

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

VROZENÉ SRDEČNÍ VADY A JEJICH DIAGNOSTIKA

Sabina Mukařovská

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Iveta Najmanová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2020

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí bakalářské práce PharmDr. Ivetě Najmanové, Ph.D. za ochotu, rady a připomínky při vytváření bakalářské práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 12.8.2020

Sabina Mukařovská

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Autor: Sabina Mukařovská

Školitel: PharmDr. Iveta Najmanová, Ph.D.

Název bakalářské práce: Vrozené srdeční vady a jejich diagnostika

Cíl: Cílem bylo vytvořit přehled vrozených srdečních vad. Poté detailněji popsat vybrané srdeční vady, což jsou defekt komorového septa, defekt síňového septa, otevřená tepenná dučej, pulmonální stenóza a Fallotova tetralogie. Dále bylo cílem popsat diagnostiku těchto vybraných vad.

Hlavní poznatky: Bakalářská práce se věnuje tématu vrozených vývojových vad. Na úvod je popsána základní anatomie srdce. Poté příčiny vzniku vrozených srdečních vad, jejich výskyt a základní rozdělení. Dále je popsána anatomie, patofyziologie a výskyt vybraných srdečních vad. V další části je zahrnuta prenatální screening v prvním a druhém trimestru těhotenství. Na to navazuje prenatální a postnatální diagnostika vybraných vad s principy diagnostických metod. Na závěr je popis diagnostiky vad v dospělosti.

Závěry: Vrozené vady jsou nejčastěji se vyskytují typ vad. Jejich incidence se postupem času zvyšuje. Pokud nedojde k odhalení vady včas, může dojít k trvalému poškození srdce, dokonce k úmrtí jedince. Právě diagnostika těchto vad je důležitá pro zabránění trvalým následkům poškození, odhalení jejich anatomie a k správné indikaci léčby těchto vad.

Klíčová slova: vrozené srdeční vady, prenatální diagnostika, srdeční katetrizace, echokardiografie, magnetická rezonance

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of biological and medical sciences

Author: Sabina Mukařovská

Supervisor: PharmDr. Iveta Najmanova, Ph.D.

Title of bachelor thesis: Congenital heart defects and their diagnosis

Background: The aim was to create an overview of congenital heart defects. Then describe in more detail selected heart defects, which are ventricular septal defect, atrial septal defect, patent ductus arteriosus, pulmonary stenosis and tetralogy of Fallot. Furthermore, the aim was to describe the diagnosis of these selected defects.

Main findings: The bachelor's thesis deals with the topic of congenital malformations. The basic anatomy of the heart is described at the beginning. Then the causes of congenital heart defects, their occurrence and basic division. The anatomy, pathophysiology and occurrence of selected heart defects are also described. The next section includes prenatal screening in the first and second trimesters of pregnancy. This is followed by prenatal and postnatal diagnosis of selected defects with the principles of diagnostic methods. Finally, there is a description of the diagnosis of defects in adulthood.

Conclusions: Congenital malformations are the most common type of defects. Their incidence increases over time. If the defect is not detected in time, permanent heart damage can occur, even the death of the individual. It is the diagnosis of these defects that is important to prevent the permanent consequences of damage, to reveal their anatomy and to correctly indicate the treatment of these defects.

Key words: congenital heart defects, prenatal diagnosis, cardiac catheterization, echocardiography, magnetic resonance imaging

OBSAH

1	ÚVOD	8
2	CÍL PRÁCE	9
3	ZÁKLADNÍ ANATOMIE SRDCE	10
4	VROZENÉ SRDEČNÍ VADY	12
4.1	ETIOLOGIE	12
4.1.1	<i>Rizikové faktory</i>	12
4.1.2	<i>Chromozomální aberace</i>	13
4.1.3	<i>Mikrodeleční syndromy</i>	13
4.1.4	<i>Monogenně dědičné choroby</i>	14
5	PŘEHLED VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD	16
5.1	FUNKČNÍ ROZDĚLENÍ	18
5.1.1	<i>Levopravý zkrat</i>	18
5.1.2	<i>Pravolevý zkrat</i>	18
5.1.3	<i>Bez zkratu</i>	18
5.2	DĚLENÍ NA ZÁKLADĚ KLINICKÉ ZÁVAŽNOSTI.....	19
5.3	VÝSKYT	19
6	NEJČASTĚJŠÍ VROZENÉ SRDEČNÍ VADY	21
6.1	DEFEKT KOMOROVÉHO SEPTA	21
6.2	DEFEKT SÍŇOVÉHO SEPTA	22
6.3	OTEVŘENÁ TEPENNÁ DUČEJ	24
6.4	PULMONÁLNÍ STENÓZA	25
6.5	FALLOTOVA TETRALOGIE	26
7	PRENATÁLNÍ SCREENING	29
7.1	VYŠETŘENÍ V PRVNÍM TRIMESTRU	29
7.2	VYŠETŘENÍ V DRUHÉM TRIMESTRU	30
8	PRENATÁLNÍ A POSTNATÁLNÍ DIAGNOSTIKA	31
8.1	DEFEKT KOMOROVÉHO SEPTA	32
8.2	DEFEKT SÍŇOVÉHO SEPTA	33
8.3	OTEVŘENÁ TEPENNÁ DUČEJ	33
8.4	PULMONÁLNÍ STENÓZA	34
8.5	FALLOTOVA TETRALOGIE	35
9	DIAGNOSTIKA V DOSPĚLOSTI	37
9.1	DEFEKT KOMOROVÉHO SEPTA	37
9.2	DEFEKT SÍŇOVÉHO SEPTA	37
9.3	OTEVŘENÁ TEPENNÁ DUČEJ	38
9.4	PULMONÁLNÍ STENÓZA	39
9.5	FALLOTOVA TETRALOGIE	39

10 ZÁVĚR	41
11 SEZNAM ZKRATEK.....	42
12 SEZNAM TABULEK	43
13 SEZNAM OBRÁZKŮ	44
14 LITERATURA	45

1 Úvod

Vrozené srdeční vady jsou nejčastěji se vyskytující vady ze všech vrozených vad. V České republice je incidence těchto vad 197,83 na 10 000 živě narozených dětí. Výskyt je častější u dívek. Příčina vzniku vad není zcela jasná. Jedná se o kombinaci rizikových faktorů a genetických predispozic, jako jsou chromozomální aberace nebo monogenně dědičné choroby. Klasifikace vad je nejčastěji založená na funkčním rozdělení, a to podle výskytu cyanózy, nebo se dělí na základě jejich klinické závažnosti.

Nejčastějšími vadami jsou defekt komorového septa, což je otvor v daném septu, defekt septa síní, popisován jako otvor v septu mezi síněmi, otevřená tepenná dučej, patologický stav, kdy se tepenná dučej po narození neuzavře, pulmonální stenóza, zúžení plicnice v oblasti chlopně a Fallotova tetralogie, která je kombinací čtyř vad.

K prenatální diagnostice se využívají screeningová vyšetření. Ty se provádějí během prvního a druhého trimestru těhotenství. Uplatňují se ultrazvuková vyšetření a stanovení biochemických markerů pro odhalení podezření na genetické abnormality, které mohou vést k vrozeným vývojovým vadám srdce. Screeningem se převážně snaží odhalit chromozomální aberace. Při abnormálních hodnotách se poté přistupuje k detailnější diagnostice. K vyšetření srdce je zásadní vyšetřovací metoda fetální echokardiografie. Diagnostika při podezření na vrozenou srdeční vadu se provádí mezi 18. a 22. týdnem těhotenství.

Diagnostika v dospělosti se provádí na základě fyzikálního vyšetření, echokardiografie, katetrizace, výpočetní tomografie nebo magnetické rezonance.

2 Cíl práce

Hlavním cílem mé bakalářské práce je vytvořit přehled vrozených srdečních vad. Dále podrobnější popsání nejčastěji se vyskytujících vad se zaměřením na jejich diagnostiku. Tyto vady jsou defekt komorového septa, defekt síňového septa, otevřená tepenná dučej, pulmonální stenóza a Fallotova tetralogie.

3 ZÁKLADNÍ ANATOMIE SRDCE

Srdce je svalový orgán, který se skládá ze čtyř dutin. Srdeční dutiny jsou pravá a levá síň a pravá a levá komora. Orgán je uložen v mediastinu za sternem. U mužů se hmotnost srdce pohybuje okolo 300-350 g a u žen 250-300 g (Mahadevan, 2012).

Srdce může být popisováno pomocí ploch a hranic. Přední nebo sternokostální plochu tvoří pravá srdeční komora. Dále spodní nebo diafragmatickou plocha, jejíž součástí je převážně levá srdeční komora. Baze sestává z levé síně a hrot srdce z levé komory. Pravou hranici tvoří linie pravé síně, spodní hranici pravá komora, levou hranici levá srdeční komora s levým ouškem na jejím horním konci (Mahadevan, 2012).

Srdeční sval je zásobován pravou a levou koronární tepnou. Pravá koronární tepna vychází z předního aortálního sinu. Prochází mezi plicnicí a pravou síní kolem dolního okraje k bránici, kde se spojuje s koncovou částí levé koronární tepny. Levá koronární tepna vystupuje z levého zadního aortálního sinu a vede za plicním kmenem a levým ouškem, poté se rozděluje na *ramus interventricularis anterior* a *ramus circumflexus*. *Ramus circumflexus* se vine kolem levého okraje a dosahuje na bránici ke spojení s pravou koronární tepnou. Srdeční žíly se táhnou podél tepen. Většina z nich jsou přítoky koronárního sinu. Velká srdeční žíla doprovází přední mezikomorovou tepnu, střední srdeční žíla zase zadní mezikomorovou tepnu a malá srdeční žíla se line spolu s okrajovou tepnou. Přední srdeční žíly, které jsou vidět na přední stěně pravé komory, vytékají přímo do pravé síně (Jacob, 2008).

Pravá síň se anatomicky rozlišuje na tři oblasti, zadní část má hladkou stěnu a je označována jako *sinus venarum*. Stěna přední je lemována vodorovnými rovnoběžnými hřebeny svalových svazků známé jako *musculae pectinatae* a síňového septa. Do pravé síně ústí horní a dolní dutá žíla, která přivádí systémovou žilní krev do hladké části síně. Koronární sinus se otevírá před otvorem dolní duté žíly. *Fossa ossa* je zbytkem *foramen ovale* u plodu. Před narozením přes *foramen ovale* proudí krev z pravé síně do levé síně a obchází plíce. Při narození, kdy plíce začnou fungovat, se *foramen ovale* uzavře a vytvoří *fossa ovalis* (Weinhaus et al., 2005).

Pravá komora má silnější stěnu než pravá síň. Pravé síňokomorové ústí je chráněno trikuspidální chlopní, která má přední, zadní a septální cíp. Vnitřek komory sestává ze svalových hřebenů známé jako *trabeculae carneae* a také z předních, zadních a septálních (malých) papilárních svalů a *chordae tendineae*. *Chordae tendineae* spojuje papilární svaly

s trikuspidální chlopní. To zabraňuje tomu, aby se chlopněvé cípy dostaly do síně během komorové systoly. Selhání tohoto mechanismu v důsledku poškození papilárního svalu nebo *chordae tendineae* způsobuje trikuspidální nedostatečnost a regurgitaci krve zpět do síně. Když k tomu dojde, krev z atria se může shromažďovat v játrech a krčních žilách, což způsobuje zvětšené krční žíly a hmatatelná játra. *Septomarginal trabekula* je svalová vyvýšenina, která sahá od mezikomorového septa k základně předního papilárního svalu srdce. Infundibulum vede k ústí plicnice. Zde je plicní chlopeň se třemi poloměsíčitými cípy (Jacob, 2008).

Levá síň přijímá krev z plic přes čtyři velké plicní žíly, které nemají chlopně. Mitrální otvor odděluje levou síň od levé komory (Whitaker, 2010).

Levá komora má asi třikrát silnější stěnu, než je stěna pravé komory, a to kvůli zvýšené rezistenci systémového oběhu ve srovnání s rezistencí plicního oběhu. Mitrální otvor je kryt mitrální chlopní s předním a zadním cípem. Velký přední cíp leží mezi aortálním a mitrálním ústím. *Trabeculae carneae*, papilární svaly a *chordae tendineae* jsou podobné těm v pravé komoře. Aortální otvor má aortální chlopeň se třemi poloměsíčitými aortálními cípy, jedním předním a dvěma zadními v anatomické poloze srdce. Tyto jsou silnější než u pulmonální chlopně, kvůli zvýšenému tlaku. Aortální sinus je rozšířená část odkud odstupují koronární tepny. Pravá koronární tepna vychází z předního sinu a levá koronární tepna z levého zadního aortálního sinu. Interventrikulární septum, které má svalovou a membránovou část, se vyboulí do pravé komory vlivem zvýšení tlaku při kontrakci a odděluje levou komoru od pravé (Jacob, 2008).

4 VROZENÉ SRDEČNÍ VADY

Vrozené srdeční choroby (CHD) vznikají z defektů srdeční struktury, které narušují žilní drenáž, septaci srdečních segmentů a funkci chlopnových aparátů. V normálním srdci jsou segmenty umístěny takovým způsobem, aby umožnily deoxygenované žilní krvi odtéct do plic přes plicní tepny a okysličené krvi se vrátit do systémového oběhu přes aortu bez míchání. Malé a velké oběhy probíhají postupně, bez vzájemné komunikace. Vrozené srdeční vady jsou jedním z nejčastějších typů vrozených vad. Asi 28 % hlavních vrozených abnormalit je výsledkem srdeční patologie (Gaze, 2018).

4.1 Etiologie

Příčiny vzniku vrozených srdečních vad jsou podmíněny mnoha faktory. Vytvářejí se na základě interakce rizikových faktorů a genetických predispozic. Případy a kontroly byly porovnány pro různé rizikové faktory pro vývoj CHD. Výskyt srdečních vad je spojeno s genetickými syndromy. Může se jednat o chromozomální aberace, mikrodeleční syndromy nebo se vady mohou vyskytovat spolu s monogenně dědičnými chorobami (Abqari et al., 2016).

4.1.1 Rizikové faktory

V mateřských věkových skupinách mezi 20 a 30 lety a více než 30 let bylo vyšší riziko výskytu CHD u jejich potomků ve srovnání se skupinou mladší než 20 let. Pokročilý věk matky je spojen s několika genetickými abnormalitami spojenými s Downovým syndromem, který má vysoký výskyt CHD, je také dobře zdokumentován. Potomci, kteří se narodili otcům starších 25 let, měli ve srovnání s těmi mladšími zvýšené riziko CHD. Příjem multivitaminů a kyseliny listové během prvního trimestru má ochrannou roli proti CHD. Užívání drog, alkoholu a kouření v těhotenství také přispívá k rozvoji vrozeného srdečního onemocnění (Abqari et al., 2016). Výzkumy dále potvrdily, že užívání antidepresiv v prvním trimestru těhotenství zvyšují riziko výskytu vrozených vad (Louik et al., 2007). Matky, které užívaly multivitamin a kyselinu listovou během prvního trimestru, měly snížené riziko CHD. Podle studie Shi *et al.* (2014) významnou spojitost výskytu CHD má i febrilní onemocnění matky během prvního trimestru těhotenství. Historie potratů a mrtvě narozených dětí také zvyšuje riziko výskytu CHD (Abqari et al., 2016). Ženy s diabetes mellitus mají výrazně vyšší riziko nepříznivých těhotenských výsledků, včetně vrozených vad, než u nediabetických žen, a pregestační diabetes mellitus je jediný relativně převládající rizikový faktor populace pro CHD (Øyen et al., 2016).

4.1.2 Chromozomální aberace

Downův syndrom (trizomie 21. chromozomu) je jednou z nečastějších poruch. Projevuje se charakteristickou dysmorfii obličeje, jako je malá brada, plochý nosní můstek, vyčnívající malá ústa a velký jazyk. Dále různými vrozenými anomáliemi, včetně srdečních nebo gastrointestinálních defektů, proměnlivým stupněm mentálního postižení, hypotonií a laxností kloubů. Celková prevalence Downova syndromu byla odhadnuta na 1/700 živě narozených, ačkoli je vysoce závislá na věku matky a významně se snížila v důsledku rutinního prenatalního testování (Asim et al., 2015). Vrozené srdeční onemocnění se vyskytuje u 40–50 % pacientů s onemocněním Downův syndrom a je důležitým určujícím faktorem přežití. S Downovým syndromem mohou být spojeny různé srdeční malformace, ale obvykle jsou pozorovány defekt atrioventrikulárního septa, defekt síňového a komorového septa a Fallotova tetralogie (Ko, 2015).

Turnerův syndrom je vzácný stav, který se vyskytuje u žen a je spojen s úplnou nebo částečnou ztrátou jednoho chromozomu X. Často se vyskytuje u mozaikových karyotypů. Incidence se odhaduje na přibližně 1: 2000 živě narozených žen. Turnerův syndrom je spojen s krátkou postavou, zpožděnou pubertou, ovariální dysgenezí, hypergonadotropním hypogonadismem, neplodností, vrozenými malformacemi srdce, endokrinními poruchami jako je diabetes mellitus 1. a 2. typu, osteoporózou a autoimunitními poruchami (Gravholt et al., 2019). Turnerův syndrom je běžně doprovázen kardiovaskulárními malformacemi u 25–45 % živě narozených dívek. Nejčastějšími abnormalitami jsou bikuspidální aortální chlopně a koarktace aorty, parciální anomální návrat plicních žil a defekt komorového septa (Ko, 2015).

Dalšími příklady chromozomálních aberací mohou být Edwardsův a Patauův syndrom. U těch se nejčastěji nalézají septální vady (Ko, 2015).

4.1.3 Mikrodeleční syndromy

Mikrodeleční syndrom 2q11.2 (22q11.2DS) je nejobvyklejší chromozomální mikrodeletární porucha, které se vyskytují přibližně u 1 z každých 1 000 plodů. Existuje zde velká fenotypová variabilita. Vrozené srdeční anomálie, rozštěp patra, bifidní uvula a imunodeficiencie jsou nejčastěji spojeny s významnými klinickými znaky. Každý z nich je identifikován v přibližně 70–75 % případů. Navíc se syndromem mohou spojovat hypokalcemie (50 %), renální anomálie (30 %), problémy s kmením a polykáním, ztráta sluchu, záchvaty a skeletální anomálie.

Poruchy učení a hraniční mentální retardace jsou běžné. průměrné skóre IQ u postižených je uváděno přibližně 70-80. Kromě toho je zaznamenán výskyt psychiatrických poruch, včetně schizofrenie, bipolární poruchy, úzkosti a deprese (McDonald-McGinn et al., 2015). Vrozené srdeční vady jsou hlavní příčinou úmrtnosti v delečním syndromu 22q11.2. Nejčastější anomálie jsou konotrunkální defekty výtokového traktu srdce, Fallotova tetralogie (20 %), interupce aortálního oblouku (13 %), truncus arteriosus (6 %), aortální obloukové anomálie a defekty komorového septa (Ko, 2015).

Williamsův syndrom (také známý jako Williams-Beurenův syndrom) je multisystémová porucha způsobená mikrodeleci chromozomu 7q11.23. Williamsův syndrom je charakterizován dysmorfii obličeje (100 %), srdečními malformacemi (75–80 %), psychomotorickou retardací (75 %), charakteristickým kognitivním profilem (90 %) a idiopatickou hyperkalcémií (15 %). Jeho výskyt se odhaduje na 1 / 10000-20000 živě narozených, mohou však existovat i částečné nebo mírné formy. Mikrodelece způsobuje nadměrný růst svaloviny ve stěně středních a velkých cév (Twite et al., 2019). Nejčastěji postiženým místem je sinotubulární křivka nad aortální chlopní, která vede k supraavalární aortální stenóze (45-75 %). Zúžení tepen však může nastat v jiných orgánech, včetně dalších míst aorty, stejně jako plicních, renálních, koronárních a intrakraniálních tepen (Ko, 2015).

4.1.4 Monogenně dědičné choroby

Syndrom Noonanové je autozomálně dominantní porucha. Řadí se mezi RASopatie. To je skupina syndromů, které mají společné zárodečné mutace v genech, které kódují složky dráhy RAS/MAPK. Tato dráha má významný vliv na buněčný růst, diferenciaci a také reguluje buněčný cyklus. Syndrom Noonanové vykazuje variabilní fenotyp, včetně krátké postavy, vrozené srdeční choroby a typických rysů obličeje. Hlavními nálezy obličeje jsou hypertelorismus, ptóza a nízko posazené uši. Dalšími projevy jsou pterygium colli, deformita hrudníku, mírné vývojové zpoždění, kryptorchismus u mužů, potíže s krmením v kojeneckém věku, tendence ke krvácení a lymfatická dysplazie. Odhadovaná prevalence tohoto syndromu je 1 / 1000–2500 (Cao et al., 2017). Syndrom Noonanové je druhý nejčastější genetický syndrom spojený s vrozenými srdečními chorobami (70-80 %), následovaný Downovým syndromem. Nejčastější anomálie jsou pulmonální stenóza (50-65 %), hypertrofická kardiomyopatie (20 %) a defekty síňového septa (6–10 %) (Ko, 2015).

Marfanův syndrom je autozomálně dominantní onemocnění s odhadovanou prevalencí jednoho z 10 000 až 20 000 jedinců. Jedná se o vzácnou dědičnou poruchu pojivové tkáně, která postihuje mnoho částí těla. Typické pro tento syndrom jsou neobvykle dlouhé, štíhlé prsty a končetiny, krátkozrakost, ectopia lentis, vysoká postava (Yuan et al., 2010). Nejvýznamnějším kardiovaskulárním rysem je dilatace kořene aorty, který je přítomen u velké většiny pacientů. Z níž by se mohla vyvinout aortální regurgitace nebo aneurysma. Dalším důležitým projevem Marfanova syndromu je prolaps mitrální chlopně, jež může vést ke komplikacím, jako je těžká regurgitace mitrální chlopně, zejména u dospívajících žen a může mít za následek srdeční selhání a plicní hypertenzi. Je také popsáno zapojení dalších srdečních chlopní, včetně prolapsu a regurgitace trikuspidální chlopně a nedostatečnosti aortální chlopně. Dilatace hlavní plicní tepny je také běžně pozorována u pacientů (Meester et al., 2017).

Ve spojení s vrozenými srdečními vadami je mnoho dalších monogenně podmíněných chorob jako je Loeysův-Dietzův, Holtá-Oramové nebo Alagillův syndrom (Rubáčková-Popelová et al., 2018).

5 Přehled vrozených srdečních vad

Je popsáno asi 16 vad. Může se jednat poškození srdce, tak cév z něj vstupujících a vystupujících. Srdce může mít nesprávnou polohu v hrudní dutině, defekt septa, dále může postihovat pravou, nebo levou část srdce. Pro přehled jsou tyto vady popsány v následující tabulce (Tabulka 1).

Tabulka 1 Přehled vrozených srdečních vad

Defekt septa síní	V septu mezi síněmi se nalézá otvor.
Defekt septa komor	V přepážce mezi komorami se vyskytuje otvor.
Koarktace aorty	Zúžení aorty, nejčastěji bývá zúžení v oblasti aortálního isthmu.
Otevřená tepenná dučej	Tepenná dučej je spojnice mezi aortou a plicnicí. Pokud po porodu nedojde k jejímu uzavření jedná se o srdeční vadu.
Pulmonální stenóza	Zúžení plicnice, která v závislosti na jejím umístění se vyskytuje v několika formách jako valvární, subvalvární, supravalvární, periferní a subinfundibulární.
Aortální stenóza	Zúžení aorty v oblasti kolem chlopně, Podle umístění ji rozdělujeme na valvární, subvalvární a supravalvární.
Syndrom hypoplazie levého srdce	Hypoplastický syndrom levého srdce je charakterizován variabilním stupněm nedostatečného rozvoje levé komory a jeho komponenty.
Fallotova tetralogie	Defekt se skládá ze 4 hlavních vad. Ty jsou defekt komorového septa, dextropozice aorty s nasedáním nad defekt komorového septa, obstrukce výtokového traktu pravé komory a hypertrofie pravé komory.

Transpozice velkých cév	Aorta vychází z pravé komory a plicnice z levé komory.
Atrezie trikuspidální chlopně	Defekt je charakterizován vláknitým zahuštěním pravé síně v místě trikuspidální chlopně. Pravá síň se obvykle zvětšuje a její stěna je silnější a hypertrofuje.
Ebsteinova anomálie	Abnormalita trikuspidální chlopně vznikající, když septální cíp a zadní cíp chlopně jsou přemístěny do pravé komory a přední cíp je obvykle malformovaný, příliš velký a abnormálně připojený nebo přilnavý ke stěně pravé komory.
Pulmonální atrezie	Výtoková část pravé komory je nevyvinutá a spolu s anomální trikuspidální chlopní a hypoplazií pravé komory.
Atrioventrikulární septální defekt	Skupina srdečních malformací způsobené defektem atrioventrikulárního septa, které mohou vést k defektům mezikomorového septa, síňového septa a rozdělení atrioventrikulárních chlopní.
Společný arteriální trunkus	Z pravé nebo levé komory odstupuje pouze jedna velká tepna s jedinou semilunární chlopní, která zajišťuje systémový, plicní a koronární oběh.
Anomální návrat plicních žil	Žíly se nevracejí do levé síně, ale do systémového řečiště nebo do pravé síně. Na základě počtu anomálně se vracejících žil rozlišujeme vadu na parciální a totální.
Dvoj výtoková pravá komora	Skupina srdečních vad, ve kterých obě velké tepny vychází převážně z pravé komory.

Zdroj: Brickner et al.,2000, Barron et al., 2009, Rao, 2009, Spicer et al., 2014, Sharma et al. 2016, Files et al., 2017, Polák et al., 2017, Ruckdeschel et al., 2017, Chikkabyrappa el al., 2018, Rubáčková-Popelová et al., 2018.

5.1 Funkční rozdělení

Na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti cyanózy lze vady klasifikovat na cyanotické, ty se také označují jako vady s pravolevým zkratem a acyanotické které se dále rozlišují na vady s levopravým zkratem a na vady bez zkratu. Faktor, který také ovlivňuje velikost a směr zkratu je tlakový gradient. U levopravého zkratu dochází ke zvýšení tlakového gradientu, naopak u pravolevého zkratu je gradient sniženy. Pacienti s nejvyšším rizikem jsou kojenci s funkční jednou komorou a pacienti se systémovou plicní hypertenzí, obstrukcí výtokového traktu levé komory a kardiomyopatií (Junghare et Desurkar, 2017).

5.1.1 Levopravý zkrat

Komunikace mezi levou a pravou stranou srdce představuje zkrat zleva doprava v postnatální cirkulaci, kvůli progresivnímu gradientu odporu mezi velkým a malým oběhem. Zkrat může být na úrovni žil, síňového, atrioventrikulárního a komorového septa v případech, kdy kořeny velkých tepen jsou společné. Vlivem zvýšeného průtoku krve v plicích, časem poškozuje malé plicní tepny a arterioly a vznikají obstrukce. Ty zapříčiňují zvýšení plicní rezistence do té míry, že se sníží nebo dokonce převrátí předchozí zkrat zleva doprava na zkrat pravolevý. Tato přeměna se nazývá Eisenmengerův syndrom. Taková reakce plicní vaskulatury se může objevit velmi brzy, dokonce i v dětství. Vady s levopravým zkratem se většinou projevují šelestem a příznaky městnavého srdečního selhání (Thiene et al.,2010).

5.1.2 Pravolevý zkrat

Když septické vady koexistují s významnou překážkou v plicním oběhu, rozvíjí se fyziopatologický stav se zkratem zprava doleva (což odpovídá vrozené cyanóze), protože část deoxygenované krve z pravé strany srdce směřuje do systémového oběhu. Mezi vady s pravolevým zkratem patří Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév nebo hypoplazie levého srdce. Klinické projevy vad bývají cyanóza, tachypnoe, hepatomegalie a občas i šelest (Thiene et al.,2010).

5.1.3 Bez zkratu

Podstatou vrozených srdečních vad bez zkratu je překážka v systémovém nebo plicním oběhu spojená s defektem septálního původu. V důsledku toho dochází ke komorovému přetížení myokardu levé nebo pravé komory. Do této skupiny můžeme zařadit vady jako aortální

a pulmonální stenóza nebo koarktace aorty. Příznaky mají podobné jako vady s levoprávním zkratem, což je šelest a projevy městnavého srdečního selhání (Thiene et al., 2010).

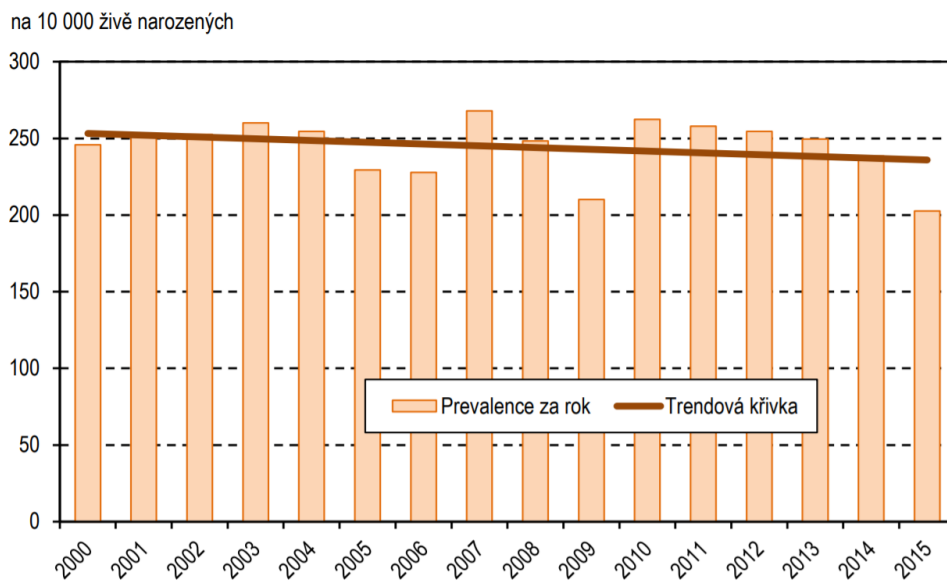
5.2 Dělení na základě klinické závažnosti

Vady dále můžeme rozřazovat na základě závažnosti poškození srdce na kritické, závažné a nezávažné. Kritické vady se projevují v novorozeneckém období nebo brzy v dětství. Je zde vysoké riziko úmrtí, pokud není proveden operační zákrok. Do této kategorie patří například Fallotova tetralogie, velké defekty síňového a komorového septa nebo společný arteriální trunks. Závažné vady vyžadují odbornou péči, ale méně intenzivní než kritické. Do této skupiny řadíme střední defekty komorového a síňového septa, aortální stenózu. Nezávažné vady probíhají asymptomaticky. Nemusí se vyskytovat významná šelest. Mohou to být malé defekty síňového a komorového septa, mírná otevřená tepenná dučej (Hoffman et al., 2002).

5.3 Výskyt

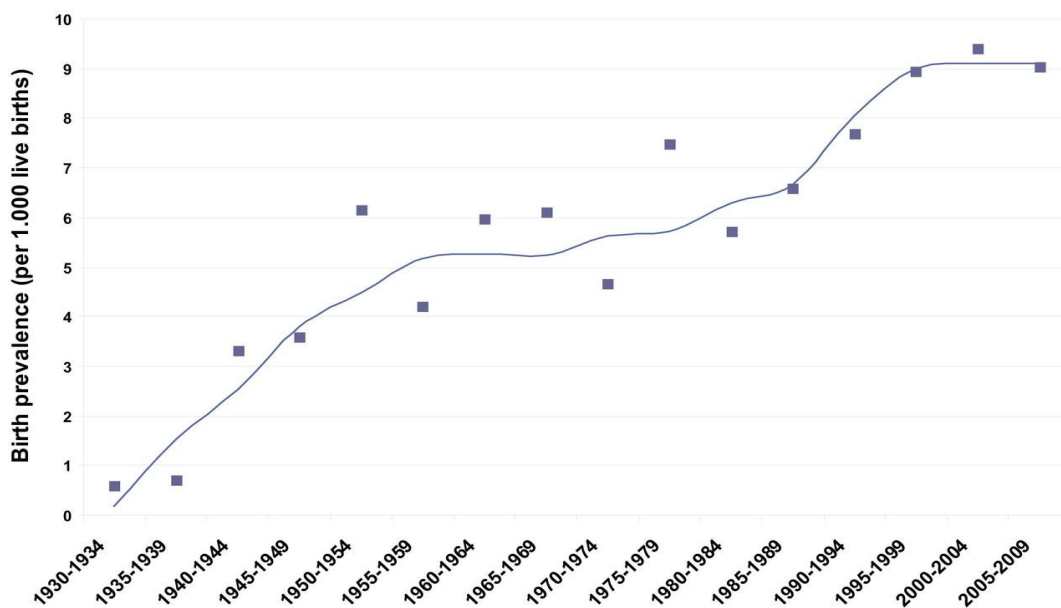
Podle studie Global Burden of Disease Study se odhaduje, že 48,9 milionu lidí mělo vrozenou srdeční abnormalitu v roce 2015. Vrozené srdeční vady byly v roce 2010 odpovědných za 223 000 úmrtí. Studie byla prováděna v letech 1990-2015 (Gaze, 2018). Na obrázku 1 vidíme časový průběh hlášené prevalence CHD od roku 1930 do roku 2010 (van der Linde et al., 2011). Incidence vrozených vad se v průběhu času zvýšila, částečně v důsledku zvýšené míry porodnosti, ale také částečně v důsledku významného zlepšení diagnostických metod, spolu se současným pokrokem v anestezii a chirurgických zákrocích. Největší nárůst incidence je u osob narozených s defekty síňového nebo komorového septa (Gaze, 2018).

Jak je vidět na obrázku 1 prevalence vrozených srdečních vad v České republice klesá. Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR se vady vyskytují častěji u dívek. Nejčastěji jsou diagnostikovány defekty srdeční přepážky, dále velkých arterií a srdečních chlopní (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR)



Obrázek 1 Prevalence vrožených vad kardiovaskulární soustavy v ČR

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR



Obrázek 2 Prevalence vrožených vad kardiovaskulární soustavy v Evropě

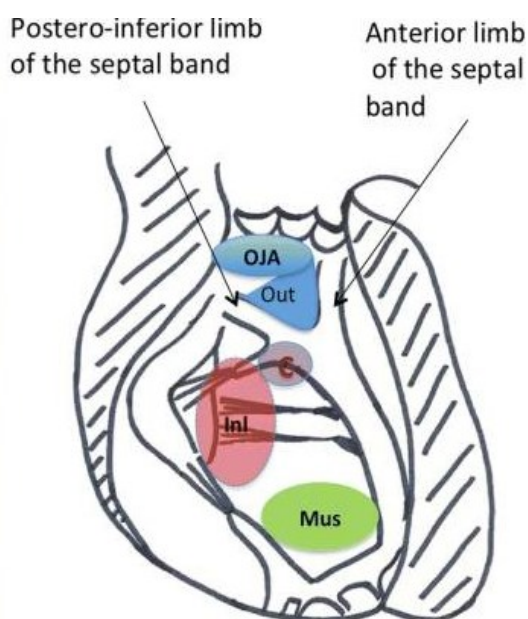
Na grafu je zobrazen prevalence vrožených srdečních vad na 1000 živě narozených dětí.

Zdroj: van der Linde et al., 2011

6 Nejčastější vrozené srdeční vady

6.1 Defekt komorového septa

Defekt komorového septa (VSD) patří mezi vůbec nejčastější vrozenou srdeční vadu. Může se vyskytovat samostatně, nebo v kombinaci s jinými vadami. V mezikomorové přepážce se nachází otvor a dle jeho umístění defekt dělíme na perimembranózní, muskulární a subarteriální. Na obrázku 3 můžeme vidět lokalizaci jednotlivých typů vad. Muskulární defekty mají výhradně svalové ohraničení. Jsou uzavřeny ve složkách svalového septa a mohou se otevírat do odlišných částí pravé komory. Je nutná přesně popsat jejich lokalizaci, zda se otvírají centrálně, apikálně nebo do výstupních komponent pravé komory. Perimembranózní defekt je nejčastější a je umístěn v membranózní části komory pod aortální chlopní. Je tvořen fibrózní tkání. Tyto perimembranózní defekty se obvykle otvírají centrálně uvnitř pravé komory. Subarteriální vady jsou umístěny ve výtokovém traktu pod chlopní plicnice a aorty (Penny et al., 2011).



Obrázek 3 Základní anatomické typy defektu komorového septa

Na obrázku je vyobrazeno umístění jednotlivých typů defektu. Zeleně je označen muskulární typ, červeně perimembranózní a modře subarteriální. C: centrální VSD, OJA: výstupní juxta arteriální VSD, Inl: vstupní VSD, M: muskulární VSD, Out: výstupní VSD

Postero-inferior limb of the septal band – zadní, dolní rameno septálního pásma

Anterior limb of the septal band – přední rameno septálního pásma

Zdroj: Mostefa-Kara et al., 2018

Na základě fyziologie rozdělujeme defekty na restriktivní a nerestriktivní. U restriktivních defektů je v levé komoře nižší tlak, než v pravé a dochází k restrikci objemu zkratující krve. U nerestriktivního defektu je otvor velký a objem zkratující krve také. Postupně dochází k vyrovnání tlaků v komorách a rozvoji Eisenmengerova syndromu (Spicer et al., 2014).

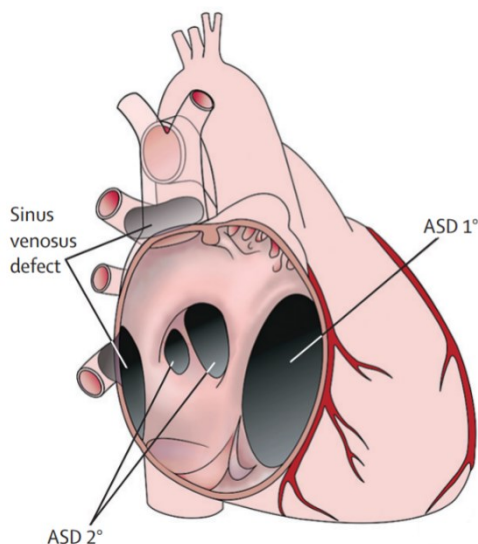
Fyziologické důsledky vady souvisejí s její velikostí a rezistencí v plicních a vaskulárních systémech. Po narození se zvyšuje plicní průtok v souladu se znatelným poklesem plicní cévní rezistence spojené s mechanickou expanzí plic. Je-li defekt velký, pak plicní průtok stále roste v porovnání se systémovým průtokem. Velikost defektu určuje rozsah plicního toku, a tím i symptomů. Pokud je otvor v septu malý, bude hemodynamicky omezující, čímž se omezí velikost levoprávého zkratu. Pokud defekt není hemodynamicky omezující, bude spojen s významným průtokem do plic a plicní hypertenzí. Zvýšení plicního průtoku a tlaku způsobí trvalé změny v plicním cévním řečišti a zvýšení plicní cévní rezistence. Pokud plicní cévní rezistence překročí systémovou cévní rezistenci, rozvine se Eisenmengerův syndrom, tedy zkrat bude zprava doleva (Spicer et al., 2014).

Defekt komorového septa je nejčastější vrozenou srdeční vadou u dětí a vyskytuje se přibližně u 30 % pediatrických pacientů s vrozeným srdečním onemocněním a je častější u chlapců. Přibližně 10 % dospělých pacientů je postiženo touto vadou. Klinický projev izolovaného defektu závisí na jeho velikosti a vztahem mezi systémovým a plicním cévním odporem. Malá vada je obvykle bez příznaků. U větších defektů bývá dušnost při námaze, palpitace. Pokud dojde k rozvoji Eisenmengerova syndromu může se objevit i cyanóza (Noori et al., 2019).

6.2 Defekt síňového septa

Defekt síňového septa (ASD) je vrozená vada srdce, ve které je v síňovém septu otvor. Otvor se může lišit ve velikosti. Může se sama od sebe uzavřít nebo může vyžadovat chirurgický zákrok. K samovolnému uzavření může dojít u mladých pacientů, přibližně do 5 a s malými vadami. měsíců ASD dělíme na několik typů: secundum, sinus venosus, koronární sinus a primum. Na obrázku 4 jsou znázorněny defekty typu secundum, primum a sinus venosus. Typ secundum se vyskytuje nejčastěji. Nachází se v oblasti *fossae ovalis*. Ke vzniku vady dochází při poškození nebo absenci chlopně *fossae ovalis*. Defekt typu sinus venosus se dále rozděluje na superior a inferior. Superior není tolik častý a je důsledkem chybění ohybu stěny

a je umístěn pod ústím dolní duté žíly. Forma sinus venosus inferior se nachází při vústění dolní duté žíly. Jedná se velmi vzácnou anomálii. Defekt koronárního sinu je nejméně častý typ. Je lokalizován v septu, který odděluje levou síň od koronárního sinu. Poslední forma defektu, primum, se nachází ve spodní části stěny a je řazen mezi inkompletní formu defektu atrioventrikulárního septa (Geva et al., 2014).



Obrázek 4 Anatomické rozdělení defektu síňového septa

Jedná se zde o znázornění defektu typu primum (ASD1), secundum (ASD2) a sinus venosus.

Zdroj: Geva et al., 2014

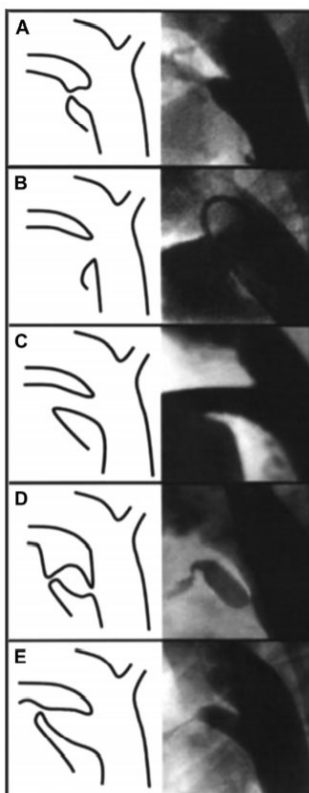
Při narození je plicní cévní rezistence vysoká a komorová poddajnost (compliance) je nízká. Postupně se však mění na vysokou, což vyvolává nízký odpor oběhu. Vlivem tlakového přetížení levé síně roste velikost zkratu i při stejné velikosti vady. Pravá komora je dilatovaná a objemově přetížená a mezikomorové septum vybočuje do levé komory. Tím je levá komora plněna hůř a může dojít k její nesprávné funkci. V plicním řečišti je zvýšený průtok a postupně dochází k remodelaci arteriol. Hladká svalovina v plicních cévách a plicnicích hypertrofuje, zvyšuje se obsah kolagenu a může vznikat plicní hypertenze (Masutani et al., 2011).

ASD představují přibližně 10 % až 15 % všech srdečních vad a vyskytují se častěji u žen než u mužů s poměrem 2: 1. Nejběžnější typ, secundum, tvoří 70 % všech ASD. Typ primum zahrnuje 15 % až 20 %. Sinus venosus superior tvoří 5 % až 10 % všech ASD a je téměř vždy spojen s parciálním anomálním návratem pravostranných horních plicních žil. Defekt sinus venosus inferior a defekt koronárního sinu jsou spíše vzácné (Moodie, 2002). Defekt septa síní má dlouho asymptomatický průběh. Může se u něj objevovat únava, dušnost při námaze,

palpitace, ale většinou k projevům dochází v po 40. roce pacienta (Rubáčková-Popelová et al., 2018).

6.3 Otevřená tepenná dučej

Fyziologicky je tepenná dučej cévní struktura vyskytující se u plodu. Jedná se o spojnici mezi proximální částí descendentní aorty a plicnicí. Po narození se dučej spontánně uzavře. Pokud k uzávěru dojde předčasně v prenatální období, selhává pravá komora. Pokud nedojde k uzavření dučej do 3 měsíců po narození, považuje se za vrozenou srdeční vadu. Otevřenou tepennou dučej (PDA) můžeme rozdělovat na základě klinického hlediska a velikosti na klinicky němou, malou, středně velkou a velkou dučej. Podle Krinchencka lze klasifikovat defekt na 5 různých typů (A až E) na základě angiografického vzhledu PDA v laterálním angiogramu. Jednotlivé typy jsou na obrázku 5. (Anilkumar, 2013).



Obrázek 5 Anatomické rozdělení otevřené tepenné dučej

Typ A („kónický“) má širším průměr aortální ampule a postupně se zužuje s nejužším průměrem na konci plicní tepny, což dává kónický vzhled. Dalším je typ B („okno“), zde je délka dučej menší než 2 až 3 mm. Typ C („tubulární“) je dlouhá trubková struktura bez zúženého konce. Typ D („komplexní“) je dučej se zúžením na obou koncích a někdy i vícenásobným po celé své délce. Typ E („protáhlý“), se zobákovým vzhledem a zúžením na plicním konci

Zdroj: Anilkumar, 2013

Hlavní funkce tepenné dučeje je směřovat krev do spodní části těla. Vlivem zkratu dochází ke zvýšení průtoku v plicích, levá síň i komora se zvětšují. Roste aktivita sympatiku, a tím i hladina katecholaminů ovlivňující tepovou frekvenci a kontraktilitu. Při dlouhodobém posunu zleva doprava je plicní řečiště vystavováno vysokému tlaku, zvýšenému průtoku, což vede k progresivním morfologickým změnám. Tyto změny, včetně arteriolární střední hypertrofie a fibrózy, a případně uzávěru plicních arteriol a kapilár mají za následek progresivní zvýšení plicní vaskulární rezistence a rozvoj Eisenmengerova syndromu (Schneider et al., 2006).

Prevalence vady je okolo 5 % ze všech vrozených srdečních vad. Vyskytuje se častěji u dívek. V dospělosti je diagnostikována velmi vzácně z důvodu uzávěru vady v dětství. Předčasně narozené děti mají výskyt defektu přibližně 50 % (Rubáčková-Popelová et al., 2018). Malá tepenná dučeje může probíhat asymptomaticky. U větších vad se vyskytuje srdeční selhání, šelest, tachypnoe, někdy při těžké plicní hypertenzi se objevuje cyanóza spodní části těla. Postupně se rozvíjejí dechové obtíže (Polák et al., 2017).

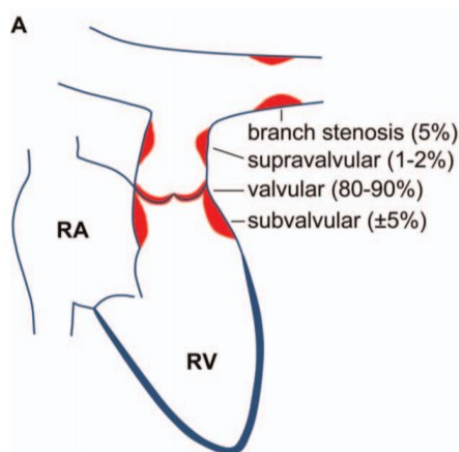
6.4 Pulmonální stenóza

Pulmonální stenózou (PS) je míněno zúžení plicnice. V závislosti na jejím umístění se vyskytuje v několika formách jako valvární, subvalvární, supravalvární, periferní a subinfundibulární. Na obrázku 6 je zobrazeno umístění jednotlivých forem defektu. Může se objevovat jako izolovaná vada, či ve spojení s jinými vrozenými vadami (Rubáčková-Popelová et al., 2018). Valvární stenóza plicnice je nejčastější forma pulmonální stenózy. Chlopeň může být kuželovitého nebo kopulovitého tvaru. Ve většině případů dochází ke srůstu cípů a tím vytváří malý centrální otvor. Méně často se jedná o dysplastickou chlopeň, která má výrazně ztlustělé a myxomatózní cípy. Subvalvární stenóza je lokalizována ve výtokové oblasti pravé komory zvané infundibulum. Obvykle vzniká ztlutěním fibromuskulárního prstence (Fitzgerald et al., 2011).

Abnormality plicnice mohou vést k obstrukci výtokového traktu pravé komory. Hlavním důsledkem PS je tlakové přetížení pravé komory. Míra přetížení je závislá na závažnosti stenózy. Toto přetížení má za následek zvýšenou kontraktilitu a dilataci, což vede ke kompenzační hypertrofii pravé komory. Kvůli snížení poddajnosti pravé komory vlivem hypertrofie, může dojít ke zvýšení enddiastolického tlaku pravé komory a zvýšení tlaku v pravé

síni. Časem může progresivní hypertrofie a tuhost pravé komory vést k diastolické a systolické dysfunkci (Odenwald et al., 2014).

Izolovaná vada se vyskytuje asi v 6-10 % případů. Stenóza plicnice může být ve spojení s genetickými syndromy včetně Noonova, Alagilleova a Williamsova syndromu. Zvýšená pravděpodobnost výskytu je také v případě, pokud matka prodělala v těhotenství zarděnku (Rubáčková-Popelová et al., 2018). Klinické projevy onemocnění závisí na závažnosti postižení. Mírné a střední jsou často náhodně diagnostikovány na základě šelestu. Symptomy u pacientů se středně těžkou až těžkou stenózou zahrnují dušnost a únavu po námaze, bolest na hrudi, synkopu. Při pokročilé stenóze může docházet ke snížené perfuzi myokardu, což vede k ischemii a výsledné arytmii (Ruckdeschel et al., 2017).



Obrázek 6 Anatomické rozdělení pulmonální stenózy

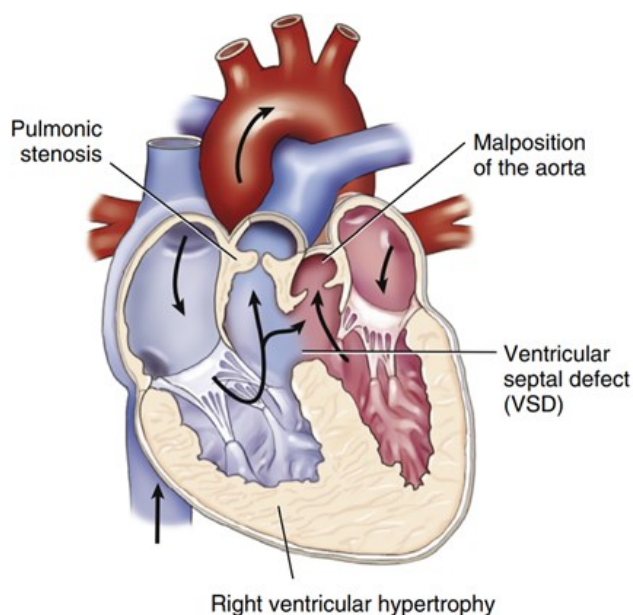
RA – pravá síň, RV – pravá komora, subvalvární – subvalvární typ – vyskytuje se přibližně v 5 % případů, valvární – valvární typ – vyskytuje se v 80-90 % případů, supravalyvární – supravalyvární typ – vyskytuje se v 1-2 % případů, branch stenosis – periferní typ – vyskytuje se v 5 % případů

Zdroj: Cuypers et al., 2013

6.5 Fallotova tetralogie

Fallotova tetralogie je komplexní defekt charakterizován 4 hlavními defekty. Jedná se o velký defekt komorového septa, dextropozici aorty s nasedáním nad defekt komorového septa (VSD), obstrukci výtokového traktu pravé komory a hypertrofií pravé komory. Obrázek 7 vyobrazuje srdce se všemi defekty. VSD je otvor v přepážce mezi levou a pravou komorou srdce. VSD ve Fallotově tetralogii je výsledkem malignity a předního posunutí infundibulárního septa doleva vytvářející velké a nerestriktivní VSD. Obstrukce výtokového traktu pravé komory

nastává, když je inhibován průtok krve z pravé komory do plicní tepny. V defektu je to přičítáno subpulmonální obstrukci a postižení plicní chlopně. Subpulmonální obstrukce je výsledkem zúžení pravého výtokového traktu pravé komory. Cípy pulmonální chlopně jsou často zahuštěny, a to omezuje jejich pohyblivost. Dextropozice aorty nastane, když aorta nasedá na defekt komorového septa a je tak připojená k levé a pravé komoře. Také tato situace může nastat v důsledku maligního předního a dolního posunu infundibulárního septa. K hypertrofii pravé komory dochází, když se zesílí její svalové napětí. Hypertrofie není přítomna při narození, ale vyvíjí se jako následek morfologické abnormality. Po narození se vyvíjí postupně kvůli kombinaci systémových tlaků v pravé komoře, obstrukci výtokového traktu a přítomnosti velkého nerestriktivního VSD (Forman et al., 2019).



Obrázek 7 Anatomie Fallotovy tetralogie

Pulmonic stenosis – pulmonální stenóza, malposition of the aorta – dextropozice aorty, ventricular septal defect – defekt komorového septa, right ventricular hypertrophy – hypertrofie pravé komory

Zdroj: Forman et al., 2019

Většina pacientů s Fallotovou tetralogií má značný pravolevý zkrat, a proto má cyanózu. Kvůli velkému defektu komorového septa je pravý a levý komorový tlak stejný. K pravolevému zkratu venózní krve dochází z důvodu zvýšené rezistence vůči průtoku ve výtokovém traktu pravé komory, jehož závažnost určuje velikost posunu. Protože je odpor vůči průtoku přes výtokový trakt pravé komory relativně stálý, změny systémové vaskulární rezistence ovlivňují

velikost posunu zprava doleva. Snížení tohoto odporu zvyšuje posun zprava doleva, zatímco zvýšení systémové rezistence snižuje posun zprava doleva (Brickner et al.,2000).

Onemocnění se vyskytuje asi v 3-5 % případů ze všech vrozených srdečních chorob. Fallotova tetralogie se může vyskytovat s přidruženými vadami, jako je atrezie plicnice, aplazie pulmonální chlopně, dvojitá pravá komora, stenóza plicnice. V 15 % případů je součástí DiGeorgova syndromu. Mezi symptomy defektu patří únava, tachyarytmie, dušnost při námaze, otoky končetin (Karl et al., 2016).

7 PRENATÁLNÍ SCREENING

Přibližně 3 % až 5 % těhotenství je indikováno s vrozenými vadami nebo genetickými poruchami. Většina prenatálních testů je určena pro screening. Tyto testy zahrnují screening séra matky a ultrazvuk. Cílem těchto testů je identifikovat ženy s těhotenstvím s vysokým rizikem chromozomálních abnormalit nebo vrozených vad (Temming et al., 2016). Na základě screeningových vyšetření je 4,8 % těhotenství ukončeno z důvodu genetické vady nebo přítomnosti CHD (Jortveit et al., 2016).

7.1 Vyšetření v prvním trimestru

Screening v prvním trimestru je běžně používaný screeningový test, který zahrnuje kombinaci screeningu v séru a ultrasonografické vyšetření nuchální translucence provedené mezi 10. a 13. týdnem těhotenství. Sérové markery během prvního trimestru jsou volný beta-lidský choriový gonadotropin (hCG) a specifický těhotenský protein A (Carlson et al., 2017).

V časném těhotenství je lidský choriový gonadotropin (hCG) produkován primárně diferencovanými syncytiotrofoblasty a představuje klíčový embryonální signál nezbytný pro udržení těhotenství. Během prvních šesti týdnů těhotenství hCG podporuje sekreci progesteronu, estradiolu a estronu transformací post-ovulačního vaječníku do gravidního corpus luteum (Nwabuobiet al., 2017). U Downova syndromu nacházíme hladiny hCG vyšší, naopak u trisomií 13. a 18. jsou hodnoty nižší (Szczërba et al., 2016).

Specifický těhotenský protein A (PAPP-A) je placentární glykoprotein produkováný placentou. Jeho hlavní funkce je štěpení IGFBP4 (insulin-like growth factor binding protein 4) a tím je pozitivním regulátorem IGFs (insulin-like growth factors). Snížené hladiny tohoto proteinu ukazují možnost výskytu chromozomálních aberací (Morris et al., 2017).

Nuchální translucence, neboli šíjové projasnění větší než 3 mm je významně spojena jak s aneuploidií, tak se strukturálními malformacemi. Prevalenci srdečních vad je zvýšená u pacientů s nuchální translucencí větší než 3,5 mm s chromozomálně normálním těhotenstvím. Riziko dalších anomálií, včetně defektů jednoho genu a centrálního nervového systému, srdečních, kosterních a břišních stěn, je také významně zvýšen u těchto těhotenství (Carlson et al., 2017).

7.2 Vyšetření v druhém trimestru

V druhém trimestru těhotenství, který probíhá mezi 16. -18. týdnem těhotenství, se využívá triple test. Ten je založen na stanovení inhibinu A, lidského choriového gonadotropinu, α -1-fetoproteinu a nekonjugovaného estriolu. Při ultrazvukovém vyšetření se hlavně zaměřujeme na přítomnost nosní kůstky (Carlson et al., 2017).

Inhibin A je protein patřící do skupiny TGF β (transforming growth factor beta receptor). Vyskytuje ve dvou formách A a B. V těhotenství je jeho hlavní funkce v potlačení produkce FSH (Polák et al., 2017). Zvýšené hodnoty toho proteinu v séru matky mohou indikovat přítomnost Downova syndromu (Ledger, 2001).

Nekonjugovaný estriol patří do skupiny estrogenů a je nejvýznamnější v průběhu těhotenství. Vzniká ve fetálních játrech a nadledvinách. Uvádí se, že má podíl na změkčení cervixu před porodem. Snížené hodnoty hormonu můžeme najít u trisomií (Carnic et Macrae, 2005).

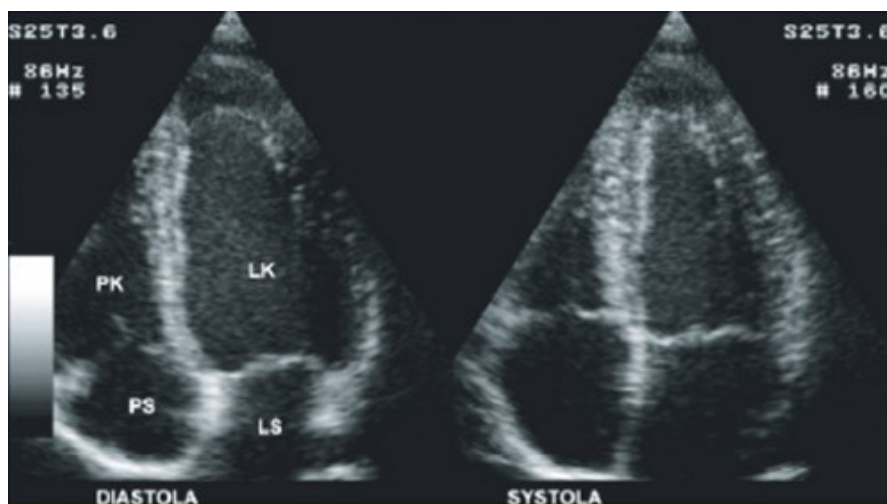
Alfa-fetoprotein (AFP) je onkofetální protein, produkováný žloutkovým vakem a fetální játry během vývoje plodu. Má se za to, že je fetálním analogem sérového albuminu, váže se na měď, nikl, mastné kyseliny a bilirubin a existuje v monomerních, dimerních a trimerních formách. Zvýšené hladiny indikují chromozomální aberace, defekty neurální trubice, malformace srdce, teratom, odumření plodu a další (Bartels et al., 2018).

Abnormality nosní kosti, které zahrnují jak nepřítomnost nosní kosti, tak hypoplazii, se běžně používají jako měkké ultrazvukové markery screeningu. Fetální nosní kostní délka roste s postupujícím těhotenstvím. Nosní kost je jasně viditelná ve druhém trimestru, takže je vhodnější posoudit a provést měření nosní kosti během tohoto období těhotenství (Du et al., 2018).

8 PRENATÁLNÍ A POSTNATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Cílem prenatální diagnostiky je zjistit stupeň vývoje plodu a jeho zdravotní stav. Postnatální diagnostika obecně znamená diagnostiku jedince po narození. Prenatální diagnostika srdečních vad probíhá v druhém trimestru těhotenství, přibližně mezi 18. a 22. týdnem. Vady se zjišťují pomocí fetální echokardiografie. Používá se několik základních pohledů pro zobrazení anatomie srdce, ty zahrnují čtyřkomorový pohled, pohled na výtokový trakt pravé a levé komory, pohled tří cév (3VV – 3 vessel view) a pohled tří cév s tracheou (Hunter et Seale, 2018).

Echokardiografie využívá princip ultrazvuku. Ultrazvuk je vysokofrekvenční zvuková vlna, která slouží k zobrazení vnitřních tělních orgánů. Zvuková vlna s frekvencí nad 20 kHz se dá považovat za ultrazvukovou. Ta má rozdílnou rychlost šíření v různých prostředích. V tkáních s vysokou hustotou se pohybuje rychleji, s nižší hustotou pomaleji. K vytvoření obrazu slouží detekci odražených zvukových vln. Na obrázku osm je záznam z echokardiografie srdce ve čtyřkomorovém pohledu. V medicíně se využívá zobrazení v M-modu a 2D echokardiografii (Hoskins et al., 2010).



Obrázek 8 Srdce při ultrazvukovém vyšetření

LK – levá komora, PK – pravá komora, LS – levá síň, PS – pravá síň

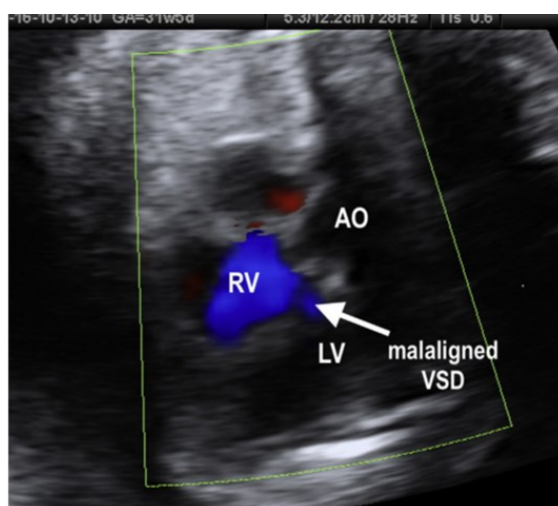
V levé části obrázku je zachyceno srdce v diastolické fázi, v pravé části je zobrazeno srdce v systolické fázi.

Zdroj: 2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, 2009

Dopplerovská echokardiografie využívá principu Dopplerova jevu. Ten poskytuje ultrazvukovou metodu pro detekci ozvěny z pohybujících se struktur, zejména tekoucí krve. Když se vlna odráží od pohybujícího se cíle, frekvence přijímané vlny se liší od to, co se přenáší. Tento rozdíl ve frekvenci je známý jako Dopplerův posun a závisí mimo jiné na rychlosti, kterou se cíl pohybuje a zda je pohyb směrem k přijímači nebo od něj. V medicíně se převážně používá pulzní a kontinuální dopplerovská echokardiografie. U kontinuální je signál vysílán a přijímán pořád u pulzní je to v krátkých časových intervalech. Barevná dopplerovská echokardiografie přiřazuje barvu na základě směru a rychlosti. Modrá znázorňuje pohyb od měniče a červená k měniči (Burns, 1987).

8.1 Defekt komorového septa

Diagnóza fetálního VSD může být provedena pomocí čtyřkomorového pohledu, jak je vidět na obrázku 9. Využívá se i další, jako je laterální pohled pro přesnější detekci obousměrného zkratu přes defekt. Vyhodnocení levého výtokového traktu pravé komory (pětikomorový pohled) pomáhá identifikovat vady výtoku, zejména perimembranozního typu VSD. Pohled na krátkou osu velkých tepen je užitečný při detekci subarteriálního VSD a některých typů perimembranozního defektu. Velké vady bývají větší než průměr aorty. Trojrozměrný a čtyřrozměrný ultrazvuk se zobrazením toku lze použít k detekci malých vad. Cílem fetální echokardiografie je diagnostika VSD a definice segmentu, který je zapojen a vyloučit jiné srdeční anomálie (Bravo-Valenzuela et al. 2018).



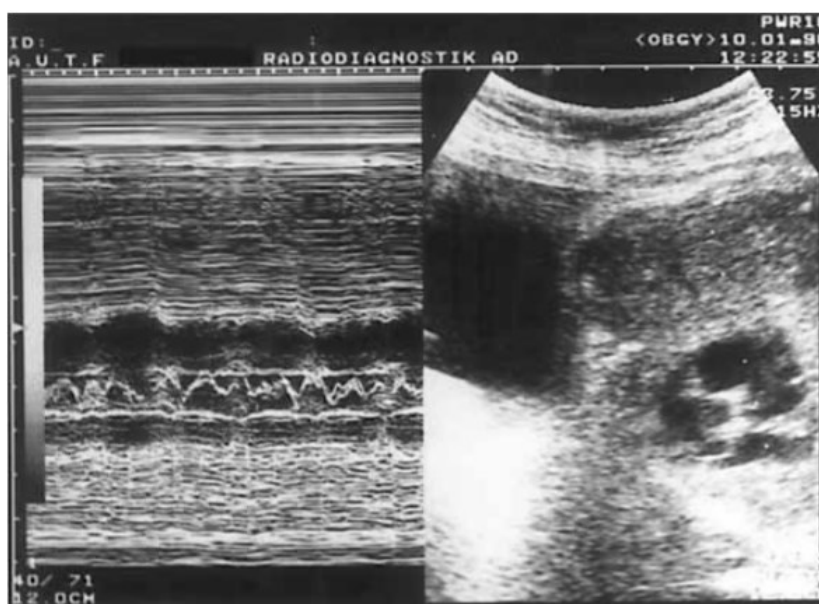
Obrázek 9 VSD ve čtyřkomorovém pohledu

RV – pravá komora, LV – levá komora, AO – aorta, Malalignment VSD – postavení VSD

Zdroj: Bravo-Valenzuela et al. 2018

8.2 Defekt síňového septa

Prenatálně lze ASD diagnostikovat velmi špatně, kromě typu secundum. U ostatních typů vad nikdy nebyla popsána diagnostika ve fetálním období. Podezření na defekt septa síňí typu secundum je pouze v případě, pokud je identifikována velká *foramen ovale*. Pro možnost diagnostiky ale musí být větší než průměr aorty. Při dopplerovském zobrazení toku lze odhalit obousměrný průtok přes *foramen ovale* (Bravo-Valenzuela et al. 2018). Obrázek 10 znázorňuje ASD v M-modu echokardiografie a ukazuje abnormální oscilaci chlopně foramen ovale u plodu s ostium secundum ASD.



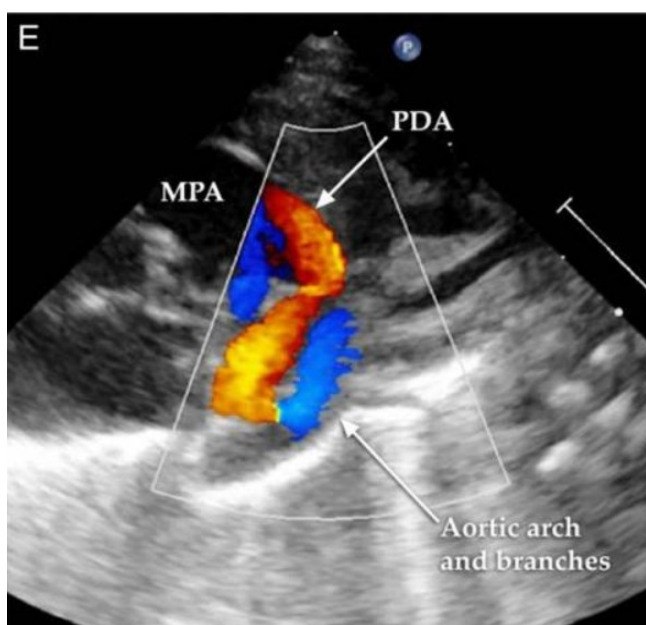
Obrázek 10 ASD z echokardiografie v M-modu

Zdroj: Salih et al., 1998

8.3 Otevřená tepenná dučej

Diagnostika otevřené tepenné dučejky u předčasně narozených novorozenců se obvykle provádí na základě přítomnosti jednoho nebo více charakteristických klinických příznaků. Vlivem zvýšení rychlosti průtoku krve ve zkratu současně s poklesem plicní vaskulární rezistence vytváří charakteristický systolický šelest. Následná adaptace myokardu na zvýšený průtok v plicích vede k tachykardii. Rentgenový snímek hrudníku také odhaluje známky nadměrné plicní cirkulace a dilataci levé síně a komory. Ačkoli počáteční diagnóza PDA obvykle zahrnuje klinické příznaky, echokardiografie je nejpřesnější metoda a používá se pro přímé

hodnocení průměru PDA a obrazu zkratu. Obrázek 11 je pohled na krátkou osu odhalující strukturální vztahy a barevné Dopplerovy tokové vzorce, které svědčí o levoprávním zkratu přes tepennou dučej. Průměr PDA se měří v jeho nejužší části na konci systoly a lze ho vyjádřit jako absolutní hodnotu v milimetrech. Posouzení zkratu zahrnuje stanovení jeho směru a rychlosti během systoly a diastoly. Aby zkrat způsobil významné posunutí ze systémového do plicního oběhu, musí být tok nerestriktivní a zleva doprava. PDA menší než 1,5 mm v průměru se považují za malé, protože jsou obecně restriktivní, způsobují mírné zvýšení plicní cirkulace a jsou zřídka spojeny s echokardiografickými znaky velkoobjemového zkratu (Jain et al., 2015).



Obrázek 11 Otevřená tepenná dučej

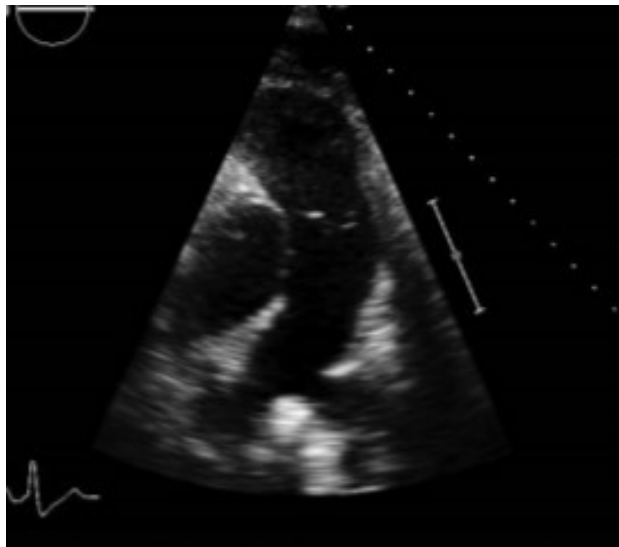
MPA – plicnice, PDA – otevřená tepenná dučej, Aortic arch and branches – oblouk aorty a její větve

Zdroj: Gillam-Krakauer et Reess, 2018

8.4 Pulmonální stenóza

Fetální echokardiografie při diagnostice pulmonální stenózy zahrnuje čtyřkomorový pohled, zobrazení tří velkých cév, jejich prostorovou konfiguraci včetně vzájemných vztahů, souvislost k průdušnici až k duktálnímu spojení s aortou, stejně jako žilní drenáž. Na obrázku 12 je pulmonální stenóza v pohledu na krátkou osu. V mírných až středních formách může být čtyřkomorový pohled normální. Barevný a pulzní doppler detekuje abnormální průtok přes

chlopeň, např. turbulence přes chlopeň nebo plicní regurgitace příležitostně s retrográdním plicním průtokem (Bronshtein et al., 2017).



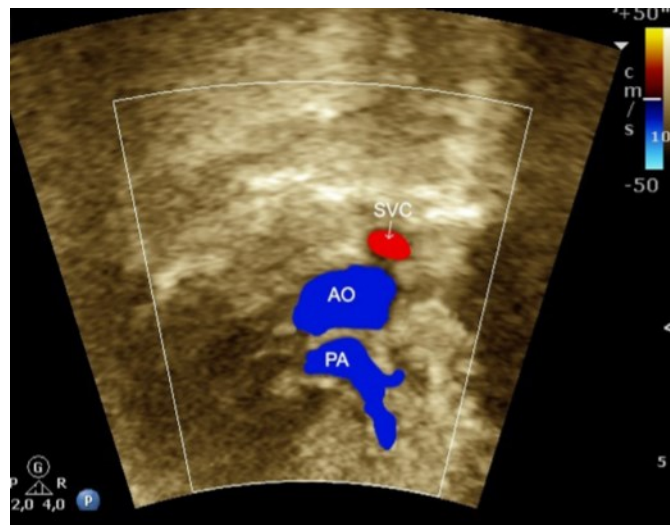
Obrázek 12 Pulmonální stenóza

Zdroj: Cuypers et al., 2013

8.5 Fallotova tetralogie

Prenatální diagnostika Fallotovy tetralogie je v současné době prováděna echokardiografií plodu. Na obrázku 13 je záznam z echokardiografie z pohledu 3VV. Sekvenční segmentální hodnocení srdce je standardní přístup k diagnostice komplikovaných vrozených srdečních vad. Tato metoda obecně zobrazuje anatomii srdce z žilního konce k arteriálnímu konci. Vyhodnocuje se také propojení segmentů srdce a strukturální asymetrie mezi systémovou a plicní cirkulací. Pro komplexní vyhodnocení fetálního srdce a diagnostiku Fallotovy tetralogie je vyžadována sada standardních pohledů, které zahrnují čtyřkomorový pohled, pohled na výtokový trakt levé komory, pohled na výtokový trakt pravé komory, pohled na hlavní cévy a průdušnici. V děloze hypertrofie pravé komory téměř vždy chybí a čtyřkomorový srdeční pohled bývá normální. Důsledkem vady můžeme vidět kuželovité septum, obstrukce výtokového traktu pravé komory, dextropozice aorty a VSD v pětikomorovém pohledu a pohled na bazální krátkou osu. Menší plicní tepna a větší aorta jsou dále pozorovány v pohledu 3VV (Bravo-Valenzuela et al. 2018). Přidruženými abnormalitami Fallotovy tetralogie jsou

chybějící nebo hypoplastický brzlík plodu, aberantní podklíčkovou tepnu a chybějící tepennou dučej (Zhao et al., 2016).



Obrázek 13 Fallotova tetralogie – echokardiografie

AO – aorta, PA – plicnice, SVC – horní dutá žíla

Zdroj: Bravo-Valenzuela et al. 2018

9 DIAGNOSTIKA V DOSPĚLOSTI

9.1 Defekt komorového septa

U dospělých pacientů se VSD detekuje poslechovým vyšetřením. U těchto pacientů je slyšet hlasitý diastolický šelest. U případů s velkými defekty, ale nízkou plicní rezistencí, je šelest tvrdý a holosystolický. Rentgen hrudníku je nápomocný při stanovování průtoku krve do plic, a tím i významu vady. Elektrokardiogram může vykazovat znaky hypertrofie levé nebo pravé komory, často však ukazuje biventrikulární hypertrofii. Hlavní diagnostickou metodou je echokardiografie. Různé projekce odhalují anatomické rysy, které rozlišují mezi svalovými, perimembranózními nebo subarteriálními variantami. Svalové defekty jsou uzavřeny uvnitř komorového septa. V zobrazování svalových defektů zjišťujeme, zda se nacházejí ve střední nebo apikální části komorového septa. Diagnostickým znakem perimembranózní vady je přítomnost fibrózního spojení mezi cípy chlopně. Je-li přítomno fibrózní spojení mezi cípy arteriální chlopně a absence svalového subpulmonárního infundibula, jedná se o subarteriální defekt. Spektrální dopplerovské zobrazení je užitečné pro vyhodnocení rychlosti a směru přesunu krve přes defekt. Pomocí tohoto přístupu je možné vypočítat tlakový gradient a stanovit rozsah vady. Vyšetření určuje umístění defektu a ukazuje jeho přesný vztah k sousedním srdečním strukturám (Spicer et al., 2014). V současné době se srdeční katetrizace provádí u pacientů s nekomplikovanými defekty jen zřídka. Tento postup je obvykle vyhrazen buď k měření plicní vaskulární rezistence u jedinců s podezřením nebo skutečným plicním vaskulárním onemocněním nebo k uzavření malformace (Penny et al., 2011). Srdeční magnetická rezonance (MRI) a výpočetní tomografie (CT) pomáhají odhalit morfologii defektu (Spicer et al., 2014).

9.2 Defekt síňového septa

V dospělosti lze ASD identifikovat pomocí poslechového nálezu, je slyšitelný ejekční systolický šelest. Hlavní metodou diagnostiky je echokardiografie. Zásadní je užití jícnového echa, zjišťuje se přítomnost, rozměry a typ vady (Rubáčková-Popelová et al., 2018). Síňové septum je viditelné v čtyřkomorové projekci. Pohled v sagitální rovině umožňuje posouzení okrajů horní a dolní duté žíly a je to optimálním oknem pro zobrazení defektu typu sinus venosus. Levý přední šikmý pohled ukazuje délku síňového septa a defekt ostium primum. Dalším vyšetřením může být barevné dopplerovské zobrazení a kontrastní studie. Čtyřkomorový pohled umožňuje hemodynamické vyhodnocení defektu septa síní a odhad tlaku pravé komory. Při

zobrazení krátké srdeční osy je vidět kořen aorty a lze tedy identifikovat aortální okraj defektu (Deri et al., 2018). Srdeční katetrizace se zřídka provádí pouze pro diagnostické účely. Většina katetrizací se provádí s úmyslem uzavřít vadu. Před umístěním zařízení obvykle předchází diagnostický postup, včetně stanovení tlaků a plicních a systémových průtokových poměrů. U vybraných pacientů se provádí angiografie k vymezení asociovaných anomálií, které nejsou zobrazeny neinvazivními metodami (Geva et al., 2014). Rentgen hrudníku a elektrokardiogram dále ukazují objemové přetížení pravé komory a síně. Na rentgenu je patrná rozšířená pravá síň, pravá komora zvýšena a výrazné plicní tepny. Elektrokardiogram (EKG) v secudum ASD ukazuje sinusový rytmus, odchylku pravé osy a hypertrofii pravé komory (Moodie, 2002).

9.3 Otevřená tepenná dučej

U pacientů s malým PDA je šelest obvykle abnormální zjištění. Šelest se vyskytuje u větších vad, je velmi dobře slyšitelný systolický i diastolický. Elektrokardiografické nálezy jsou nespecifické, u malých PDA obvykle normální a pro stanovení diagnózy PDA není podstatné. Nicméně přítomnost elektrokardiografických nálezů hypertrofie levé komory a zvětšení levé síně naznačuje mírné nebo velké PDA. U dospělého pacienta s malým PDA je rentgen hrudníku normální. Pokud se jedná o větší vadu, snímek ukazuje zvýšené plicní vaskulární znaky s výraznou vzestupnou aortou a zvětšenou levou sň a komoru. Transtorakální echokardiogram (TTE) je jediný nástroj k detekci přítomnosti PDA. TTE umožňuje posouzení velikosti duktu, geometrii, stupeň zkratu a tlaku v plicní tepně. Nejčastěji lze dukt detekovat z pohledu na krátké-ose. Pomocí barevného dopplerovského zobrazení lze detekovat drobné dukty nebo také retrográdní vysokorychlostní proud vstupující do kmene plicní tepny poblíž počátku levé pulmonální tepny. Navíc měření barevného toku ve stejných pohledech pomáhá měřit průměr dučeje a posoudit geometrii. Diagnostická srdeční katetrizace není indikována pro nekomplikované PDA s adekvátním neinvazivním zobrazením. Srdeční katetrizace u dospělého pacienta s PDA se provádí v době plánovaného uzavření u pacientů splňujících kritéria po počátečním vyhodnocení TTE. Proto pacienti s malým nebo tichým PDA nepotřebují katetrizaci. U pacientů s plicní hypertenzí detekovanou echokardiografií nebo jiným klinickým hodnocením se doporučuje katetrizace, aby se vyhodnotil stupeň zkratu zleva doprava, plicní vaskulární rezistence a reaktivity na vazodilatátory nebo balónkovou okluzi PDA před zvážením uzavření PDA (Anilkumar, 2013). U dospělého s PDA může CT posoudit stupeň kalcifikace, který může být důležitý, pokud je zvažována chirurgická terapie. Zobrazování MRI

a CT může být užitečná při definování anatomie u pacientů s neobvyklou geometrií PDA a u pacientů se souvisejícími abnormalitami aortálního archu (Schneider et al., 2006).

9.4 Pulmonální stenóza

Diagnostikovat PS v dospělosti je možné na základě poslechu. Pro poslechový nález je charakteristický ejekční systolický šelest. EKG je při mírné stenóze normální nebo vykazuje jemné odchylky. U středně těžkých a těžkých PS jsou odchylky větší. Rentgen hrudníku může prokázat zvětšení plicní tepny a při těžké stenóze může dojít k dilataci pravé komory a síně. Echokardiogram je nejobvyklejší zobrazovací technikou a umožňuje posoudit lokalizaci obstrukce, morfologii chlopně a stupně stenózy. Plicní chlopeň je nejlépe vidět v pohledu na krátkou srdeční osu. Vyhodnocení hypertrofie pravé komory je nejlepší v 4CH projekci. Pro posouzení závažnosti pulmonální stenózy se využívá maximální a střední dopplerovský gradient, kde pro těžkou formu je gradient větší než 64 mm Hg, pro střední je rozmezí 36–64 mm Hg a mírná pulmonální stenóza má hodnoty pod 36 mm Hg (Ruckdeschel et al., 2017). Katetrizace a angiografie byl klasický způsob stanovení závažnosti PS. Tlakové gradienty mohou být měřeny přímo a angiografie představuje anatomii přesně. Dnes je srdeční katetrizace se používá pro invazivní léčbu, protože diagnóza a závažnost stenózy již bude hodnocena echokardiografií (Cuypers et al., 2013). Dále se v diagnostice využívá CT a MRI pro vyhodnocení anatomie (Ruckdeschel et al., 2017).

9.5 Fallotova tetralogie

Elektrokardiogram při diagnostice Fallotovy tetralogie ukazuje odchylku na pravé ose a hypertrofii pravé komory. Na rentgenovém snímku je velikost srdce normální nebo je zmenšené. Může být přítomen oblouk aorty. Je patrná snížená kyslíková saturace, stejně jako kompenzační erytrocytóza, jejíž velikost je úměrná závažnosti desaturace. Echokardiografií lze použít ke stanovení diagnózy a také k posouzení přítomnosti souvisejících abnormalit, úrovně a závažnosti obstrukce výtokového traktu pravé komory, velikosti hlavní plicní tepny a jejích větví a počtu a umístění defektu komorového septa. Pravolevý posun přes defekt komorového septa může být vizualizován barevným dopplerovským zobrazením a závažnost obstrukce výtokového traktu pravé komory může být stanovena spektrálním dopplerovým měřením. S katetrizací je možné potvrdit diagnózu a získat další anatomická a hemodynamická data, včetně umístění a velikosti posunu zprava doleva, úrovně a závažnosti překážky výtoku z pravé komory, anatomických rysů výtokového traktu pravé komory, hlavní plicní tepnu a její větve,

původ a průběh koronárních tepen. Většinu těchto informací může poskytnout i zobrazení MRI (Brickner et al.,2000).

10 ZÁVĚR

Hlavním cílem bakalářské práce bylo vytvořit přehled vrozených srdečních vad, podrobnější popis vybraných vad a jejich diagnostika. Konkrétně se jedná o následující vady: defekt komorového septa, efekt septa síní, otevřená tepenná dučej, pulmonální stenóza a Fallotova tetralogie.

V práci je popsána základní anatomie srdce. Dále se zabývá příčinami vzniku, jedná se kombinaci rizikových faktorů a genetických predispozic. Je uvedena základní klasifikace vrozených srdečních vad a zahrnula jsem i jejich výskyt. Jak ve světě, tak v situaci v ČR. Světový výskyt se nijak rapidně nemění, v ČR dochází k mírnému poklesu prevalence vad.

Vybrané srdeční vady jsou nejčastěji se vyskytující vady v ČR. Zaměřila jsem se na popis jejich anatomie, patofyziologie a výskytu.

Při screeningovém vyšetření se v prvním trimestru těhotenství využívá ultrazvukového vyšetření, který se zaměřuje na parametr nuchální translucence. Mezi biochemické markery patří lidský choriový gonadotropin a specifický těhotenský protein A. Při testování v druhém trimestru jsou biochemické markery lidský choriový gonadotropin, inhibin A, nekonjugovaný estriol a α -1-fetoprotein. Ultrazvuk se zaměřuje na nepřítomnost nebo abnormalitu nosní kůstky.

Prenatální diagnostika pomocí fetální echokardiografie probíhá mezi 18. a 22. týdnem těhotenství. Zkoumá se anatomie srdce a kontrolují se krevní průtoky pomocí dopplerovského zobrazení. Používá se převážně čtyřkomorový pohled, pohledy na výtokový trakt pravé a levé komory a pohled tří cév.

Vrozené vady v dospělosti jsou diagnostikovány pomocí fyzikálního vyšetření, hlavně poslechu, kdy se velmi často vyskytuje srdeční šelest. K diagnostice je využívána echokardiografie, která pomáhá odhalit anatomii, lokaci, velikost a morfologii vad. Pokud se u vyšetření pomocí ultrazvuku připojí a dopplerovské zobrazení, je možnost vizualizace a měření krevních toků. Doplnkové metody, jako je výpočetní tomografie, katetrizace a magnetická rezonance, slouží k upřesnění anatomie a lokalizaci vad.

11 Seznam zkratk

3VV	pohled tří cév
AFP	α -1-fetoprotein
ASD	defekt síňového septa
CHD	vrozené srdeční vady
CT	Výpočetní tomografie
EKG	elektrokardiogram
hCG	lidský choriový gonadotropin
IGFBP 4	insulinu podobný růstový faktor vázající protein - 4
IGFs	insulinu podobné růstové faktory
MRI	magnetická rezonance
PAPP-A	specifický těhotenský protein A
PDA	otevřená tepenná dučej
PS	pulmonální stenóza
RAS/MAPK	RAS/mitogen-activated protein kinase
TGF β	transformující růstový faktor β
TTE	transthorakální echokardiografie
VSD	defekt komorového septa

12 Seznam tabulek

TABULKA 1 PŘEHLED VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD	16
--------------------------------------------------------	-----------

13 Seznam obrázků

OBRÁZEK 1 PREVALENCE VROZENÝCH VAD KARDIOVASKULÁRNÍ SOUSTAVY V ČR.....	20
OBRÁZEK 2 PREVALENCE VROZENÝCH VAD KARDIOVASKULÁRNÍ SOUSTAVY V EVROPĚ	20
OBRÁZEK 3 ZÁKLADNÍ ANATOMICKÉ TYPY DEFEKTU KOMOROVÉHO SEPTA	21
OBRÁZEK 4 ANATOMICKÉ ROZDĚLENÍ DEFEKTU SÍŇOVÉHO SEPTA	23
OBRÁZEK 5 ANATOMICKÉ ROZDĚLENÍ OTEVŘENÉ TEPENNÉ DUČEJE	24
OBRÁZEK 6 ANATOMICKÉ ROZDĚLENÍ PULMONÁLNÍ STENÓZY	26
OBRÁZEK 7 ANATOMIE FALLOTOVY TETRALOGIE	27
OBRÁZEK 8 SRDCE PŘI ULTRAZVUKOVÉM VYŠETŘENÍ	31
OBRÁZEK 9 VSD VE ČTYŘKOMOROVÉM POHLEDU	32
OBRÁZEK 10 ASD Z ECHOKARDIOGRAFIE V M-MODU	33
OBRÁZEK 11 OTEVŘENÁ TEPENNÁ DUČEJ	34
OBRÁZEK 12 PULMONÁLNÍ STENÓZA	35
OBRÁZEK 13 FALLOTOVA TETRALOGIE – ECHOKARDIOGRAFIE	36

14 Literatura

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY. *Vyšetření srdce* [online]. 2009 [cit. 2020-08-14]. Dostupné z: <http://mefanet-motol.cuni.cz/clanky.php?aid=1110>

ABQARI, S., A. GUPTA, T. SHAHAB, M.U. RABBANI, M. S. ALI a U. FIRDAUS. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Annals of Pediatric Cardiology* [online]. 2016, 9(3) [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.4103/0974-2069.189119. ISSN 0974-2069. Dostupné z: <http://www.annalspc.com/text.asp?2016/9/3/216/189119>

ANILKUMAR, M. Patent Ductus Arteriosus. *Cardiology Clinics* [online]. 2013, 31(3), 417-430 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.05.006. ISSN 07338651. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865113000349>

ASIM, A., A. KUMAR, S. MUTHUSWAMY, S. JAIN a S. AGARWAL. "Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of Biomedical Science* [online]. 2015, 22(1) [cit. 2020-08-08]. DOI: 10.1186/s12929-015-0138-y. ISSN 1423-0127. Dostupné z: <http://www.jbiomedsci.com/content/22/1/41>

BARRON, D. J., M. D. KILBY, B. DAVIES, J. G.C. WRIGHT, T. J JONES a W. J. BRAUN. Hypoplastic left heart syndrome. *The Lancet* [online]. 2009, 374(9689), 551-564 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60563-8. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609605638>

BARTELS, H. C., J. D. POSTLE, P. DOWNEY a D. J. BRENNAN. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Disease Markers* [online]. 2018, 2018, 1-11 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1155/2018/1507674. ISSN 0278-0240. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/1507674/>

BRAVO-VALENZUELA, N. J., A. B. PEIXOTO a E. ARAUJO JÚNIOR. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge. *Indian Heart Journal* [online]. 2018, 70(1), 150-164 [cit. 2020-07-22]. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.12.005. ISSN 00194832. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0019483217305849>

BRICKNER, E. M., D. L. HILLIS a R. A. LANGE. Congenital Heart Disease in Adults. *New England Journal of Medicine* [online]. 2000, 342(5), 334-342 [cit. 2020-04-26]. DOI:

10.1056/NEJM200002033420507. ISSN 0028-4793. Dostupné z:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200002033420507>

BRONSHTEIN, M., Z. BLUMENFELD, A. KHOURY a A. GOVER. Diverse outcome following early prenatal diagnosis of pulmonary stenosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. 2017, 49(2), 213-218 [cit. 2020-08-12]. DOI: 10.1002/uog.17332. ISSN 09607692. Dostupné z:
<http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17332>

BURNS, P. N. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *Journal of Clinical Ultrasound* [online]. 1987, 15(9), 567-590 [cit. 2020-08-14]. DOI: 10.1002/jcu.1870150903. ISSN 00912751. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcu.1870150903>

CANICK, J. A. a A. R. MACRAE. Second Trimester Serum Markers. *Seminars in Perinatology* [online]. 2005, 29(4), 203-208 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1053/j.semperi.2005.05.011. ISSN 01460005. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000505000455>

CAO, H., N. ALREJAYE, O. D. KLEIN, A. F. GOODWIN a S. OBEROI. A review of craniofacial and dental findings of the RASopathies. *Orthodontics & Craniofacial Research* [online]. 2017, 20, 32-38 [cit. 2020-08-07]. DOI: 10.1111/ocr.12144. ISSN 16016335. Dostupné z:
<http://doi.wiley.com/10.1111/ocr.12144>

CARLSON, L. M. a N. L. VORA. Prenatal Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [online]. 2017, 44(2), 245-256 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.02.004. ISSN 08898545. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854517300153>

CUYPERS, J. A. A. E., M. WITSENBURG, D. VAN DER LINDE aj. W. ROOS-HESSELINK. Pulmonary stenosis: update on diagnosis and therapeutic options. *Heart* [online]. 2013, 99(5), 339-347 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301964. ISSN 1355-6037. Dostupné z:
<http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2012-301964>

DERI, A. a K. ENGLISH. EDUCATIONAL SERIES IN CONGENITAL HEART DISEASE: Echocardiographic assessment of left to right shunts. *Echo Research and Practice* [online]. 2018, 5(1), R1-R16 [cit. 2020-04-22]. DOI: 10.1530/ERP-17-0062. ISSN 2055-0456. Dostupné z:
<https://erp.bioscientifica.com/doi/10.1530/ERP-17-0062>

DU, Y., Y. REN, Y. YAN a L. CAO. Absent fetal nasal bone in the second trimester and risk of abnormal karyotype in a prescreened population of Chinese women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2018, 97(2), 180-186 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1111/aogs.13263. ISSN 00016349. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.13263>

FILES, M. D. a B. MORRAY. Total Anomalous Pulmonary Venous Connection: Preoperative Anatomy, Physiology, Imaging, and Interventional Management of Postoperative Pulmonary Venous Obstruction. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [online]. 2017, 21(2), 123-131 [cit. 2020-04-23]. DOI: 10.1177/1089253216672442. ISSN 1089-2532. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1089253216672442>

FITZGERALD, K. P. a M. J. LIM. The Pulmonary Valve. *Cardiology Clinics* [online]. 2011, 29(2), 223-227 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1016/j.ccl.2011.01.006. ISSN 07338651. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865111000130>

FORMAN, J., R. BEECH, L. SLUGANTZ a A. DONNELLAN. A Review of Tetralogy of Fallot and Postoperative Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America* [online]. 2019, 31(3), 315-328 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1016/j.cnc.2019.05.003. ISSN 08995885. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899588519300309>

GAZE, D. C. Introductory Chapter: Congenital Heart Disease. *Congenital Heart Disease* [online]. IntechOpen, 2018, 2018-12-5 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.5772/intechopen.82217. ISBN 978-1-78984-816-8. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/congenital-heart-disease/introductory-chapter-congenital-heart-disease>

GEVA, T., J. D. MARTINS a R. M. WALD. Atrial septal defects. *The Lancet* [online]. 2014, 383(9932), 1921-1932 [cit. 2020-08-06]. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613621455>

GILLAM-KRAKAUER, M. a J. REESE. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *NeoReviews* [online]. 2018, 19(7), e394-e402 [cit. 2020-08-14]. DOI: 10.1542/neo.19-7-e394. ISSN 1526-9906. Dostupné z: <http://neoreviews.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/neo.19-7-e394>

GRAVHOLT, C. H., M. H. VIUFF, S. BRUN, K. STOCHHOLM a N. H. ANDERSEN. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. 2019, 15(10), 601-614 [cit. 2020-08-08]. DOI: 10.1038/s41574-019-0224-4. ISSN 1759-5029. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41574-019-0224-4>

HOFFMAN, J. I.E a S. KAPLAN. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2002, 39(12), 1890-1900 [cit. 2020-07-24]. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01886-7. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109702018867>

HOSKINS, P. R., K. MARTIN a A. THRUSH. *Diagnostic Ultrasound: Physics and Equipment*. 2nd revised edition. New York: Cambridge University Press, 2010. ISBN 978-0-521-75710-2.

HUNTER, L. E. a A. N. SEALE. EDUCATIONAL SERIES IN CONGENITAL HEART DISEASE: Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Echo Research and Practice* [online]. 2018, 5(3), R81-R100 [cit. 2020-08-12]. DOI: 10.1530/ERP-18-0027. ISSN 2055-0464. Dostupné z: <https://erp.bioscientifica.com/view/journals/echo/5/3/ERP-18-0027.xml>

CHIKKABYRAPPA, S., G. MAHADEVAIAH, S. BUDDHE, T. ALSAIED a J. TRETTER. Common Arterial Trunk: Physiology, Imaging, and Management. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [online]. 2019, 23(2), 225-236 [cit. 2020-05-02]. DOI: 10.1177/1089253218821382. ISSN 1089-2532. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1089253218821382>

JACOB, S. Thorax. *Human Anatomy* [online]. Elsevier, 2008, 2008, s. 51-70 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/B978-0-443-10373-5.50006-3. ISBN 9780443103735. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780443103735500063>

JAIN, A. a P. S. SHAH. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics* [online]. 2015, 169(9) [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0987. ISSN 2168-6203. Dostupné z: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.0987>

JORTVEIT, J., N. ØYEN, E. LEIRGUL, et al. Trends in Mortality of Congenital Heart Defects. *Congenital Heart Disease* [online]. 2016, 11(2), 160-168 [cit. 2020-08-13]. DOI: 10.1111/chd.12307. ISSN 1747079X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/chd.12307>

JUNGHARE, S. a V. DESURKAR. Congenital heart diseases and anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia* [online]. 2017, 61(9) [cit. 2020-08-13]. DOI: 10.4103/ija.IJA_415_17. ISSN 0019-5049. Dostupné z: <http://www.ijaweb.org/text.asp?2017/61/9/744/214509>

KARL, T. R. a C. STOCKER. Tetralogy of Fallot and Its Variants. *Pediatric Critical Care Medicine* [online]. 2016, 17, S330-S336 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000831. ISSN 1529-7535. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00130478-201608001-00034>

KO, J. M. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circulation Journal* [online]. 2015, 45(5) [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.5.357. ISSN 1738-5520. Dostupné z: <https://e-kcj.org/DOIx.php?id=10.4070/kcj.2015.45.5.357>

LEDGER, W. L. Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy – possible diagnostic applications. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2001, 180(1-2), 117-121 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1016/S0303-7207(01)00512-3. ISSN 03037207. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720701005123>

LOUIK, C., A. E. LIN, M. M. WERLER, S. HERNÁNDEZ-DÍAZ a A. A. MITCHELL. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine* [online]. 2007, 356(26), 2675-2683 [cit. 2020-08-13]. DOI: 10.1056/NEJMoa067407. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa067407>

MAHADEVAN, V. Anatomy of the heart. *Surgery (Oxford)* [online]. 2012, 30(1), 5-8 [cit. 2020-08-07]. DOI: 10.1016/j.mpsur.2011.10.011. ISSN 02639319. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931911002262>

MASUTANI, S. a H. SENZAKI. Left Ventricular Function in Adult Patients With Atrial Septal Defect: Implication for Development of Heart Failure After Transcatheter Closure. *Journal of Cardiac Failure* [online]. 2011, 17(11), 957-963 [cit. 2020-08-06]. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.07.003. ISSN 10719164. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916411009717>

MCDONALD-MCGINN, D. M., K. E. SULLIVAN, B. MARINO, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2015, 1(1) [cit. 2020-08-08]. DOI:

10.1038/nrdp.2015.71. ISSN 2056-676X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrdp201571>

MEESTER, J. A. N., A. VERSTRAETEN, D. SCHEPERS, M. ALAERTS, L. VAN LAER a B. L. LOEYS. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery* [online]. 2017, 6(6), 582-594 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.21037/acs.2017.11.03. ISSN 2225319X. Dostupné z: <http://www.annalscts.com/article/view/16419/16580>

MORRIS, K. R., A. BILAGI, P. DEVANI a M. D. KILBY. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis* [online]. 2017, 37(3), 253-265 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1002/pd.5001. ISSN 01973851. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.5001>

MOSTEFA-KARA, M., L. HOUYEL a D. BONNET. Anatomy of the ventricular septal defect in congenital heart defects: a random association? *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2018, 13(1) [cit. 2020-08-09]. DOI: 10.1186/s13023-018-0861-z. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0861-z>

NOORI, N. M. a A. TEIMOURI. Clinical course in children and adolescents with ventricular septal defect. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* [online]. 2019, 27(7), 529-534 [cit. 2020-08-05]. DOI: 10.1177/0218492319867001. ISSN 0218-4923. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0218492319867001>

Number of births with congenital anomalies. *World health organization* [online]. 2020 [cit. 2020-07-24]. Dostupné z: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_602-7111-number-of-births-with-congenital-anomalies/visualizations/#id=19697&tab=graph

NWABUOBI, C., S. ARLIER, F. SCHATZ, O. GUZELOGLU-KAYISLI, C. LOCKWOOD a U. KAYISLI. HCG: Biological Functions and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2017, 18(10) [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.3390/ijms18102037. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/10/2037>

ODENWALD, T. a A. M. TAYLOR. Pulmonary valve interventions. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* [online]. 2014, 9(11), 1445-1457 [cit. 2020-08-10]. DOI:

10.1586/erc.11.150. ISSN 1477-9072. Dostupné z:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erc.11.150>

ØYEN, N., L. J. DIAZ, E. LEIRGUL, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease. *Circulation* [online]. 2016, **133**(23), 2243-2253 [cit. 2020-08-13]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465. ISSN 0009-7322. Dostupné z:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465>

PENNY, D. J. a W. G. VICK. Ventricular septal defect. *The Lancet* [online]. 2011, 377(9771), 1103-1112 [cit. 2020-08-05]. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61339-6. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610613396>

POLÁK, P., J. LOUCKÝ a V. TOMEK. Prenatální diagnostika vrozeých vývojových vad. Praha: *Maxdorf*, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-499-9.

RAO, S. p. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: Part I. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2009, 76(1), 57-70 [cit. 2020-07-20]. DOI: 10.1007/s12098-009-0030-4. ISSN 0019-5456. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-009-0030-4>

RUBÁČKOVÁ POPELOVÁ, J. Vrozeé srdeční vady v dospělosti. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0696-7.

RUCKDESCHEL, E. a Y. Y. KIM. Pulmonary valve stenosis in the adult patient: pathophysiology, diagnosis and management. *Heart* [online]. 2019, 105(5), 414-422 [cit. 2020-03-24]. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312743. ISSN 1355-6037. Dostupné z:
<http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2017-312743>

SALIH, M., C. L. DEMIREL a G. KURTAY. Prenatal Diagnosis of Ostium secundum Atrial Septal Defect by M-Mode Fetal Echocardiography. *Gynecologic and Obstetric Investigation* [online]. 1998, **45**(1), 68-70 [cit. 2020-08-14]. DOI: 10.1159/000009910. ISSN 0378-7346. Dostupné z:
<https://www.karger.com/Article/FullText/9910>

SHARMA, A., S. PRIYA a P. JAGIA. Persistent truncus arteriosus on dual source CT. *Japanese Journal of Radiology* [online]. 2016, 34(7), 486-493 [cit. 2020-04-23]. DOI: 10.1007/s11604-016-0559-x. ISSN 1867-1071. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-016-0559-x>

SHI, Q. Y., J. B. ZHANG, Y. Q. MI, Y. SONG, J. MA a Y. L. ZHANG. Congenital heart defects and maternal fever: systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology* [online]. 2014, 34(9), 677-682 [cit. 2020-08-16]. DOI: 10.1038/jp.2014.76. ISSN 0743-8346. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/jp201476>

SCHNEIDER, D. J. a J. W. MOORE. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation* [online]. 2006, 114(17), 1873-1882 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063>

SCHNEIDER, D. J. aj. W. MOORE. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation* [online]. 2006, 114(17), 1873-1882 [cit. 2020-08-16]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063>

SPICER, D. E., H. H. HSU, J. CO-VU, R. H. ANDERSON aj. F. FRICKER. Ventricular septal defect. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2014, 9(1) [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1186/s13023-014-0144-2. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0144-2>

SZCZERBA, A., P. BIAŁAS, P. PIĘTA a A. JANKOWSKA. HCG – related molecules and their measurement. *Polish Gynaecology* [online]. 2016, 87(01), 65-70 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.17772/gp/60981. ISSN 0017-0011. Dostupné z: <http://www.journalssystem.com/gp/Gonadotropina-kosmowkowa-czego-nie-mierza-komercyjne-testy,60981,0,2.html>

TEMMING, L. A. a G. A. MACONES. What is prenatal screening and why to do it? *Seminars in Perinatology* [online]. 2016, 40(1), 3-11 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.11.002. ISSN 01460005. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000515001561>

THIENE, G. a C. FRESCURA. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovascular Pathology* [online]. 2010, 19(5), 259-274 [cit. 2020-07-24]. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.02.006. ISSN 10548807. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054880710000359>

TWITE, M. D., S. STENQUIST a R. J. ING. Williams syndrome. *Pediatric Anesthesia* [online]. 2019, 29(5), 483-490 [cit. 2020-08-15]. DOI: 10.1111/pan.13620. ISSN 1155-5645. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pan.13620>

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Vrozené vady u narozených v roce 2015. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha, 2018 [cit. 2020-07-24]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/vrozvna_2015.pdf

VAN DER LINDE, D., E. E.M. KONINGS, M. A. SLAGER, M. WITSENBURG, W. A. HELBING, J. J.M. TAKKENBERG aj. W. ROOS-HESELINK. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2011, 58(21), 2241-2247 [cit. 2020-08-13]. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711030798>

WEINHAUS, A. J. a K. P. ROBERTS. Anatomy of the Human Heart. IAIZZO, Paul A., ed. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices* [online]. Totowa, NJ: Humana Press, 2005, s. 51-79 [cit. 2020-08-07]. DOI: 10.1007/978-1-59259-835-9_4. ISBN 978-1-58829-443-2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-835-9_4

WHITAKER, R. H. Anatomy of the heart. *Medicine* [online]. 2010, 38(7), 333-335 [cit. 2020-08-07]. DOI: 10.1016/j.mpmed.2010.04.005. ISSN 13573039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303910001027>

YUAN, S. a H. JING. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Medical Journal* [online]. 2010, 128(6), 360-366 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1590/S1516-31802010000600009. ISSN 1516-3180. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802010000600009&lng=en&tlng=en

ZHAO, Y., A. ABUHAMAD, J. FLEENOR, et al. Prenatal and Postnatal Survival of Fetal Tetralogy of Fallot. *Journal of Ultrasound in Medicine* [online]. 2016, 35(5), 905-915 [cit. 2020-08-12]. DOI: 10.7863/ultra.15.04055. ISSN 02784297. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.7863/ultra.15.04055>