marek J, Jicínská H, Skovránek J. Fetal Cardiology in the Czech Republic: current management of prenatally diagnosed congenital heart diseases and arrhythmias. *Physiol Res.* 2009;58 Suppl 2:S159-66.
43. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *heart* 1998;79:576-581
44. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW Jr, Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jun;27(7):1736-40.
45. Marek, J.: Základy prenatální kardiologie. In: Chaloupecký, V.: Dětská kardiologie, Galén, Praha: 67- 69, 2006
46. Kleinman CS, Copel JA. Electrophysiological principles and fetal antiarrhythmic therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:286-97
47. Fouron JC, Proulx F, Gosselin J, Infante-Rivard C. Investigation of fetal arrhythmias by simultaneous recording of ascending aortic and superior vena caval blood flow. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1063-1071
48. Till J, Wren C. Atrial flutter in the fetus and young infant: an association with accessory connections. *Br Heart J* 1992;67:80-3
49. Azancot-Benisty A, Areias JC, Oberhansli I, Schmidt KG, Tulzer G, Viart P. European Study on Maternal and Fetal Management of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias: Proposed Protocol for an International Project. *J Matern Fetal Invest* 1998;8:92-97
50. Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Dec;10(6):504-14
51. Ito S, Magee L, Smallhorn J. Drug therapy for fetal arrhythmias. *Clin Perinatol* 1994;21:543-572.
52. Komarlu R, Beerman L, Freeman D, Arora G. Fetal and neonatal presentation of long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Apr;35(4):590-7.
53. Tomek V, Škovránek J, Gebauer RA. Prenatal diagnosis and management of fetal long QT syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2009 Feb;30(2):194-6.
54. Fesslova V, Vignati G, Brucato A, De Santis M, Butera G, Pisoni MP, Chiappa E, Acaja B, Meroni PL. The impact of treatment of the fetus by maternal therapy on the fetal and postnatal outcomes for fetuses diagnosed with isolated complete atrioventricular block. *Cardiol Young.* 2009 Jun;19(3):282-90.
55. Weber R, Golding F, Jaeggi E. Managing the fetus with atrioventricular block. *Heart Rhythm.* 2008 Sep;5(9):1347-9.
56. Saleeb S, Copel J, Friedman D, et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block:

- retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2335–2345
57. Sivarajah J, Huggon IC, Rosenthal E. Successful management of fetal hydrops due to congenitally complete atrioventricular block. *Cardiol Young.* 2003 Aug;13(4):380-3.
 58. Jaeggi ET, Silverman ED, Yoo SJ, Kingdom J. Is immune-mediated complete fetal atrioventricular block reversible by transplacental dexamethasone therapy? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jun;23(6):602-5.
 59. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, Nyman M, Proulx F, Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Apr;18(4):375-80.
 60. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 238–242
 61. Breur JM, Visser GH, Kruize AA, et al. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24:467-472.
 62. Custodeat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Piette JC et al. Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1010-1012.
 63. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK: Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110:1542-1548.
 64. Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinat Med* 2001; 29:390-8.
 65. Valerius NH, Jacobsen RJ. Intrauterine supraventricular tachycardia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:407-10
 66. Hannsmann M, Gembruch U, Bald R, Manz M, Redel DA. Fetal Tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus – a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1991;1:162-170
 67. Azancot-Benisty A, Jacqz-Aigrain E, Guirgis NM. Clinical and pharmacologic study of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *J Pediatr* 1992;121:608-613
 68. Wiggins JW, Bowes W, Clewell W, Echocardiographic diagnosis and intravenous digoxin management of fetal tachyarrhythmias and congestive heart failure. *A J Dis Child* 1986;140:202-204.
 69. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *heart* 1998;79:576-581
 70. Younis JS, Granat M. Insufficient transplacental digoxin transfer in severe hydrops fetalis. *Am J Obstet. Gynecol.* 1987;157:1268-9
 71. Sonesson ES, Fouron JC, Wesslen-Eriksson E, Jaeggi E, Winberg P. Fetal supraventricular tachycardia treated with sotalol. *Acta Paediatr* 1998;87:584-587
 72. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, McCrindle BW, Ryan G, Manliot C, Blom NA. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide and sotalol: result of nonrandomized multicenter study. *Circulation.* 2011 Oct 18;124(16):1747-54
 73. Allan LD, Chita SK, Sharland GK, Maxwell D, Priestley K. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. *Br Heart J* 1991;65:46-8.
 74. Mangione R, Guyon F, Vergnaud A, Jimenez M, Saura R, Horovitz J. Successful treatment of refractory supraventricular tachycardia by repeat intravascular injection

- of amiodarone in a fetus with hydrops. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86(1):105-7
75. Pradhan M, Manisha M, Singh R, Kapoor A. Amiodarone in treatment of supraventricular tachycardia. A case report and the review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):72-6.
 76. Škovránek, J. Ošťádal, B. Pelouch, V. Procházka, J.: Ontogenetic development of the negative inotropic effect of verapamil on the rat myocardium (abstr). *Physiol Bohemoslov* 31:470-, 1982
 77. Till J, Shinebourne EA, Rigby ML, Clarke B, Ward DE, Rowland E. Efficacy and safety of adenosine in the treatment of supraventricular tachycardia in infants and children. *Br Heart J* 1989;62:204-11
 78. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 1980;65:1059-1066
 79. Kohl T, Tercanli S, Kececiolu D, Holzgreve W. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1995;85:873-4
 80. Tomek V., Marek J., Špálová I., Vlk R., Janoušek J., Břešťák M., Kulovaný E., Škovránek J.: Intraumbiliální léčba supraventrikulární tachykardie plodu. *Čs Gyn* 2002;67: 68-71.
 81. The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The „Sicilian Gambit“. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanism.
 82. Gladman G, Silverman ED, Yuk-Law, et al. Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies. *Am J Perinatol.* 2002; 19: 73–80.
 83. Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(5):478-82.
 84. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1253-61.
 85. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):289-96
 86. Rademaker KJ, de Vries WB. Long-term effects of neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease on the developing brain and heart. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Jun;14(3):171-7.
 87. Karemaker R, Karemaker JM, Kavelaars A, et al. Effects of neonatal dexamethasone treatment on the cardiovascular stress response of children at school age. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):978-87.
 88. Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med.* 2001;10:175–181.
 89. Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M, Baschat AA, Hansmann M, Gembruch U. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:4–15.
 90. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in neonatal period. *Heart* 1997;77:198-204.

91. Eliasson,H. Sonesson,S.E. Sharland,G. Granath,F. Simpson,J.M. Carvalho,J.S. Jičínská,H. Tomek,V. Dangel,J. Zielinsky,P. Respondek-Liberska,M. Freund,M.W. Mellander,M. Bartrons,J. Gardiner,H.M.: for the Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology.: Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 124 (18): 1919-1926, 2011
92. Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Zugaib et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a singleton institution. *Circulation*. 2008; 118:1268-1275.
93. Groves AMM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart*. 1996; 75: 190–194.
94. Hickstein H, Kulz T, Claus R, Stange J, Schmidt R. Autoimmune-associated congenital heart block: treatment of the mother with immunoadsorption. *Ther Apher Dial* 2005; 9:148-153.
95. Tomek,V. Janoušek,J. Reich,O. Gilík,J. Gebauer,R.A. Škovránek,J.: Atrioventricular conduction time in foetuses assessed by Doppler echocardiography. *Physiol Res* 2011; 60: 611-616.
96. Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, Seale A, Thomas M, Dennes W, Taylor MJ, Kulinskaya E, Wimalasundera R. Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies. *Heart*. 2007 Nov;93(11):1454-60.
97. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R et al. The Importance of the Level of Maternal Anti-Ro/SSA Antibodies as a Prognostic Marker of the Development of Cardiac Neonatal Lupus Erythematosus. A Prospective Study of 186 Antibody-Exposed Fetuses and Infants. *JACC* Vol. 55, No. 24, 2010 Jaeggi et al. *JACC*.2010; 55::2778–84.
98. Strasburger JF, Huhta JC, Carpenter RJ, Garson A, McNamara DG. Doppler echocardiography in the diagnosis and management of persistent fetal arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:1386-1391.
99. Kahler C, Grimm B, Schleussner E, Schneider A, Nowak H, Vogt L, Seewald HJ. The application of fetal magnetocardiography to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects. *Prenatal. Diagnosis* 2001, 21(3): 176-182.

11. PUBLIKACE AUTORA

Kapitoly v knihách

1. Tomek,V.: Myokarditidy. In: Chaloupecký,V.(ed): Dětská kardiologie. Galén, Praha: 327-329, 2006
2. Tomek,V.: Revmatické srdeční vady. In: Chaloupecký,V.(ed): Dětská kardiologie. Galén, Praha: 341-344, 2006
3. Tomek,V.: Kardiomyopatie. In: Chaloupecký,V.(ed): Dětská kardiologie. Galén, Praha: 357-363, 2006
4. Tomek,V. Marek,J. : Ultrazvuková diagnostika vrožených srdečních vad. In: Calda, P. (ed): Ultrazvuková diagnostika v těhotenství. Aprofema 2007, p. 268
5. Tomek,V.: Základní postupy vyšetření srdce. In: Calda,P. Břešťák,M. Fischerová,D.:Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. 2 rozš. Vydání. Aprofema, Praha, 2010, p. 273-277
6. Marek,J. Tomek,V.: Srdeční vady plodu. In: Calda,P. Břešťák,M. Fischerová,D.: Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. 2 rozš vyd, Aprofema, Praha, 2010, p. 278-297
7. Tomek,V.: Vrozené srdeční vady. In: Janota,J. Straňák,Z. a kol: Neonatalogie. Mladá fronta, edice Aeskulap, 2013, pp. 471-489

Publikace s IF

1. Reich,O. Tax,P. Marek,J. Rázek,V. Gilík,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Bartáková,H. Škovránek,J.: Long-term results of percutaneous ballon valvoplasty of congenital aortic stenosis: Independent predictors of outcome. Heart 91 (1): 70-76, 2004
2. Janoušek,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Gebauer,R.A.: Dilated cardiomyopathy associated with dual.chamber pacing in infants: Improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. J Cardiovasc Electrophysiol 15 (4): 470-474, 2004
3. Janoušek,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Reich,O. Gebauer,R.A. Kautzner,J. Hučín,B.: Cardiac resynchronization therapy: A novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. JACC 44 (9): 1927-1931, 2004
4. Chaloupecký,V. Svobodová,I. Hadačová,I. Tomek,V. Hučín,B. Tláškal,T. Janoušek,J. Reich,O. Škovránek,J.: Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid term follow up. Heart 91 (1): 73-79, 2005
5. Tomek,V. Reich,O. Škovránek,J.: Echocardiographic diagnosis of left carotid artery arising from the pulmonary trunk. Cardiol Young 18 (1): 110-111, 2008
6. Tomaske,M. Janoušek,J. Rázek,V. Gebauer,R.A. Tomek,V. Hindricks,G. Knirsch,W. Bauersfeld,U.: Adverse effects of Wolff-Parkinson-White syndrome with right septal

- or posteroseptal accessory pathways on cardiac function. *Europace* 10 (2): 181-189, 2008
7. Reich,O. Tax,P. Bartáková,H. Tomek,V. Gilík,J. Lisý,J. Radvanský,J. Matějka,T. Tláskal,T. Svobodová,I. Chaloupecký,V. Škovránek,J.: Long-term (up to 20 years) results of percutaneous balloon angioplasty of recurrent aortic coarctation without use of stents. *Eur Heart J* 29 (15): 2042-2048, 2008
 8. Tomek,V. Škovránek,J. Gebauer,R.A.: Prenatal diagnosis and management of fetal long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 30 (2): 194-196, 2009
 9. Gebauer,R.A. Tomek,V. Salameh,A. Marek,J. Chaloupecký,V. Gebauer,R. Matějka,T. Vojtovič,P. Janoušek,J.: Predictors of left ventricular remodelling and failure in right ventricular pacing in the young. *Eur Heart J* 30 (9): 1097-1104, 2009
 10. Gebauer,R.A. Tomek,V. Kubuš,P. Rázek,V. Matějka,T. Salameh,A. Kostelka,M. Janoušek,J.: Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: implications for lead placement. *Europace* 11: 1654-1659, 2009
 11. Calda,P. Břešťák,M. Tomek,V. Ošťádal,B. Sonek,J.: Left ventricle shortening fraction: a comparison between euploid and trisomy 21 fetuses in the first trimester. *Prenat Diagn.* 30 (4): 368-371, 2010
 12. Tomek,V. Vlk,R. Tláskal,T. Škovránek,J.: Successful Pericardio-Amniotic Shunting for Fetal Intrapericardial Teratoma. *Pediatr Cardiol* 31 (8): 1236-1238, 2010
 13. Marek,J. Tomek,V. Škovránek,J. Povýšilová,V. Šamánek,M.: Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected population, A 21-year experience. *Heart* 97 (1): 124-130, 2011
 14. Břešťák,M. Sonek,J. Tomek,V. McKenna,D. Calda,P.: Shortening fraction of the right ventricle: a comparison between euploid and trisomy 21 fetuses at week 11 to week 13 and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 31 (8): 760-764, 2011
 15. Tomek,V. Janoušek,J. Reich,O. Gilík,J. Gebauer,R.A. Škovránek,J.: Atrioventricular conduction time in foetuses assessed by Doppler echocardiography. *Physiol Res* 60: 611-616, 2011
 16. Eliasson,H. Sonesson,S.E. Sharland,G. Granath,F. Simpson,J.M. Carvalho,J.S. Jičínská,H. Tomek,V. Dangel,J. Zielinsky,P. Respondek-Liberska,M. Freund,M.W. Mellander,M. Bartrons,J. Gardiner,H.M.: for the Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology.: Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 124 (18): 1919-1926, 2011
 17. Amant,F. Van Calsteren,K. Halaska,M.J. Gziri,M.M. Hui,W. Lagae,L. Willemsen,M.A. Kapusta,L. Van Calster,B. Wouters,H. Heyns,L. Han,S.N. Tomek,V. Mertens,L. Ottevanger,P.B.: Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or elder: an observational study. *Lancet Oncol* 13 (3): 256-264, 2012
 18. Halaška,M. Komar,M. Vlk,R. Tomek,V. Škultety,J. Robová,H. Rob,L.: A pilot study on peak systolic velocity of fetal anemia after administration of chemotherapy during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 174: 76-79, 2014

19. Tláskal,T. Gebauer,R. Gilík,J. Tomek,V. : Experience with surgical treatment of atrioventricular septal defect with left ventricular outflow tract obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18 (6): 789-796, 2014

Publikace bez IF

1. Vojtovič,P. Tomek,V. Janoušek,J. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Hučín,B. Škovránek,J.: Akutní peritoneální dialýza po operaci vrozené srdeční vady. *Cor Vasa* 43 (3): 133-136, 2001
2. Tomek,V. Marek,J. Špálová,I. Vlk,R. Janoušek,J. Břešťák,M. Kulovaný,E. Škovránek,J.: Intraumbilikální léčba supraventrikulární tachykardie plodu. *Čs Gyn* 67 (6): 380-383, 2002
3. Tax,P. Reich,O. Marek,J. Škovránek,J. Šulc,J. Chaloupecký,V. Bartáková,H. Tomek,V. Hučín,B.: Uzávěr defektu síňového septa Amplatzovou katetrizační technikou. *Česko-slov Pediatr* 58 (8): 484-491, 2003
4. Chaloupecký,V. Svobodová,I. Tomek,V. Hučín,B. Tláskal,T. Marek,J. Janoušek,J. Reich,O. Tax,P. Radvanský,J. Škovránek,J.: Střednědobé výsledky úplného kavopulmonálního spojení u pacientů s funkčně jedinou komorou. *Cor Vasa* 45 (9): Kardio: 428-436, 2003
5. Tax,P. Reich,O. Marek,J. Škovránek,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Hučín,B.: Nechirurgický uzávěr defektu síňového septa. *Kap Kardiol* 6 (1): 22-27, 2004
6. Janoušek,J. Tomek,V. Marek,J. Chaloupecký,V. Reich,O. Gebauer,R.A. Vojtovič,P. Hučín,B.: Srdeční resynchronizační terapie u vrozených srdečních vad. *Kardiol revue (mim. vyd):* 33-37, 2004
7. Gilík,J. Marek,J. Tomek,V. Škovránek,J. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Mališová,J. Gabriel,O.: Peroperační echokardiografie u dětí. *Cor Vasa* 48 (2): 55-61, 2006
8. Chaloupecký,V. Tláskal,T. Bartáková,H. Svobodová,I. Reich,O. Tomek,V. Janoušek,J. Gebauer,R.A. Radvanský,J.: Dlouhodobé výsledky Senningovy operace velkých arterií. *Cor Vasa* 48 (3): 90-97, 2006
9. Adla,T. Mikšík,L. Bartáková,H. Tomek,V. Gebauer,R. Roček,M.: Magnetická rezonance stavu po infarktu myokardu u sedmiletého dítěte s reimplantací anomálního odstupu levé koronární tepny z plicnice. *Cor Vasa* 51 (6): 427-428, 2009
10. Šebková,S. Tomek,V. Zemanová,P. Janota,J. : Heart failure treated with low-dose milrinone in a full- term newborn. *Prag Medic Report* 113 (1): 58-65, 2012
11. Mazurová,S. Tesařová,M. Magner,M. Houšťková,H. Hansíková,H. Augustínová,J. Tomek,V. Vondráčková,A. Zeman,J. Honzík,T.: Novel mutations in the TAZ gene in patients with Barth syndrome. *Prag Medic Report* 114 (3): 139-153, 2013

Česká a zahraniční abstrakta

1. Tomek,V. Janoušek,J. Chaloupecký,V. Vojtovič,P. Kostelka,M. Tláskal,T. Hučín,B.: Akutní peritoneální dialýza po operacích vrozených srdečních vad. Abstr Book XXV. Den mladých kardiologů : 30-31, 1999
2. Janoušek,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Vojtovič,P. Kostelka,M. Reich,O.: Acute peritoneal dialysis after surgery for congenital heart defects. Abstr Book 3rd Symp Padiatr Card Int Care, Miami, 1999
3. Tomek,V. Janoušek,J. Chaloupecký,V. Vojtovič,P. Kostelka,M. Tláskal,T. Hučín,B.: Akutní peritoneální dialýza po operacích vrozených srdečních vad. Cor Vasa 41(9): Kardio: K 273-, 1999
4. Chaloupecký,V. Hruša,J. Šamánek,M. Radvanský,J. Ruth,C. Tomek,V.: Prospektivní populační studie dlouhodobých výsledků léčby nejsložitějších vrozených srdečních malformací. Cor Vasa 42 (8): Kardio: K 182-, 2000
5. Marek,J. Tomek,V. Gilík,J. Hučín,B. Tláskal,T. Škovránek,J.: Intraoperative echocardiography in children operated on for congenital heart disease. Abstr Book Reun An Grupo Estudos Ecocardiogr Socied Portug Cardiol, Evora, 2001
6. Chaloupecký,V. Svobodová,I. Hadačová,I. Tomek,V. Hučín,B. Tláskal,T. Marek,J. Škovránek,J.: Hemokoagulační profil a jaterní funkce u pacientů po úplném kavopulmonálním spojení. Cor Vasa 44 (4, suppl): 46-, 2002
7. Hostaša,J. Tomek,V. Gebauer,R.A.: 4. mezinárodní sympozium o vrozených srdečních vadách, Praha, 16.-21.9.2001. Čes-slov Pediatr 57 (4): 197, 2002
8. Chaloupecký,V. Svobodová,I. Hadačová,I. Tomek,V. Hučín,B. Tláskal,T. Marek,J. Škovránek,J.: Coagulation profile and liver function in patients after total cavopulmonary connection. Cardiol Young 12 (suppl 1): 22-, 2002
9. Chaloupecký,V. Hučín,B. Tláskal,T. Reich,O. Tomek,V. Svobodová,I. Bartáková,H. Radvanský,J. Hadačová,I. Škovránek,J.: Komplexní program péče o nemocné s funkčně jedinou komorou. Abstr Book V. Čes pediatr kongr mez účastí, Teplice v Čechách: 56-, 2002
10. Janoušek,J. Gebauer,R. Tomek,V. Chaloupecký,V. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R.A. Hučín,B.: Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. Cor Vasa 45 (4, suppl): 36-37, 2003
11. Janoušek,J. Rázek,V. Tomek,V. Chaloupecký,V. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R. Hučín,B.: Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. Cardiol Young 13 (suppl 1): 7, 2003
12. Janoušek,J. Rázek,V. Tomek,V. Chaloupecký,V. Reich,O. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R. Hučín,B.: Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. Pace 26 (4, part II): 529, 2003
13. Chaloupecký,V. Svobodová,I. Švábová,V. Hadačová,I. Tomek,V. Hučín,B. Tláskal,T. Marek,J. Škovránek,J.: Antikoagulační léčba a tromboembolické a krvácivé komplikace po kavopulmonálním spojení. Sbor V.symp Prac skup chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti, ČKS, Kroměříž, 2003
14. Janoušek,J. Tomek,V. Gebauer,R.A. Reich,O. Marek,J. Vojtovič,P. Chaloupecký,V. Tláskal,T. Gebauer,R. Hučín,B.: Dočasná a trvalá resynchronizační stimulace po

operacích vrozených srdečních vad. Sbor V.symp Prac skup chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti, ČKS, Kroměříž, 2003

15. Gilík,J. Marek,J. Tomek,V. Hučín,B. Tláskal,T. Gebauer,R. Gabriel,O. Škovránek,J.: Peroperační echokardiografie u dětí s vrozenou srdeční vadou. Sbor Prac skup Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti, ČKS, Kroměříž, 2003
16. Tomek,V. Marek,J. Škovránek,J. Janoušek,J.: Digoxin v léčbě selhání fetoplacentárního oběhu u plodů se supraventrikulární tachykardií. Sborn Den mladých kardiologů ČKS, Praha, 46-47, 2003
17. Janoušek,J. Tomek,V. Gebauer,R.A., Reich,O. Marek,J. Vojtovič,P. Chaloupecký,V. Tláskal,T. Gebauer,R. Hučín,B.: Biventrikulární stimulace u pediatrických pacientů. Cor Vasa 45 (9): Kardio, K 132-K 133, 2003
18. Šulc,J. Tax,P. Reich,O. Marek,J. Škovránek,J. Chaloupecký,V. Bartáková,H. Tomek,V. Hučín,B.: Sequential evaluations of lung function prior to and after occlusion of atrial septal defect (ASD) by Amplatz technology. Chest 124 (4): 161S-, 2003
19. Tomek,V. Marek,J. Škovránek,J. Janoušek,J.: Digoxin v léčbě selhání fetoplacentárního oběhu u plodů se supraventrikulární tachykardií. Cor Vasa 45 (10): Kardio: K 167-K 168, 2003
20. Janoušek,J. Tomek,V. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Gebauer,R.A., Chaloupecký,V.: Nové kardiostimulační techniky k optimalizaci hemodynamiky u dětí po operaci vrozené srdeční vady. Cor Vasa 45 (11): Kardio: K 192-, 2003
21. Reich,O. Tax,P. Marek,J. Rázek,V. Gilík,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Bartáková,H. Škovránek,J.: Dlouhodobé výsledky perkutánní balonkové valvuloplastiky stenózy aorty u dětí. Cor Vasa 45 (10): Kardio: K 194-, 2003
22. Janoušek,J. Gebauer,R. Tomek,V. Chaloupecký,V. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R.A. Hučín,B.: Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. Kardiológia 12: K/C 5A, 2003
23. Janoušek,J. Tomek,V. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Gebauer,R.A. Chaloupecký,V.: Dočasná stimulační terapie akutního srdečního selhání. Interv Akut Kardiol 2 (suppl A): A12-A13, 2003
24. Janoušek,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Gebauer,R. Matějka,T.: Dilatační kardiomyopatie s trvalou kardiostimulací v dětském věku. Cor Vasa 46 (4, suppl): 32-33, 2004
25. Tax,P. Reich,O. Marek,J. Tomek,V. Škovránek,J. Chaloupecký,V.: Dlouhodobé výsledky perkutánní balonkové valvuloplastiky vrozené aortální a pulmonální stenózy. Cor Vasa 46 (8): K 132-, 2004
26. Marek,J. Škovránek,J. Tomek,V. Gilík,J. Tláskal,T. Hučín,B.: Dlouhodobé echokardiografické sledování pacientů po síňové korekci transpozice velkých arterií. Cor Vasa 46 (8): K129-130, 2004
27. Gebauer,R.A. Janoušek,J. Tomek,V. Chaloupecký,V. Matějka,T.,Gebauer,R.: Dilatační kardiomyopatie spojená s trvalou kardiostimulací v dětském věku. Cor Vasa 46 (8): K123-K124, 2004
28. Gebauer,R. Hučín,B. Tláskal,T. Tax,P. Vojtovič,P. Tomek,V. Hostaša,J. Svobodová,I.: Funkce levé komory a mitrální chlopně u pacientů po korekci

- anomálního odstupu levé koronární tepny z plicnice. Abstr Book 1.sjezd Čes spol kardiologů, Brno, 74-, 2004
29. Vojtovič,P. Gebauer,R. Hučín,B. Tláskal,T. Hostaša,J. Svobodová,I. Tax,P. Tomek,V.: Vývoj funkce levé komory po operaci anomálního odstupu levé koronární arterie z plicnice v dlouhodobém sledování. Cor Vasa 47 (4, suppl): 122-, 2005
 30. Chaloupecký,V. Tláskal,T. Janoušek,J. Reich,O. Bartáková,H. Radvanský,J. Tomek,V. Svobodová,I.: Dlouhodobé výsledky Senningovy operace transpozice velkých arterií. Cor Vasa 47 (4, suppl): 39-, 2005
 31. Tomek,V. Marek,J. Škovránek,J. Povýšilová,V.: Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in unselected setting: an 18-year experience. Cardiol Young 15 (suppl 2, XL Ann Gen Meeting AEPC, Copenhagen): 20-, 2005
 32. Janoušek,J. Tomek,V. Gebauer,R.A. Chaloupecký,V.: Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease: mid-term results. Abstr Book 4th World Congr Pediatr Cardiol and Cardiac Surg, Buenos Aires: 276-, 2005
 33. Janoušek,J. Gebauer,R.A. Tomek,V. Gebauer,R. Hučín,B.: Predictors of left ventricular remodeling and failure in right ventricular pacing in the young. Abstr Book 4th World Congr Pediatr Cardiol and Cardiac Surg, Buenos Aires: 276-, 2005
 34. Marek,J. Tomek,V. Škovránek,J. Povýšilová,V.: Effectiveness of prenatal ultrasound screening for congenital heart disease in country with well-defined population. Abstr Book 4th World Congr Pediatr Cardiol and Cardiac Surg, Buenos Aires: 13-, 2005
 35. Tomek,V. Škovránek,J. Chaloupecký,V. Reich,O. Hučín,B. Tláskal,T.: Echokardiografické sledování pacientů po fyziologické korekci nekorigované transpozice velkých arterií. Cor Vasa 48 (2): K 66-, 2006
 36. Gilík,J. Tomek,V. Tax,P. Reich,O. Marek,J. Škovránek,J.: ECHO při katetrizačních intervencích u vrozených srdečních vad. Cor Vasa 48 (4, suppl , Abstr XIV. výr sjezd Čes kardiologů, Brno): 28-, 2006
 37. Tomek,V. Škovránek,J. Marek,J. Gilík,J.: Prenatální diagnostika vrozených srdečních vad v České republice. Cor Vasa 48 (4, suppl , Abstr XIV. výr sjezd Čes kardiologů, Brno):117-, 2006
 38. Reich,O. Tax,P. Matějka,T. Marek,J. Tomek,V. Gilík,J. Tláskal,T. Hučín,B. Chaloupecký,V. Škovránek,J.: Dlouhodobé výsledky perkutánní balonkové angioplastiky rekoarktace aorty. Cor Vasa 48 (4, suppl , Abstr XIV. výr sjezd Čes kardiologů, Brno):98-99, 2006
 39. Reich,O. Tax,P. Marek,J. Tomek,V. Gilík,J. Tláskal,T. Hučín,B. Chaloupecký,V. Škovránek,J.: Katetrizační uzávěr síňových zkratů u totálního kavopulmonálního spojení (TCPC) odputatelnými spirálami. Střednědobé výsledky. Cor Vasa 48 (4, suppl , Abstr XIV. výr sjezd Čes kardiologů, Brno): 99-, 2006
 40. Reich,O. Tax,P. Matějka,T. Marek,J. Tomek,V. Gilík,J. Tláskal,T. Hučín,B. Chaloupecký,V. Škovránek,J.: Long-term results of percutaneous balloon angioplasty of recurrent aortic coarctation. Cardiol Young 16 (suppl 2, Abstr 41st Ann Meet Ass Eur Paediatr Cardiol, Basel): 82-, 2006
 41. Tláskal,T. Vojtovič,P. Hučín,B. Gebauer,R. Chaloupecký,V. Škovránek,J. Tomek,V. Reich,O. Bartáková,H. Svobodová,I.: Střednědobé výsledky Norwoodovy operace syndromu hypoplastického levého srdce. Abstr Book IIInd Congr Čes-slov kardiologů, 30.11.-1.12. 2006, Brno: 45-, 2006

42. Tláskal,T. Hučín,B. Chaloupecký,V. Gebauer,R. Vojtovič,P. Tomek,V. Kučera,V. Škovránek,J. Reich,O. Bartáková,H. Matějka,T. Gabriel,O.: Rizikové faktory nepříznivého vývoje po anatomické korekci izolované a komplexní transpozice velkých arterií. Abstr Book IInd Congr Čes-slov kardiovask chir, 30.11.-1.12. 2006, Brno: 65-, 2006
43. Tláskal,T. Hučín,B. Gebauer,R. Tax,P. Vojtovič,P. Tomek,V.: Vliv morfologie koronárních arterií na výsledky anatomické korekce transpozice velkých arterií. Cor Vasa 49 (2, abstr 9.symp prac skup Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti, Pardubice): K 67-68, 2007
44. Janoušek,J. Gebauer,R.A. Rázek,V. Tomek,V. Kostelka,M.: Time course of reverse remodeling after biventricular upgrade for conventional pacing induced left ventricular failure in congenital heart disease. Cardiol Young 17 (suppl 1, Abstr 42nd Ann Meet AEPC, 16-19.5. 1007, Warsaw): 11-12, 2007
45. Janoušek,J. Tomaske,M. Rázek,V. Hindricks,G. Gebauer,R.A. Tomek,V. Knirsch,W. Bauersfeld,U.: Negative effects of WPW pre-excitation by means of right-side septal and paraseptal conduction pathways on a left-ventricular function. Clin Res Cardiol 96 (9): 663-, 2007
46. Reich,O. Tax,P. Tomek,V. Gilík,J. Škovránek,J. Chaloupecký,V.: Long.term (up to 19 years) results of balloon valvuloplasty of critical aortic stenosis. Cardiol Young 18 (suppl 1): 14-, 2008
47. Tláskal,T. Kučera,V. Vojtovič,P. Tomek,V.: Rekonstrukce aortálního oblouku u novorozenců a kojenců s komplexní vrozenou srdeční vadou s použitím izolované perfuze hlavy. Abstr Book XVI. výr sjezd Čes kardiol spol, 24.-27.5.2008, Brno: 68-69, 2008
48. Krupičková,S. Chaloupecký,V. Hučín,B. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Tax,P. Reich,O. Tomek,V. Škovránek,J.: Výsledky korekce Fallotovy tetralogie v prvním roce života. Abstr Book XVI. výr sjezd Čes kardiol spol, 24.-27.5.2008, Brno: 32-, 2008
49. Tomek,V. Jičínská,H. Škovránek,J. Gilík,J. Marek,J.: Echokardiografické vyšetření hemodynamiky u léčených plodů s arytmií. Abstr Book XVI. výr sjezd Čes kardiol spol, 24.-27.5.2008, Brno: 70,- 2008
50. Reich,O. Tax,P. Tomek,V. Gilík,J. Škovránek,J. Chaloupecký,V.: Dlouhodobé výsledky perkutánní balonkové valvuloplastiky kritické aortální stenózy u novorozenců. Abstr Book XVI. výr sjezd Čes kardiol spol, 24.-27.5.2008, Brno: 53-, 2008
51. Reich,O. Tax,P. Lisý,J. Tomek,V. Gilík,J. Matějka,T. Tláskal,T. Chaloupecký,V. Škovránek,J.: Vznik aneurysmatu v místě perkutánní balonkové angioplastiky, rekoarktace aorty bez užití stentu. Abstr Book XVI. výr sjezd Čes kardiol spol, 24.-27.5.2008, Brno: 53-54, 2008
52. Matějka,T. Vojtovič,P. Gebauer,R. Kubuš,P. Janoušek,J. Tomek,V. Tláskal,T.: Chirurgická implantace stimulačního systému u novorozenců s AV blokem III.stupně. Cor Vasa 50 (11, abstr III. Sjezd Čes spol kardiovask chir, 6.-7.11.2008, Brno): K 224-225, 2008

53. Kubuš,P. Gebauer,R.A. Tomek,V. Rázek,V. Gebauer,R. Matějka,T. Kostelka,M. Janoušek,J.: Vliv místra kardiostimulace na funkci levé komory u dětí s kompletním AV blokem. *Cor Vasa* 51 (7-8):545-, 2009
54. Gebauer,R.A. Janoušek,J. Tomek,V. Kubuš,P. Rázek,V. Gebauer,R. Matějka,T. Kostelka,M.: Differential effects of the permanent epicardial pacing site on left ventricular synchrony and function in the young: Implication for the lead placement. *Europace* 11 (suppl 2, EHRA2009 Meet, 21.-24.6. 2009, Berlin, abstr. 1058), 2009
55. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Marek,J.: Nation-wide prenatal ultrasound screening of congenital heart defect in an unselected population: 22-year experience. *Abstr Book 5th World Congr Paed Cardiol Card Surg*, 21.26.6.2009, Cairns, Australia), abstr.6046, 2009
56. Tomek,V. Vlk,R. Tláskal,T. Škovránek,J. Špálová,I.: Treatment of fetal intrapericardial teratoma using pericardio-amniotic shunting. *Abstr Book 5th World Congr Paed Cardiol Card Surg*, 21.26.6.2009, Cairns, Australia), abstr. 6047, 2009
57. Tomek,V. Marek,J. Jičínská,H. Škovránek,J.: Fetal cardiology in the Czech Republic: Current management of prenatally diagnosed congenital heart disease and arrhythmias. *Physiol Res* 58 (suppl 2): S159-S166, 2009
58. Janoušek,J. Gebauer,R.A. Tomek,V. Kubuš,P. Rázek,V. Gebauer,R. Matějka,T. Kostelka,M.: Differential effects of the permanent epicardial pacing site on left ventricular synchrony and function in the young: Implication for the lead placement. *5th World Congress of PCCS, Cardiol Young (suppl.I)* 20:10-11, abstr. 3023, 2010
59. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Marek,J.: Nation-wide Prenatal Ultrasound Screening of Congenital Heart Defects in an Unselected Population: 22-year. *5th World Congress of PCCS, Cardiol Young (suppl.I)* 20:75-, abstr. 6046, 2010
60. Tomek,V. Vlk,R. Tláskal,T. Škovránek,J. Špálová,I.: Treatment of fetal intrapericardial teratoma using pericardio-amniotic shunting. *Cardiol Young* 20 (suppl 1, 5th World Congress of PCCS): 75-, abstr. 6047, 2010
61. Janoušek,J. van Geldorp,I.E. Vangt,W. Delhaas,T. Rázek,V. Kubuš,P. Tomek,V.: LV pacing preserves ventricular synchrony and function in children with AV block and normal heart as compared to RV pacing sites: a multi-center study. *Inter akut kardiol* 9 (suppl A, VIII. Čes slov symp o arytmiích a kardiostimulaci, 7.-9.2.2010, Plzeň): A12-, 2010
62. Chaloupecký,V. Tláskal,T. Gebauer,R. Tomek,V. Reich,O. Tax,P. Bartáková,H. Kubuš,P. Radvanský,J. Lisý,J. Hadačová,I. Škovránek,J.: Pozdní následky Fontanovy cirkulace u jedinců s funkčně jedinou srdeční komorou. *Čs Pediat (abstr IX. Český pediatrický kongres s mezinárodní účastí, 19.-22.5.2010, Olomouc)*: 62(5) 248-, 2010
63. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Marek,J.: Prenatální kardiologie v České republice. *Čs Pediat (abstr IX. Český pediatrický kongres s mezinárodní účastí, 19.-22.5.2010, Olomouc)*: 62(5) 251-252, 2010
64. Brázdil,J. Tláskal,T. Gebauer,R. Škovránek,J. Tomek,V.: Naše zkušenosti s rekonstrukcí výtokového traktu pravé komory transanulární monokuspidální záplatou. *Cor Vasa* 52 (suppl 1- A-20, CD Abstr XVIII. výr sjezdu Čes kardiol spol, 16.-19.5., Brno), 2010
65. Matějka,T. Vojtovič,P. Gebauer,R. Kubuš,P. Janoušek,J. Tomek,V. Tláskal,T.: Chirurgická implantace stimulačního systému u novorozenců s AV blokem III. stupně.

Cor Vasa 52 (suppl 1: A-180, CD Abstr XVIII. výr sjezdu Čes kardiol spol, 16.-19.5., Brno), 2010

66. Brázdil,J. Tláskal,T. Gebauer,R. Škovránek,J. Tomek,V.: Naše zkušenost s rekonstrukcí výtokového traktu pravé komory transanulární monikuspidální záplatou. Cor Vasa 52 (10, abstr IV. Sjezdu ČSKVCH, 4.-5.11.2010, Brno): 658-, 2010
67. Brázdil,J. Tláskal,T. Gebauer,R. Škovránek,J. Tomek,V.: Naše zkušenost s rekonstrukcí výtokového traktu pravé komory transanulární monikuspidální záplatou. Abstr Book IV. Sjezd Čes spol kardiovas chir, 4.-5.11. 2010, České Budějovice: 9-, 2010
68. Tláskal,T. Gebauer,R. Bukovský,P. Vojtovič,P. Tomek,V.: Úspěšná operace sedmnáctiletého chlapce s infekční endokarditidou na dvou chlopních při přítomnosti purulentní mediastinitidy. Abstr Book IV. Sjezd Čes spol kardiovas chir, 4.-5.11. 2010, České Budějovice: 37-38, 2010
69. Tomek,V. Gilík,J. Škovránek,J.: Významná trikuspidální regurgitace u plodů s vrozenou srdeční vadou. Cor Vasa 53 (10, Abstr Echodny 2011, 16.-17.9. 2011, Špindlerův Mlýn): 592-, 2011
70. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Janoušek,J.: Efficacy and impact of a nation-wide prenatal cardiac screening program. Cardiol Young 22 (suppl 1, abstr 46th Ann Meet Ass Eur Paediatric and Congenital Cardiology, AEPC, 23.-26.5.2012, Istanbul): S21-, 2012
71. Chaloupecký,V. Krupičková,S. Škovránek,J. Marek,J. Tláskal,T. Gebauer,R. Reich,O. Tomek,V. Janoušek,J.: Truncal valve function in children following primary correction of common arterial trunk. A long term longitudinal single centre study. Cardiol Young 22 (suppl 1, abstr 46th Ann Meet Ass Eur Paediatric and Congenital Cardiology, AEPC, 23.-26.5.2012, Istanbul): S44-, 2012
72. Matějka,T. Vojtovič,P. Tláskal,T. Tomek,V. Černý,M. Liška,K. Huml,P. Kantor,L. Kokštein,Z.: Současné možnosti chirurgické ligace otevřené tepenné dučeje u dětí s nízkou porodní hmotností. Abstr XX.výr sjezd ČKS, 13.-16. 5. 2012, Brno, CD, 2012
73. Tláskal,T. Vojtovič,P. Tax,P. Škovránek,J. Chaloupecký,V. Tomek,V.: Anatomická korekce korigované transpozice velkých arterií – střednědobé výsledky. Abstr XX.výr sjezd ČKS, 13.-16. 5. 2012, Brno, CD, 2012
74. Gilík,J. Tomek,V. Tax,P. Reich,O. Marek, J. Škovránek,J.: ECHO při katetrizačních intervencích u vrozených srdečních vad. Abstr XX.výr sjezd ČKS, 13.-16. 5. 2012, Brno, CD, 2012
75. Vojtovič,P. Tláskal,T. Gebauer,R. Hučín,B. Reich,O. Janoušek,J. Selko,M. Chaloupecký,V. Škovránek,J. Tomek,V.: Komplexní léčba syndromu hypoplastického levého srdce v Dětském kardiocentru. Abstr Book V. sjezd Čes spol kardiovaskulární chirurgie, 4.-6.11.2012, Brno, abstr.124, 2012
76. Matějka,T. Vojtovič,P. Tláskal,T. Tomek,V. Janoušek,J.: Současné možnosti chirurgické ligace otevřené tepenné dučeje u dětí s nízkou porodní hmotností. Abstr Book V. sjezd Čes spol kardiovaskulární chirurgie, 4.-6.11.2012, Brno, abstr 126, 2012

77. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Gilík,J. Tomek,V. Janoušek,J.: Morphology and surgery in atrio-ventricular septal defect with left ventricular outflow tract obstruction. CVJ Africa 24 (1, Abstr 6th World Congr Paed Cardiol Card Surg, 17.-22.2. 2013, Cape Town), 10-, 2013
78. Reich,O. Tax,P. Marek,J. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Gebauer,R. Chaloupecký,V. Janoušek,J.: Long-term results of percutaneous baloon valvuloplasty for critical neonatel aortic stenosis. CVJ Africa 24 (1, Abstr 6th World Congr Paed Cardiol Card Surg, 17.-22.2. 2013, Cape Town), 145-, 2013
79. Tláskal,T. Gebauer,R. Matějka,T. Gilík,J. Tomek,V. Janoušek,J.: Morphology and surgery in atrio-ventricular septal defect with left ventricular outflow tract obstruction. SA Heart 10 (1, Abstr 6th World Congr Paed Cardiol Card Surg, 17.-22.2. 2013, Cape Town), 21-, 2013
80. Krupičková,S. Škovránek,J. Chaloupecký,V. Tomek,V. Kubuš,P. Bělašková,S. Popelová,J. Adla,T. Slabý,K. Janoušek,J.: Dlouhodobé výsledky pacientů s transpozicí velkých tepen po Senningově operaci. Abstr XXI. Výr sjezd ČKS, 4.-7.5. 2013, Brno, CD abstr. č. 489, 2013
81. Tomek,V. Sridharan,S. Sullivan,I. Marek,J.: Supraventrikulární tachykardie u plodu: srovnání léčby digoxinem a flecainidem. Abstr XXI. Výr sjezd ČKS, 4.-7.5. 2013, Brno, CD abstr. č. 491, 2013
82. Vojtovič,P. Kučera,F. Selko,M. Krupičková,S. Hostaša,J. Matějka,T. Gebauer,R. Tláskal,T. Tomek,V. Janoušek,J.: Hemodynamický efekt dočasné resynchronizace pravé komory u dětí po operaci Fallotovy tetralogie. Abstr XXI. Výr sjezd ČKS, 4.-7.5. 2013, Brno, CD abstr. č. 492, 2013
83. Hostaša,J. Chaloupecký,V. Tláskal,T. Tomek,V. Janoušek,J.: Výsledky chirurgických zákroků u dětí s Marfanovým syndromem. Abstr XXI. výr sjezd ČKS, 4.-7.5. 2013, Brno, CD abstr. č. 574, 2013
84. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Krupičková,S. Petrák,B. Janoušek,J.: Prenatal cardiac tumors: spectrum and outcome. Cardiol Young 23 (suppl 1, Abstr 47th Ann Meet AEPC with joint session with Jap Soc Ped Cardiol, 22.-25. 5. 2013, London): S72-S73, 2013
85. Vojtovič,P. Kučera,F. Selko,M. Hostaša,J. Krupičková,S. Matějka,T. Gebauer,R. Tláskal,T. Tomek,V. Janoušek,J.: Hemodynamic effects pf temporaty right ventricular resynchronization in children after surgery for tetralogy of Fallot. Cardiol Young 23 (suppl 1, Abstr 47th Ann Meet AEPC with joint session with Jap Soc Ped Cardiol, 22.-25. 5. 2013, London): S34-, 2013
86. Krupičková,S. Škovránek,J. Chaloupecký,V. Tomek,V. Kubuš,P. Bělašková,S. Popelová,J. Antonova,P. Adla,T. Suchánek,V. Radvanský,J. Slabý,K. Procházka,M. Šulc,J. Benová,B. Janoušek,J. Longitudal follow-up study of patients with transposition of the great arteries after Senning operation. Cardiol Young 23 (suppl 1, Abstr 47th Ann Meet AEPC with joint session with Jap Soc Ped Cardiol, 22.-25. 5. 2013, London):S105, 2013
87. Tomek,V. Škovránek,J. Gilík,J. Janoušek,J.: Vliv prenatalní detekce na výskyt vrozených srdečních vad. Ped pro praxi 14 (suppl A, Kongr XXXI. Dny praktické a nemocniční pediatrie, 31.5.-1.6. 2013, Olomouc): A19-, 2013

88. Tláškal,T. Gebauer,R. Gilík,J. Tomek,V. : Experience with surgical treatment of atrioventricular septal defect with left ventricular outflow tract obstruction. ICVTS 17 (suppl 2, Abstr 27th EACTS Ann Meet, 5.-9. 10. 2013, Vienna), abstr.č. 129, 2013
Tax,P. Tomek,V. Reich,O. Janoušek,J.: Biopstická septostomie, další intevenční metoda pro zlepšení mezisíňové komunikace u pacientů s rigidním síňovým septem. Abstr XXII. Výr sjezd ČKS, 4.-7.5. 2014, Brno, CD ROM, 2014
89. Tomek,V.: Vrozená srdeční vada ve II. trimestru – nějaká změna? Abstr XXII. Výr. sjezd ČKS, 4.-7.5. 2014, Brno, CD ROM, 2014