

Dizertační práce

Aortální stenóza

MUDr. Michal Šmíd

I. interní klinika FN a LF UK Plzeň, kardiologické oddělení

OBSAH

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	4
2. AORTÁLNÍ STENÓZA – TEORETICKÝ ÚVOD.....	6
2.1. Morfologie aortální chlopně.....	6
2.2. Etiologie aortální stenózy.....	6
2.3. Etiopatogeneza degenerativního postižení aortální chlopně.....	7
2.4. Patofyziologie aortální stenózy.....	8
2.5. Klinický obraz aortální stenózy.....	8
2.6. Diagnostika aortální stenózy.....	9
2.7. Léčba aortální stenózy.....	11
3. CÍLE STUDIÍ A PRACOVNÍ HYPOTÉZY.....	13
4. METODA A STATISTIKA.....	15
5. PŮVODNÍ PRÁCE.....	16
5.1. <i>Aortic annulus and ascending aorta: comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis.....</i>	<i>16</i>
5.1.1. Abstract.....	16
5.1.2. Introduction.....	17
5.1.3. Materials and Methods.....	18
5.1.4. Statistical analysis.....	19
5.1.5. Results.....	20
5.1.6. Discussion.....	22
5.1.7. Study limitation.....	24
5.1.8. Conclusion.....	24
5.1.9. References.....	24
5.2. <i>Pooperační echokardiografické sledování pacientů po náhradě aortální chlopně.....</i>	<i>26</i>
5.2.1. Úvod.....	26

5.2.2. Cíl.....	26
5.2.3. Metodika.....	26
5.2.4. Výsledky.....	26
5.2.5. Závěr.....	29
<i>5.3. Anorganická analýza explantovaných aortálních chlopní pro degenerativní aortální stenózu.....</i>	<i>30</i>
5.3.1. Úvod.....	30
5.3.2. Cíl.....	30
5.3.3. Metodika.....	30
5.3.4. Výsledky.....	32
5.3.5. Závěr.....	34
<i>5.4. Development of Corrected and Non-Corrected Mild to Moderate Functional Tricuspid Regurgitation.....</i>	<i>35</i>
5.4.1. Abstract.....	35
5.4.2. Introduction.....	36
5.4.3. Patients and Methods.....	37
5.4.4. Statistical methods.....	38
5.4.5. Results.....	38
5.4.6. Discussion.....	42
5.4.7. Study limitations.....	43
5.4.8. Conclusion.....	43
5.4.9. References.....	44
<i>5.5. První výsledky chirurgické léčby fibrilace síní (MAZE) na Kardiochirurgické klinice FN Olomouc.....</i>	<i>46</i>
5.5.1. Úvod.....	46
5.5.2. Cíl.....	46
5.5.3. Metodika.....	46
5.5.4. Výsledky.....	46
5.5.5. Závěr.....	48

5.6. <i>Přehled kardiovaskulární manifestace Marfanova syndromu a kazuistika z našeho pracoviště</i>	49
5.6.1. Úvod.....	49
5.6.2. Hlavní patologické nálezy na kardiovaskulárním ústrojí.....	50
5.6.3. Vyšetřovací metody.....	50
5.6.4. Léčba.....	51
5.6.5. Popis případu.....	51
5.6.6. Závěr.....	55
5.6.7. Reference.....	55
5.7. <i>Levopravá zkratová cirkulace s prvními klinickými příznaky v dospělém věku, hodnocení magnetickou rezonancí pomocí fázového kontrastu</i>	56
5.7.1. Abstrakt.....	56
5.7.2. Úvod.....	57
5.7.3. Materiál a metoda.....	59
5.7.4. Výsledky.....	60
5.7.5. Diskuze.....	63
5.7.6. Závěr.....	66
5.7.7. Literatura.....	66
6. DISKUZE.....	69
7. ZÁVĚRY – SOUHRN.....	73
8. PODĚKOVÁNÍ.....	75
9. PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI.....	76
10. PUBLIKACE AUTORA NEVZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI.....	78
11. LITERATURA.....	79

1. SEZNAM POUŽITÍCH ZKRATEK (DLE ABECEDY)

AoCH – aortální chlopeň

AS – aortální stenóza

ASD-II – defekt septa síní typu ostium secundum

ASD-SV – defekt septa síní typu sinus venosus

AVR – náhrada aortální chlopně, aortic valve replacement

BAV – bikuspidální aortální chlopeň

BSA – tělesný povrch, body surface area

CT počítačová tomografie

DSK - defekt septa komor

DSS – defekt septa síní

EDP LKS – enddiastolický tlak v levé komoře srdeční

EOA – efektivní plocha protězy

FiS – fibrilace síní

ICHS – ischemická choroba srdeční

LKS – levá komora srdeční

LS – levá síň srdeční

MiR – mitrální regurgitace

MR- magnetická rezonance

MVR – náhrada mitrální chlopně, mitral valve replacement

PAVR – částečný anomální návrat plicních žil, partial anomalous venous return

PKS – pravá komora srdeční

P/L – pravolevý zkrat

PPM – nepoměr mezi velikostí implantované chlopně a tělesným povrchem pacienta, patient prosthesis mismatch

SR – sinusový rytmus

TAVI - perkutánní náhrada aortální chlopně, transcatheter aortic valve implantation

TEE – jícnová echokardiografie

TR – trikuspidální regurgitace

TTE – transthorakální echokardiografie

VSD – defekt septa komor, ventricular septal defect

2. AORTÁLNÍ STENÓZA – TEORETICKÝ ÚVOD

V nejširším slova smyslu rozumíme aortální stenózou (AS) obstrukci krve v toku z levé komory srdeční. Tato může být pod aortální chlopní (subvalvulární), přímo v aortální chlopní (valvulární) nebo nad aortální chlopní (supravalvulární).

Valvulární aortální stenóza je v současné době nejčastěji operovanou chlopní vadou v rozvinutých zemích */Linhartová 2008/*, následována mitrální a trikuspidální insuficiencí. Prevalence této chlopní vady se udává v průměru 0,2% a stoupá s věkem. Etiologicky je v největší míře zastoupena degenerativní aortální stenóza, s velkým odstupem následována kongenitální a porevmatickou AS. Za významnou AS považujeme plochu aortálního ústí $< 1 \text{ cm}^2$ nebo $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ */Vahanian 2007/*.

2.1. Morfologie aortální chlopně

V minulosti Gross a Kugel detailně popsali strukturu aortální chlopně */Thubricar 1986/*. Fyziologicky je tvořena třemi cípy (pravý, levý, nekoronární), které jsou bazí napojeny na fibrózní prstenec - aortální anulus. Histologicky tvoří strukturu aortální chlopně tři vrstvy: a) fibróza, neboli kolagenová podpurná struktura, b) spongiózní vrstva obsahující fibroblasty, mezenchymální buňky a proteoglykany, c) ventrikulární vrstva skládající se z elastických vláken a je pokračováním komorového endokardu */Čerbák 2007/*. Běžný diametr anulu aortální chlopně je mezi 18-25 mm, průměrná plocha aortálního ústí je 3-4 cm^2 .

2.2. Etiologie aortální stenózy

Kongenitální valvulární aortální stenóza vzniká nejčastěji na podkladě bikuspidální chlopně */Popelová 2003/*. Její prevalence je asi 0,5-2% v populaci */Čerbák 2007/*, častější u mužů. Vývoj bikuspidální aortální chlopně je geneticky podmíněn, chlopeň dříve degeneruje a onemocnění mívá progresivní charakter */Popelová 2003/*. Pokud je AS přítomná již při narození, bývá současně též hypoplazie aortálního anulu */Popelová 2003/*. Další vrozené malformace jako unikuspidální či kvadrikuspidální chlopeň se vyskytují vzácně.

Revmatická aortální stenóza vzniká jako pozdní následek prodělané revmatické horečky, což je autoimunní onemocnění po předcházející streptokokové infekci. Postižení aortální

chlopně se manifestuje fúzí cípů v komisurách, retrakcí a ztluštěním volných okrajů cípů a v čase vznikem kalcifikujících uzlů na obou stranách cípů */Braunwald 1997/*. Revmatická stenóza je často sdružena s regurgitací. Incidence revmatické horečky klesala v Evropě již před objevem antibiotik a po zavedení penicilinu se tento pokles ještě urychlil */Čerbák 2007/*, proto revmatická etiologie AS je v současnosti v rozvinutých zemích raritní.

Degenerativní postižení aortální chlopně je nejrozšířenější typ v rozvinutých zemích. Prevalence onemocnění se zvyšuje s věkem a postihuje asi 4% populace ve věku nad 80 let */Lindroos 1993/*. Na zvyšování počtu pacientů s tímto typem chlopenní vady má vliv stárnutí populace, zlepšení diagnostiky a redukce výskytu revmatické horečky v populaci. Konečná fáze degenerativní postižení je charakterizována kalcifikací anulu a cípů aortální chlopně s jejich omezenou separací.

2.3. Etiopatogeneza degenerativního postižení aortální chlopně

„Degenerace“ chlopně je fázovitý proces a vlastní kalcifikovaná stenóza vznikne u pacientů s postižením chlopně v počátečním stadiu asi v 9% v průběhu 5-ti letého sledování */Novaro 2007/*. Za iniciující faktor vedoucí k degenerativnímu postižení aortální chlopně je nejvíce podporována hypotéza mechanického stresu mezi cípy aortální chlopně a valsalvovým sinem */Otto 1994, Sauren 1980, Thubrikar 1986/*. Tento mechanický stres vede k poruše uspořádání endotelových buněk na obou stranách chlopenních cípů */Deck 1986/*, souběžnému uspořádání kolagenních vláken a kolmému uspořádání elastických vláken k volnému okraji cípů chlopně */Clark 1974/*. Hypotéza podporuje vztah mezi degenerativní AS a cévní aterosklerózou, se společným iniciálním faktorem narušení endotelové vrstvy. Stejně tak je znám vztah mezi rizikovými faktory AS a aterosklerózy */Stewart 1997, Chan 2003/*. Časná fáze neobstrukčního postižení aortálních cípů je nazývána aortální skleróza */Linhartová 2008/*. Toto časně postižení – morfologicky manifestováno jako neobstrukční ztluštění cípů – je velmi podobné aterosklerotickému plátu. Jedná se o aktivní zánětlivý proces s depozity lipidů, makrofágů, T lymfocytů, navíc je přítomna mineralizace a buňky hladké svaloviny */Otto 1994/*. V pokročilém stadiu degenerativního postižení aortální chlopně dochází k „osifikaci“ chlopenních cípů. V kalcifikovaných částech chlopní byla prokázána zralá laminární kostní formace */Mohler 2001/*, přičemž část buněk hladké svaloviny má fenotyp osteoblastů */Rajamannan 2003/*. Anorganický rozbor kalcifikací

prokázal přítomnost hydroxylapatitu, který se normálně vyskytuje ve skeletu */Rajamannan 2003/*. Konečným důsledkem těchto postupných změn je ztluštění cípů s jejich omezenou pohyblivostí, vedoucí k obstrukci toku krve z levé komory srdeční.

2.4. Patofyziologie aortální stenózy

Postupná obstrukce aortálního ústí vede ke zvýšení afterloadu neboli dotížení. Kompenzatorním mechanismem je vznik koncentrické hypertrofie levé komory srdeční charakterizované replikací sarkomer v paralele */Čerbák 2007/*, čímž je udržován výdej LKS dlouhá léta bez jeho redukce. Hypertrofie LKS přispívá ke zvyšování spotřeby kyslíku myokardem a k poruše diastolického plnění LKS se zvyšováním enddiastolického tlaku. V počáteční fázi diastolické dysfunkce dochází ke zvyšování EDP bez současného zvyšování tlaku v levé síni */Braunwald 1961/* a vymizení správně časovaného síňové příspěvku v diastolické fázi srdečního cyklu může vést k oběhovému selhávání. Hypertrofie myokardu, zvýšená spotřeba kyslíku myokardem, porucha diastolické fáze (zvýšený EDP a kratší diastolický čas) vedou v čase k myokardiální ischemii a vzniku systolické dysfunkce LKS. Toto vyčerpání regulačních mechanismů nazýváme „afterload mismatch“ neboli neschopnost LKS zvýšit preload k překonání zvýšeného afterloadu */Čerbák 2007/*. Rozdílná odpověď LKS na tlakovou zátěž je vázána i na pohlaví. Carroll a spol. prokázali, že u mužů dochází častěji v konečné fázi k excentrické hypertrofii a dilataci srdce než u žen */Carroll 1992/*. Těžká AS může vést ke vzniku funkční mitrální regurgitace */Ruel 2006/* nebo k její progresi při koexistující mitrální regurgitaci na degenerativním či revmatickém podkladě. Funkční MiR různého stupně se vyskytuje až u 75% pacientů podstupujících AVR */Moazami 2004/*. V důsledku déletrvající diastolické nebo následně systolické dysfunkce LKS může u pacientů s významnou AS dojít ke vzniku plicní hypertenze a sekundární trikuspidální regurgitaci. Výskyt těžké plicní hypertenze u pacientů s významnou AS, kteří předoperačně podstoupili hemodynamickou monitoraci, se udává až v 29% */Silver 1992/*. Při provádění pouze předoperačního echokardiografického vyšetření bez hemodynamického vyšetření je údaj o výskytu významné plicní hypertenze nižší.

2.5. Klinický obraz aortální stenózy

Degenerativní AS je onemocnění s chronickým progresivním průběhem a vzhledem ke kompenzačním mechanismům jsou pacienti dlouhou dobu asymptotičtí */Otto 1997,*

Pellikka 2005/. Progrese onemocnění je individuální, nicméně dle hemodynamických studií dochází v průměru k redukci plochy Ao ústí o 0,1-0,3 cm²/rok a zvýšení systolického gradientu o 10-15 mmHg./rok */Pellikka 2005/*. Hlavními klinickými příznaky pacientů s významnou AS jsou námahová dušnost, anginózní bolesti na hrudi, synkopa. Námahová dušnost je známkou diastolické nebo/i systolické dysfunkce LKS. Angina pectoris je přítomna asi u dvou třetin pacientů s kritickou AS */Hakki 1980/*. Anginózní symptomatologie může být způsobena významným aterosklerotickým postižením koronárního řečiště (které je přítomno asi u poloviny pacientů s významnou AS) a/nebo v důsledku disproporce mezi spotřebou kyslíku hypertrofickým myokardem a jeho nabídkou při nižším diastolickém průtoku komprimovanými koronárními cévami s nižším perfuzním tlakem */Braunwald 1997/*. Synkopa je důsledek snížené cerebrální perfuze či poruchy funkce baroreceptorového mechanismu */Selzer 1987, Carabello 1993/*. Při trikuspidalizaci vady nalézáme známky pravostranného srdečního selhávání. Mezi další, méně se vyskytující klinické příznaky, řadíme cerebrální či periferní embolizaci v důsledku fibrilace síní, mezikomorové poruchy vedení, komorové poruchy rytmu, vyšší výskyt gastrointestinální krvácení. Výskyt náhlé smrti se u asymptomatického pacienta udává méně než 1%/rok, u symptomatických nemocných je tato příčina úmrtí častější */Otto 1997, Pellikka 2005/*. Obecně lze říci, že v asymptomatickém stadiu onemocnění je morbidita a mortalita nositelů této chlopenní vady nízká. Výskyt symptomů dramaticky zhoršuje prognózu pacienta – průměrná doba přežití je 2 roky u pacienta se srdečním selháváním, 3 roky od první synkopy a 5 let od počátku anginózní symptomatologie */Ross 1968, Frank 1973/*.

2.6. Diagnostika aortální stenózy

Obecně k vyšetřovacím metodám chlopenních vad patří anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG, RTG hrudníku, echokardiografie a srdeční katetrizace */ACC/AHA guidelines 2006, Otto 1999, Zoghbi 2003/*, v posledním desetiletí se využívá též počítačová tomografie a magnetická rezonance. Stěžejní diagnostickou metodikou je echokardiografie */Otto 1999/*. Při dobré vyšetřitelnosti je zkušený echokardiografista schopen přesně kvantifikovat vadu a vyjádřit se k její etiologii a současně je zhodnocen nález na ostatních chlopních, funkce obou srdečních komor, přítomnost či nepřítomnost hypertrofie LKS. Je možno zhodnotit i další parametry důležité před eventuální kardiochirurgickou operací, jako je rozměr aortálního anulu a ascendentní aorty */Šmíd 2009/*. Přibližně 10-15% pacientů není kvalitně

transthorakálně vyšetřitelných /*Otto 1999*/ a je zapotřebí využít jiných vyšetřovacích metodik, zejména jícnové echokardiografie, jejíž nevýhodou je semiinvazivita a sedace pacienta v průběhu vyšetření. Na druhou stranu nám tato metodika dává lepší přehled o možném aterosklerotickém postižení ascendentní a descendentní aorty, celistvosti mezisíňové přepážky a přítomnosti či nepřítomnosti trombu v oušku levé síně. Za významnou AS považujeme kalkulovanou (nebo planimetricky zjištěnou) plochu aortálního ústí $< 1 \text{ cm}^2$ nebo $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ /*Vahanian 2007*/. Indexace ústí, tj. vztažení jeho plochy k tělesnému povrchu je důležitá zejména u pacientů s neobvykle velkým či malým tělesným povrchem /*Vahanian 2007*/. U pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí LKS a nízkým transaortálním gradientem je k verifikaci AS doporučena zátěžová echokardiografie /*Monin 2001, 2003*/. U významné stenózy dochází (při zachované funkční rezervě myokardu) ke zvýšení transaortálního tlakového gradientu při minimálních změnách plochy ústí /*Monin 2003*/. Pokud se zvětšuje plocha ústí se stávajícím tlakovým gradientem, jedná se o tzv. pseudostenózu, kdy nedostatečné otevírání cípů aortální chlopně je dáno malým dopředným průtokem při systolické dysfunkci LKS. Multidetektorové CT kvantifikuje kalcium v aortální chlopni, zobrazuje pohyblivost cípů /*Čerbák 2007*/ a výhodou je současné vyšetření koronárního řečiště /*Šmíd 2009*/. MR umožňuje kompletní zhodnocení – pohyblivost chlopní, kvantifikace rychlosti toku krve, zhodnocení kinetiky a funkce srdečních oddílů. Při hodnocení přesnosti měření rozměru aortálního anulu a ascendentní aorty vychází MR jako nejpřesnější metodika před CT a ultrazukovými metodikami /*Šmíd 2009*/. ECHO vyšetření je a bude nadále zlatým standardem v diagnostice chlopenních vad pro svou dostupnost a možnost komplexního zhodnocení kardiovaskulárního aparátu a suverénní metodikou pro následné sledování nositelů umělých chlopenních náhrad. MR je rovnocenné vyšetření, nicméně je oproti ultrazukovým metodikám významně dražší a daleko méně dostupnější, a tak zůstává vyhrazena pro sporné případy k upřesnění diagnostiky. U asymptomatických pacientů s významnou AS se k další stratifikaci používá zátěžový test na bicyklovém ergometru /*Vahanian 2007*/. Katetrizační diagnostika se v naprosté většině případů omezuje pouze na selektivní koronarografii, která je indikovaná u mužů nad 40 let, žen v menopauze, přítomném více než jednom kardiovaskulárním riziku, systolické dysfunkci LKS, historii ICHS a při suspektní myokardiální ischémii /*Vahanian 2007*/. Invazivní kvantifikace vady je doporučena pouze při diskrepanci klinického nálezu a výsledku neinvazivního vyšetření /*Vahanian 2007*/.

2.7. Léčba aortální stenózy

V současné době je jedinou známou účinnou léčbou náhrada aortální chlopně. Z farmakologické léčby se nejvíce zkoumá vliv statinů na zpomalení progresu degenerativní AS. Zatím žádná studie přesvědčivě neprokázala jednoznačný pozitivní vliv z této lékové skupiny, což bylo potvrzeno velkou multicentrickou prospektivní studií SEAS (simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2008 */Rossebø 2008/*. Rozmach chirurgické léčby AS začal se zavedením mimotělního oběhu do klinické praxe. Před tímto stěžejním objevem byly publikovány různé experimentální pokusy, např. pokus o apiko-aortální anastomózu */Sarnoff 1955/*. Vývoj umělých chlopní se neustále zdokonaluje, obecně jsou do aortální pozice k dispozici tři typy chlopní – mechanické, biologické a lidské (homografty). Výhodou mechanických chlopní je jejich neomezená trvanlivost, nevýhodou nutnost celoživotní antikoagulace, event. pro někoho obtěžující kovový zvuk protézy. Po implantaci bioprotézy (v dnešní době nejčastěji vyrobené z hovězího perikardu) není nutná dlouhodobá antikoagulace, nevýhodou je její postupná degenerace v čase a tedy hrozba budoucí reoperace. Nicméně u posledních generací bioprotéz se udává velmi dlouhé období do vzniku degenerativního postižení – 94% chlopní bez strukturálního postižení/10 let */Banbury 2001/* či 81% v průběhu 15 let */David 2001/*. Mnoho pracovišť upustilo po implantaci bioprotézy do aortální pozice i od úvodní krátkodobé antikoagulace (většinou trvající 3 měsíce), jelikož nebyl prokázán její přínos oproti antiagregační medikaci */Gherli 2004/*. Z těchto důvodů převládá v posledních letech implantace bioprotéz nad mechanickými protézami s tendencí implantace bioprotéz u stále mladší věkové kategorie */Vahanian 2007, Dagenais 2005/*. Homografty se používají vzácně (omezený počet, náročnější implantace, rychlost degenerace srovnatelná s bioprotézami */Čerbák 2007/*), jejich výhodou je menší náchylnost k infekcím, čehož se využívá při nutnosti výměny chlopně v důsledku jejího poškození infekcí. Při metaanalýze studií s více než 17000 pacienty nebyl zjištěn rozdíl v pooperační mortalitě v závislosti na typu chlopně a věku pacienta */Lund 2006/*. Dle Oakleye a spol. je možno implantovat biologické chlopně každému, pokud se smíří s pozdějším rizikem reoperace, jelikož kumulativní morbidita je v průběhu 30 let u nositelů mechanických chlopní 6,5 vyšší než u nositelů biologických chlopní */Oakley 2008/*. Při výběru umělé protézy si musíme uvědomit, že vybíráme „nejméně neideální“ náhradu. K rozhodovacímu procesu musíme znát především preferenci pacienta, jeho životní styl,

komorbidit, věk a samozřejmě velikost aortálního anulu spolu s hodnotou tělesného povrchu /Šmíd 2009/. Implantací umělé protězy vždy vzniká (byť minimální) artificiální aortální stenóza, jelikož efektivní plocha protězy je menší než plocha zdravého aortálního ústí daného jedince. Stav, kdy EOA je příliš malá k povrchu těla pacienta nazýváme patient - prosthesis mismatch. Za významnou hodnotu se udává indexovaná hodnota EOA k tělesnému povrchu $< 0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$, velmi významná $< 0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$ (13,42). Přítomný PPM zvyšuje jak časnou /Fuster 2005/ tak střednědobou mortalitu /Tasca 2006/ a je zřejmé, že nejvyšší výskyt PPM je u pacientů s úzkým aortálním anulem. Prevence vzniku PPM je (při znalosti velikosti anulu, BSA) výběr takové protězy, aby její indexovaná EOA byla větší $0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$. Při malém diametru anulu se implantují mechanické protězy, které mají většinou větší EOA než bioprotězy či speciální chlopně přímo uzpůsobené pro implantaci do úzkého anulu.

První pokus o katetrizační léčbu AS byl proveden ve druhé polovině 80 let minulého století jako prostá balónková valvuloplastika (PBAV) /Cribier 1986/. Oproti valvuloplastice vrozené AS dochází u degenerativní AS rychle k restenóze /ACC/AHA guidelines 2006/, a tak tato metodika zůstala vyhrazena pro léčbu nekalcifikované AS u dětí, kde má dobré výsledky. U dospělých pacientů s kalcifikovanou aortální chlopní se PBAV používá v některých případech jako přemostující výkon při hemodynamické nestabilitě nebo jako konečný výkon u neoperabilních nemocných a tato metodika není alternativou k chirurgické náhradě aortální chlopně /ACC/AHA guidelines 2006/. Slibnější metodikou se zdá být perkutánní implantace aortální chlopně (TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation). První TAVI byla provedena v roce 2002. Alain Cribier transfemorálním antegrádním (transseptálním) přístupem implantoval bioprotězu 57-letému pacientovi v kardiogenním šoku s významnou kalcifikovanou AS s následnou hemodynamickou stabilizací stavu a restitucí funkce levé komory srdeční. Bohužel nemocný umírá 17 týdnů po implantaci na nekardiální komplikaci /Cribier 2002/. V následujících letech dochází k rozšiřování této metodiky a vývoji postupně menšího instrumentaria. V dnešní době se používají dva přístupy k implantaci: retrográdní transfemorální (vzácně transsubclaviální) a antegrádní transapikální (přes hrot levé komory). V multicentrické studii Cabaue a spol. nebyl zaznamenán významný rozdíl v 30-ti denní mortalitě mezi oběma přístupy /Cabau 2010/. Zatím zůstává TAVI vyhrazena pro nemocné s vysokým operačním rizikem jako alternativa chirurgického výkonu.

3. CÍLE STUDIÍ a PRACOVNÍ HYPOTÉZY

Ve vlastních studiích jsme se zabývali problematikou aortální stenózy a některými souvisejícími problémy.

Studie I

Hypotéza: Co nejpřesnější znalost rozměru aortálního anulu před náhradou aortální chlopně je důležitá pro naplánování velikosti a typu implantované chlopně, stejně tak přesná znalost šíře ascendentní aorty je nezbytná pro diagnostiku a sledování pacientů s její dilatací a pro časné časování operačního řešení. Je možné, že jedna ze současně dostupných metodik k hodnocení těchto parametrů je u pacientů s degenerativní aortální stenózou přesnější než ostatní metodiky.

Cíl: Porovnání přesnosti měření aortálního anulu a ascendentní aorty pomocí magnetické rezonance, computerové tomografie, transthorakální echokardiografie, transesofageální echokardiografie u pacientů s degenerativní aortální stenózou a srovnání s přímým peroperačním měřením.

Studie II

Hypotéza: Pooperačně vyšší gradient na chlopně náhradě v aortální pozici může být časným ukazatelem nepoměru velikosti ústí implantované protézy a tělesného povrchu pacienta (patient prosthesis mismatch - PPM), který může negativně ovlivnit pooperační morbiditu a mortalitu. Je pravděpodobné, že na překročení literárně udávaného gradientu se mohou ve zvýšené míře podílet chlopně implantované do malého anulu.

Cíl: Zhodnocení echokardiograficky naměřených pooperačních gradientů na chlopně náhradách v aortální pozici vzhledem k typu a velikosti implantované chlopně a porovnání jejich hodnot s literárně udávanými údaji.

Studie III

Hypotéza: V některých zejména těžce degenerativně změněných chlopních byl prokázán proces osifikace. Je možné, že při komplexním anorganickém rozboru masivně degenerativně změněných explantovaných aortálních chlopní bude opakovaně zjištěno anorganické složení podobné kostnímu a může být zřejmý etapovitý – fázovitý vývoj degenerativního postižení.

Cíl: Komplexní anorganická analýza explantovaných aortálních chlopní pro degenerativní aortální stenózu.

Studie IV

Hypotéza: Neoperovaná významná trikuspidální regurgitace může v budoucnu vést k selhání pravé komory srdeční. Je možné, že neoperovaná málo až středně významná funkční trikuspidální regurgitace (při aortální a/nebo mitrální chlopenní vadě či systolické dysfunkci levé komory) progreduje i v poměrně krátkém pooperačním období s ovlivněním funkce pravé komory srdeční.

Cíl: Zhodnocení vývoje nekorigované málo až středně významné funkční trikuspidální regurgitace a funkce pravé komory u pacientů podstupujících operační výkon na mitrální chlopni pro významnou regurgitaci.

Studie V

Hypotéza: Fibrilace síní negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, zejména vzhledem k užívání perorální antikoagulační léčby. U pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci pro chlopenní vadu či ischemickou chorobu srdeční je vhodné chirurgické řešení fibrilace síní, což při úspěšném provedení umožňuje vysazení antikoagulační léčby i u pacientů s implantovanou chlopenní náhradou v aortální pozici, pokud v rámci této rozvahy byla implantována bioprotéza.

Cíl: Zhodnotit úspěšnost chirurgické léčby fibrilace síní u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon z jiné indikace (náhrada chlopně, ischemická choroba srdeční).

Studie VI

Hypotéza: Jedním z kardiovaskulárních projevů Marfanova syndromu je dilatace aorty s její možnou následnou disekcí. Operační řešení dilatované a/nebo disekované aorty je ve většině případů spojeno s náhradou aortální chlopně.

Cíl: Přehled kardiovaskulární manifestace Marfanova syndromu, vyšetřovacích metodik a popis klinického případu, kdy při operačním řešení dilatované ascendentní aorty (a disekce aorty descendentní) byla zachována nativní aortální chlopeň.

Studie VII

Hypotéza: Přesná kvantifikace levoprávé zkratové cirkulace je nutná k rozhodnutí o jejím invazivním řešení, buď jako solitární výkon nebo jako doplnění kardiochirurgické operace z jiné indikace (chlopňová vada, ICHS). Magnetická rezonance může být přínosnou neinvazivní metodikou ke kvantifikaci zkratové cirkulace.

Cíl: Zhodnocení možnosti kvantifikace zkratové cirkulace magnetickou rezonancí s fázovým kontrastem.

4. METODA A STATISTIKA

Popsáno u jednotlivých původních prací – viz kapitola 4

5. PŮVODNÍ PRÁCE

5.1. ***Aortic annulus and ascending aorta: comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis***

Michal Šmíd¹, Jiří Ferda², Jan Baxa², Jakub Čech¹, Tomáš Hájek³, Boris Kreuzberg², Richard Rokyta¹

Cardiology Department of Internal Medicine¹, Department of Radiology², Department of Cardiac Surgery³, School of Medicine Plzen, Charles University Prague and University Hospital Plzen, Czech Republic

Publikace: Eur J Radiol 2009 doi:10.1016/j.ejrad.2009.01.028 – v tisku jako publikace in extenso. **IF 2,339**

Eur Heart J 2009; 30:suppl.1,p1368. (abstract) **IF 8,917**

5.1.1. **Abstract**

Background: Precise determination of the aortic annulus size constitutes an integral part of the preoperative evaluation prior to aortic valve replacement. It enables the estimation of the size of prosthesis to be implanted. Knowledge of the size of the ascending aorta is required in the preoperative analysis and monitoring of its dilation enables the precise timing of the operation. Our goal was to compare the precision of measurement of the aortic annulus and ascending aorta using magnetic resonance (MR), multidetector-row computed tomography (MDCT), transthoracic echocardiography (TTE), and transoesophageal echocardiography (TEE) in patients with degenerative aortic stenosis.

Methods and Results: A total of 15 patients scheduled to have aortic valve replacement were enrolled into this prospective study. TTE was performed in all patients and was supplemented with TEE, CT and MR in the majority of patients. The values obtained were compared with perioperative measurements. For the measurement of aortic annulus, MR was found to be the most precise technique, followed by MDCT, TTE, and TEE. For the

measurement of ascending aorta, MR again was found to be the most precise technique, followed by MDCT, TEE, and TTE.

Conclusion: In our study, magnetic resonance was found to be the most precise technique for the measurement of aortic annulus and ascending aorta in patients with severe degenerative aortic stenosis.

Key words: aortic annulus, ascending aorta, magnetic resonance, echocardiography, multidetector-row computed tomography, aortic stenosis

5.1.2. Introduction

Precise measurement of the aortic annulus diameter prior to aortic valve replacement is essential for planning the size and type of the aortic valve implant into the aortic position. Proper selection of the prosthesis helps to avoid “patient–prosthesis mismatch” (PPM), an imbalance between the effective orifice area and patient’s body surface area (1). The implanted valves’ sizes in adult cardiosurgery are ranging from 1,9 to 2,9 cm and an exact knowledge of the aortic annulus diameter is also required prior to the percutaneous aortic prosthesis implantation, which has already been used routinely in several cardiocentres. In patients with a small annulus (1) a mechanical prosthesis is usually selected because of a greater effective orifice or (2) bioprosthesis specially manufactured for implantation to small annuluses (also with a greater effective orifice than usually) to minimize a risk for future development of PPM. In a like manner, the precise knowledge of the ascending aorta diameter is essential for diagnosing and monitoring patients with ascending aorta dilation and for proper timing of surgery (2).

A few studies compared measurements of the aortic annulus using transthoracic echocardiography (TTE) or transoesophageal echocardiography (TEE) with the size of prosthesis (3,4,5) or they compared both techniques (6), but none of the works conducted so far has compared more than two imaging techniques as to the precision of measurements of the aortic valve annulus and ascending aorta. Our objective was to compare the precision of measurements of the aortic annulus and ascending aorta using TTE and TEE, multidetector-row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance (MR) in patients

indicated for aortic valve replacement due to a significant degenerative aortic stenosis and to compare the values obtained with the results of direct perioperative measurements.

5.1.3. Materials and Methods

15 patients (9 males and 6 females, mean age $68.8 \pm 7,1$ years,) indicated for aortic valve replacement due to degenerative aortic stenosis were enrolled into this prospective study. The study followed the principles established in the Declaration of Helsinki. The protocol was accepted by the local ethical board and informed consent was obtained from each patient. The study was performed in a tertiary medical centre. Preoperatively, TTE was performed in all patients, while TEE was performed in 10 patients, MDCT in 14 patients and MRI in 11 patients. The results of measurements using the respective techniques were compared with perioperative values as a reference. All echocardiography findings were evaluated by one experienced echocardiographer, while MDCT and MR findings were evaluated by one experienced radiologist.

Echocardiography

Each patient underwent preoperative transthoracic echocardiography on Philips IE 33 (Philips Ultrasound, USA). Transoesophageal preoperative evaluation was performed using multiplane probe on the same device. All examinations were archived on CD and analyzed by the same experienced echocardiographer. The aortic annulus was measured using 2D measurement during the diastole (according to ECG), from the long parasternal axis in the case of TTE and from the oesophageal projection onto the long axis of aorta in the case of TEE. Measurements were performed between the insertions of the right and non-coronary leaflets to the aortic annulus and the mean value from three consecutive measurements was used. In both echocardiography measurements, the ascending aorta diameter was measured from previous projections at a distance of 35 mm from the aortic annulus; the measurement was performed from the beginning of the anterior wall up to the end of the posterior wall of the aorta.

Multidetector-row computed tomography (MDCT)

All examinations were performed with dual source equipment (Somatom Definition, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) operating with two independent X-ray

sources and detector systems (A and B). Following scanning parameters were used: gantry rotation 330 ms, pitch varied from 0.2 to 0.43 depending on actual heart rate (higher values in higher heart rate; each system used slice collimation 2 x (32 x 0.6 mm) resulting in acquisition of 128 data traces during one rotation; system A collected data from field of view of diameter 500 mm, system B from field of view of 260 mm respectively. Both systems used the same exposition of 120 kV and 320 mAs. ECG-pulsing was not applied.

All examinations were performed after intravenous administration of the iodinated contrast material with concentration 400 mg I/ml (Iomeron 400, Bracco, Italy). Amount of 100 ml was applied with flow rate 5 ml/s by power injector.

The 20-phases reconstruction of 0.6 mm axial images was done using retrospective data segmentation by ECG-gating in steps of 5% of R-R interval. Measurement were performed using MPR in ideal plane of aortic valve during mid-diastole and the same phase was used for aortic root measurements.

Magnetic resonance

All examinations were performed using 1.5T equipment (Avanto TIM 76 x 18, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). All measurements were performed using retrogated balanced echo with steady-state free precession (trueFISP) synchronized with ECG potential recorded by wireless unite. Initially, set of short axis views was performed to obtain optimal plane inclinations for double outlet projection, left ventricle outflow projection and projection directly in the plane of aortic valve. Anulus was measured in mid-diastolic phase. The diameter of ascending aorta was also measured 35 mm above the aortic annulus during MR and CT examinations.

Perioperative measurements

Perioperative measurement of the aortic annulus and ascending aorta was performed by the main surgeon in all patients. Aortic annulus was measured using a standard gauge in the arrested heart during the diastole; we measured the distance between the insertion of the right and non-coronary leaflets. The ascending aorta was measured at the distance of 35 mm from the annulus using a standard gauge.

5.1.4. Statistical analysis

The precision of measurements was evaluated using correlation coefficient between the perioperative measurements and the respective methods of preoperative measurements. The predictive value of the aortic annulus and ascending aorta was calculated according to the regression equation.

5.1.5. Results

A total of 15 patients underwent aortic valve replacement due to degenerative aortic stenosis. The average mean gradient on the aortic valve was 50 ± 17.3 mmHg, while the average left ventricular ejection fraction was $62.6 \pm 10.6\%$. Five patients (33.3%) concurrently underwent aortocoronary bypass and 6 patients (40%) concurrently underwent a procedure on another valve. A mechanic valve was used as a replacement in three patients (20%) while bioprosthesis was used in 12 patients (80%). The hospitalization mortality rate was 6%.

Results of the correlation coefficient and regression equation for the respective techniques are shown in summary tables 1 and 2. MR was found to be the most precise technique for the measurement of the aortic annulus, followed by CT, TTE and TEE. The difference ranges between the aortic annulus measured preoperatively by particular method and perioperative measurements were as follows: $-0,45/+0,11$ cm for TTE; $-0,55/+0,20$ cm for TEE; $-0,15/+0,35$ cm for CT; $-0,07/+0,42$ cm for MR. For the measurement of the ascending aorta, MR again was found to be the most precise technique, followed by CT, TEE and TTE. Since MR was found to be the most precise technique in both cases, values of measurement obtained by MR were compared to the predicted values of the aortic annulus and ascending aorta as calculated from the regression equation. The results are shown in summary table 3.

Table 1: Correlation between the aortic annulus size as measured by the respective techniques and perioperatively.

Method (number of measurements)	Correlation coef.	P	Regression equation $y=a+b*x$	
			a	b
TTE (15)	0.651	0.009	0.963	0.593
TEE (10)	0.606	NS	1.152	0.530
CT (14)	0.770	0.001	0.602	0.717
MR (11)	0.825	0.002	0.575	0.722

TTE – transthoracic echocardiography, TEE – transoesophageal echocardiography, CT – computerized tomography, MR – magnetic resonance, P – statistical significance, regression equation – regression of the perioperative size to the size obtained by the respective techniques, a, b – regression coefficients, y – predicted value, x – actual value measured by the respective technique, NS – non-significant.

Table 2: Correlation between the sizes of ascending aorta, as measured by the respective techniques and perioperatively.

Method (number of measurements)	Correlation coef.	P	Regression equation $y=a+b*x$	
			a	b
TTE (15)	0.747	0.001	0.246	0.933
TEE (10)	0.828	0.003	0.218	0.936
CT (14)	0.853	0.000	-0.127	1.044
MR (11)	0.955	0.000	-0.740	1.212

TTE – transthoracic echocardiography, TEE – transoesophageal echocardiography, CT – computerized tomography, MR – magnetic resonance, P – statistical significance, regression equation – regression of the perioperative size to the size obtained by the respective techniques, a, b – regression coefficients, y – predicted value, x – actual value measured by the respective technique, NS – non-significant.

Table 3: Comparison between the sizes of aortic valve annulus and ascending aorta, as measured by magnetic resonance, predicted size values measured according to regression equation and actual sizes measured perioperatively in the respective patients.

<i>Patient</i>	<i>ANMR</i>	<i>AN periop.</i>	<i>AN estim.</i>	<i>ASCMR</i>	<i>ASC periop.</i>	<i>ASC estim.</i>
1.	2.59	2.50	2.44	4.60	5.30	4.84
2.	2.14	2.10	2.12	3.60	3.80	3.62
3.	2.10	2.10	2.09	3.60	3.50	3.62
4.	2.17	2.10	2.14	2.80	2.80	2.65
5.	2.72	2.30	2.54	5.70	6.20	6.17
6.	2.30	2.20	2.24	3.80	3.60	3.87
7.	2.10	2.10	2.09	2.80	2.80	2.65
8.	2.43	2.50	2.33	3.50	3.60	3.50
9.	2.46	2.30	2.35	3.85	3.70	3.93
10.	2.69	2.70	2.52	3.40	3.60	3.38
11.	2.45	2.30	2.34	3.80	3.20	3.87

AN MR – size of aortic valve annulus measured by magnetic resonance, AN periop. – size of aortic valve annulus measured perioperatively, AN estim. – predicted size of the aortic valve annulus, ASC MR – size of ascending aorta measured by magnetic resonance, ASC periop. – size of ascending aorta measured perioperatively, ASC estim. – predicted size of ascending aorta.

5.1.6. Discussion

None of the previous works compared TTE, TEE, MR, and CT as to the precision of measurement of the aortic annulus and ascending aorta in patients with severe degenerative aortic stenosis. In our work, MR was found to provide the highest precision of measurements in both cases (followed by CT). The precision of ascending aorta

measurement was found to be higher than aortic annulus measurement for all techniques (but in particular echocardiography). This is most likely due to the fact that only patients with degenerative aortic stenosis were enrolled in the study, in whom the calcification of the aortic annulus frequently makes precise measurement impossible, especially when using an ultrasound technique. This is also supported by the fact that both echocardiographic techniques were more precise for the measurement of the ascending aorta than of the aortic annulus.

All studies that examined the precision of aortic annulus measurement for echocardiographic techniques evaluated the respective technique only as to the ability to predict the size of the valve to be implanted (3,4,6,7) and only part of the patients in these studies had degenerative valve disorder. No statistically significant difference between TTE and TEE was found in the echocardiographic prediction of the size of annulus in the population of patients with degenerative aortic stenosis. We can only speculate that the precision of echocardiographic measurements would be higher in non-degenerative disorders of the aortic valve. In our study surgically measured size of the aortic annulus corresponded in all cases to the implanted prosthesis size and MR has the smallest variation in absolute values as compared to other methods used. The measurement precision between the different techniques was tighter when measuring the ascending aorta, but also here MR was found to be the most precise technique, although both echocardiographic techniques showed higher measurement precision than in case of the aortic annulus; better results of TEE (comparable to those of CT) were probably due to the partially worse transthoracic examination capacity of patients.

The advantage of MR, as the most precise technique, is its non-invasiveness and the possibility of examination without the administration of a contrast agent with absence of X-rays exposure. The disadvantages include higher costs and unavailability of this technique in healthcare facilities. A CT scan, which approximates the level of MR in terms of measurement precision, is limited by the administration of a contrast agent and x-ray exposure. According to our results, CT can be replaced by echocardiography techniques when measuring the size of the ascending aorta. MDCT yields most precise results in imaging of the valve morphology including calcium deposits. Another potential of the Multidetector-row CT imaging (especially dual source CT) is the possibility of coronary artery evaluation

with very high negative predictive values for detection of coronary artery disease (8). Also possibility of follow up of calcification progression in patients with aortic stenosis was confirmed for non-enhanced low-dose imaging for aortic valve calcium score (9).

Transoesophageal echocardiography is limited by its semi-invasiveness and its need to be evaluated by an experienced echocardiographer. TTE as the least invasive (and cheapest technique) is irreplaceable as a basic technique for evaluation of cardiac patients and patients waiting for cardiac surgery and for the selection of more precise techniques.

5.1.7. Study limitation

Our study has several limitations. First, the number of patients was relatively small. Second, all examinations were not performed in every patient. Non-performance of some examination was caused either by disagreement of the patient with particular examination method or its unavailability till the time of surgery and therefore we suppose that this is not a targeted selection of patients.

5.1.8. Conclusion

According to our results, MR is the most precise technique for the evaluation of the size of the aortic annulus and ascending aorta in patients with severe degenerative aortic stenosis nearly followed by multidetector-row CT. Ultrasound techniques in patients with degenerative aortic stenosis are more precise for the measurement of ascending aorta than aortic annulus.

Appendix: This paper was supported by the Charles University Prague Research Projects nr. MSM 0021620817 granted by the Ministry of Education, Youth and Physical Education of the Czech Republic.

5.1.9. References

[1] Rashimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circ* 1978;58:20-4.

[2] Tamborini G, Galli AC, Maltagliati A, et al. Comparison of Feasibility and Accuracy of Transthoracic Echocardiography Versus Computed Tomography in Patient With Known Ascending Aortic Aneurysm. *Am J Cardiol* 2006;98:966-969.

- [3] Caldwell LR, Girod AD, Hurwitz AR, Mahony L, King H, Brown J. Preoperative two-dimensional echocardiographic prediction of prosthetic aortic and mitral valve size in children. *Am Heart J* 1987;113:873-878.
- [4] Cohen LJ, Austin MS, Kim SCH, Christakos EM, Hussain MS. Two-dimensional echocardiographic preoperative prediction of prosthetic aortic valve size. *Am Heart J* 1984;107:108-112.
- [5] Oh CCH, Click LR, Orszulak AT, Sinak JL, Oh KJ. Role of Intraoperative Transesophageal Echocardiography in Determining Aortic Annulus Diameter in Homograft Insertion. *J Am Soc Echo* 1998;11,638-642.
- [6] Harpaz D, Shah P, Bezante G, et al. Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Sizing of the Aortic Annulus to Determine Prosthesis Size. *Am J Cardiol* 1993;72:1411-1417.
- [7] Abraham TP, Kon ND, Nomeir AM, Cordell AR, Kitzman DW. Accuracy of transesophageal echocardiography in preoperative determination of aortic annulus size during valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:149-54.
- [8] Johnson TRC, Nikolau K, Becker A, et al. Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur Radiol* 2008; 18:773-780
- [9] Ferda J, Linhartová K, Kreuzberg B. Comparison of the aortic valve calcium content in the bicuspid and tricuspid stenosed aortic valve using non-enhanced 64-detector-row-computed tomography with prospective ECG-triggering. *Eur J Radiol.* 2008;68(3):471-475.

5.2. Pooperační echokardiografické sledování pacientů po náhradě aortální chlopně

Šmíd M., Pálka J., Němec P., Bruk V., Flugler I.

Kardiochirurgická klinika FN Olomouc

Publikace: Cor et Vasa Supplementum 2003;45(4) (abstrakt)

5.2.1. Úvod

Implantace mechanické protézy či bioprotézy je v současné době jedinou efektivní léčbou významné aortální stenózy.

5.2.2. Cíl

Rozbor souboru pacientů, kterým byla na našem pracovišti v období od poloviny II/02 – II/03 implantována mechanická protéza či bioprotéza do aortální pozice pro významnou aortální stenózu. Srovnání echokardiograficky naměřených gradientů na chlopenních náhradách s hodnotami publikovanými v odborné literatuře.

5.2.3. Metodika

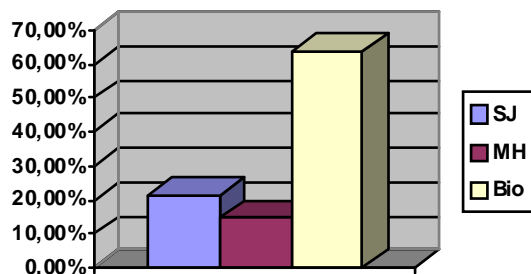
Předoperační zhodnocení pacientů dle věku, pohlaví, echokardiografické zhodnocení nálezu na aortální chlopni (střední a vrcholový gradient). Pooperační echokardiografické vyšetření pacientů po náhradě aortální chlopně – pacienti byli vyšetřeni před propuštěním (v průměru 7.–9. den) a 1.-3. měsíc po propuštění. Zjišťovali jsme střední a vrcholový gradient na chlopenní náhradě a naměřené hodnoty jsme porovnali dle typu náhrad s údaji publikovanými v odborné literatuře.

5.2.4. Výsledky

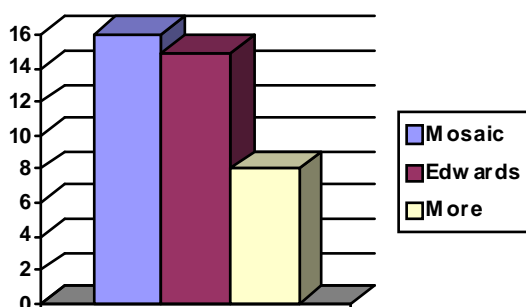
V období II/02 – II/03 podstoupilo náhradu chlopně pro významnou aortální stenózu celkem 61 pacientů (20 žen, 41 mužů) s průměrným věkem 70,7 let. Průměrná předoperační ejekční frakce byla 49,5%, průměrný vrcholový gradient na aortální chlopni 88 mmHg., průměrný střední gradient 55 mmHg. Celkem bylo implantováno 13 mech. protéz typu St.

Jude (21,3%), 9 mechanických protéz typu Medtronic Hall (14,8%), 39 bioprotéz (63,9%) – u 35 pacientů byla implantována bioprotéza s anulem č. 21 nebo č. 23.

Procentuální zastoupení jednotlivých typů chlopní



Zastoupení jednotlivých typů bioprotéz (Mosaic 16, Edwards 15, More 8)

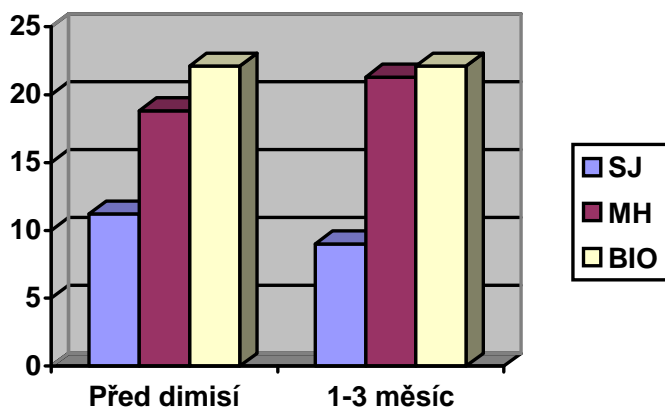


Pooperační echokardiografické hodnoty

Typ chlopně	Pooper. vyš. Pg./Mg. (mmHg.)	1.-3. měsíc po propuštění Pg./Mg. (mmHg.)
<i>St. Jude</i>	19,8/11,2	15,6/9,0 (14)
<i>Medtronic Hall</i>	32,0/18,8	32,4/21,3 (16)
<i>Bioprotézy</i>	22,1	22,1 (15)

(číslo v závorce značí průměrný střední gradient při anulu č. 21)

Grafické znázornění středních gradientů na chlopenních náhradách

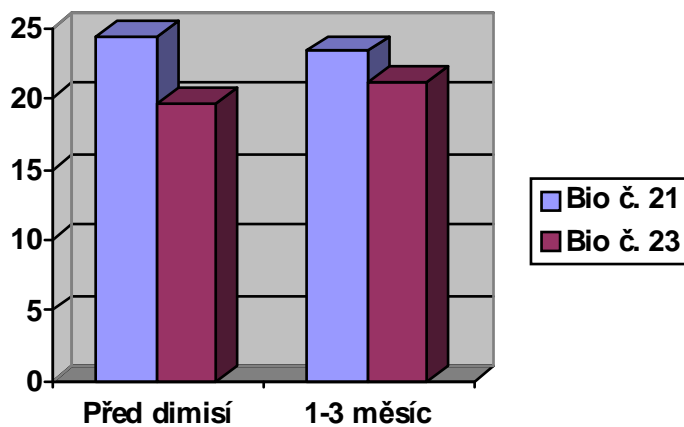


Střední gradienty na nejčastěji používaných velikostech bioprotéz (č. 21, č. 23)

číslo anulu	Poop. vyš.	1.-3. měsíc po propuštění	
	Mg. (mmHg.)	Mg. (mmHg.)	
č. 21	24,3	23,3	(15)
č. 23	19,7	21,2	(13)

(číslo v závorce průměrný střední gradient)

Grafické znázornění středních gradientů na bioprotézách č. 21 a č. 23



5.2.5. Závěr

Výsledky svědčí o rozdílných hemodynamických vlastnostech uvedených typů chlopní, ovšem nutno přihlídnout k dosud malému souboru pacientů. Průměrné literárně udávané hodnoty byly splněny u mechanických protéz typu St. Jude, bez ohledu na rozměr chlopně.

Na překročení udávaných parametrů u bioprotéz se maximálně podílí chlopně s malým anulem (č. 21, č. 23).

5.3. Anorganická analýza explantovaných aortálních chlopní pro degenerativní aortální stenózu

Michal Šmíd¹, Antonín Zeman², Richard Rokyta¹, Tomáš Hájek³

I. IK FN Plzeň, Kardiologické odd.¹, Ústav teoretické a aplikované mechaniky AV ČR, v.v.i. Praha², Kardiochirurgické odd. FN Plzeň³

Publikace: Abstrakt poslán na ESC Congress 2010

5.3.1. Úvod

Degenerativní aortální stenóza je v současnosti nejčastěji operovanou chlopenní vadou vzniklou na degenerativním podkladu.

5.3.2. Cíl

Komplexní analýza anorganické složky explantovaných aortálních chlopní pro významnou degenerativní aortální stenózu.

5.3.3. Metodika

Analýza byla provedena u 22 explantovaných aortálních chlopní. Části „kalcifikovaných“ aortálních chlopní byly vysušeny při konstantní teplotě 50°C po dobu 24 hodin (Foto 1). Následně byly vzorky změřeny a zváženy, prohlédnuty pod binokulární lupou a provedena fotodokumentace. Vysušení vzorků při nízké teplotě bylo provedeno proto, aby bylo možné zhotovit z těchto materiálů leštěné výbrusy pro výzkum v mikroskopu a na mikrosondě.

A) Ze vzorků byly zhotoveny leštěné petrografické výbrusy, ke zpevnění byla použita dvousložková pryskyřice SPECIFIX od firmy Struers (zalévací hmota). Vzorky byly zkoumány v polarizačním mikroskopu v procházejícím polarizovaném světle (PPL), při zkřížených nikolech (CPL) a v odraženém šikmém světle (RPL).

B) V polarizačním mikroskopu Leitz Orthoplan byla určena struktura a část minerálního složení, dále byla pořízena mikrofotodokumentace digitálním fotoaparátem Nikon Coolpix

4500. Editace snímků proběhla na PC v programu Quick PHOTO MICRO 2.2 a snímky byly vytištěny na inkoustové tiskárně Canon iP5200.

C) V případě potřeby byl odhad poměru objemových procent zkoumaného preparátu proveden podle etalonů používaných v sedimentární petrografii podle Terryho a Chilingera.

D) Na mikrosondě Cameca byly pořízeny snímky v odražených elektronech (BSE) při zvětšení 205 – 1000x a poté byla provedena kvantitativní analýza anorganické komponenty a určení jejího množství ve vztahu k organickým složkám. Jednotlivé body s čísly na snímcích označují místa mikroanalýz, červený bod s červeným číslem označuje poslední analýzu na příslušném vzorku. Výsledky mikroanalýz jsou uvedeny na dvou samostatných tabulkách „Tabulka oxidů“. Bylo provedeno celkem 65 mikroanalýz.

E) Mineralogické složení anorganické komponenty bylo určeno u vybraných vzorků rtg analýzou.

F) Kontrolní analýzy kvalitativního a kvantitativního složení vyšetřovaných materiálů byly provedeny rentgenfluorescenční analýzou.

G) K získání základní představy o obsahu organických látek v „kalcifikovaných“ chlopních ve směsi s anorganickou složkou byla aplikována infračervená spektroskopie.

(Předložené vzorky byly zkoumány pod stereomikroskopem SM XX při 25-násobném zvětšení, zdokumentovány na zařízení pro obrazovou analýzu LUCIA a analyzovány metodou infračervené spektroskopie na IR mikroskopu Hyperion ve spojení s FTIR spektrometrem Tensor 27 firmy Bruker. Spektra byla měřena v rozsahu $4000-600\text{ cm}^{-1}$ (spektrum v KBr v rozsahu $4000-400\text{ cm}^{-1}$) s rozlišením 4 cm^{-1} a porovnávána se sloučeninami v knihovně spekter makromolekulárních a anorganických sloučenin).

Foto 1. Vzorek degenerativní části aortální chlopně po vysušení před zpracováním



5.3.4. Výsledky

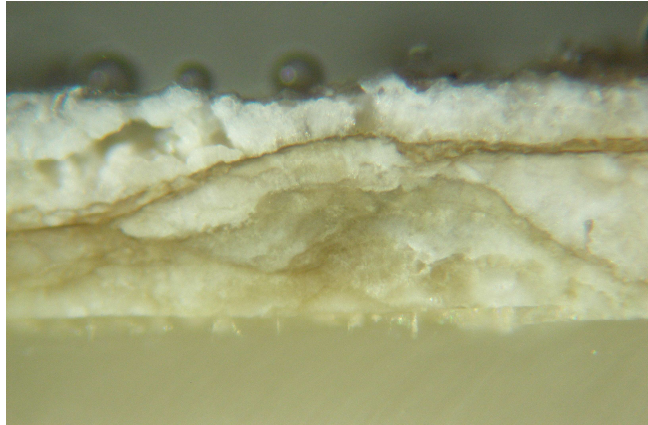
Kompletní anorganický rozbor byl proveden u 22 vzorků explantovaných při kardiologické operaci v průběhu roku 2009. Průměrný věk pacientů byl 68,2 let a všichni tito jedinci byli indikováni ke kardiologické operaci pro významnou symptomatickou degenerativní aortální stenózu, která byla verifikována echokardiografií.

Infračervenou spektroskopií a rtg strukturní analýzou bylo zjištěno, že degenerativní část chlopně je tvořena vnějším pláštěm a vnitřní částí s rozdílným anorganickým složením. Vnější vrstva (Foto 2) je tvořena fosforečnanem vápenatým $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a organickou složkou s peptidovými vazbami blízkou polyamidům (klihu, želatině) - pásy v oblastech $3200 - 2800 \text{ cm}^{-1}$ a $1700 - 1150 \text{ cm}^{-1}$ s příměsí mastných kyselin - pás s vlnočtem 1737 cm^{-1} . Vnitřní část (Foto 3, Foto 4) je tvořena převážně hydroxylapatitem ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$). U 5 vzorků (22,7%) se v menší míře vyskytuje ve vnitřní vrstvě fluorapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$).

Foto 2. Vnější vrstva „kalcifikované“ chlopně **Foto 3.** Vnitřní vrstva „kalcifikované“ chlopně

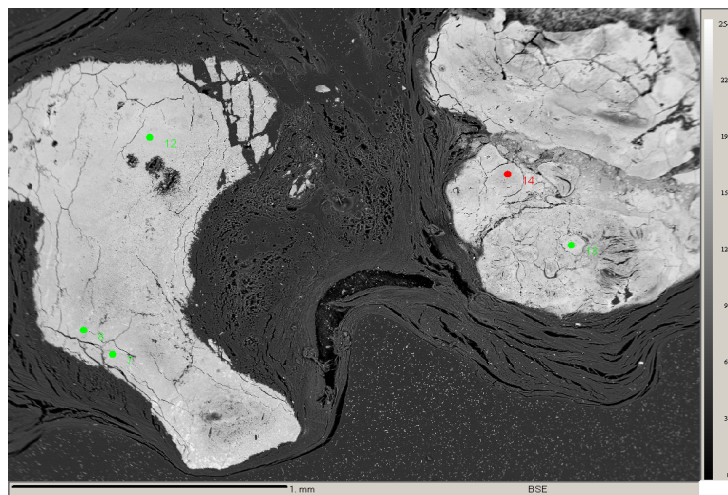


Foto 4. Depozita hydroxylapatitu v polarizačním mikroskopu



Elektronovou mikroskopií vnitřní vrstvy bylo pro strukturu hydroxylapatitu ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) a v menší míře fluorapatitu ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) a hydroxylfluorapatitu prokázáno, že jejich tvorba neprobíhala kontinuálně, ale po určitých etapách, což dokládá vrstevnatá textura plátu (Foto 5).

Foto 5. Ukázka fázovitého vývoje vzniku hydroxylapatitu na aortální chlopni v obrázku z elektronového mikroskopu – vazivo (temně šedá jemně laminovaná hmota), strukturovaná anorganická část (šedobílé plochy), dokládá fázovitý vývoj hydroxylapatitu, zalévací hmota (temně šedá hmota po obvodu snímku). Jednotlivé barevné body s čísly označují místa analýz anorganického materiálu pomocí mikrosondy.



Výsledky anorganického rozboru z různých míst vnitřní části jsou uvedeny v tabulce 1 a opět prokazují, že hlavními prvky v degenerativně změněné aortální chlopni jsou vápník a

5.4. *Development of Corrected and Non-Corrected Mild to Moderate*

Functional Tricuspid Regurgitation

Michal Šmíd M.D.¹, Jakub Čech M.D.², Richard Rokyta M.D.¹, PhD., Patrik Roučka M.D.²,
Tomáš Hájek M.D.²

Department of Internal Medicine, University Hospital and Medical Faculty Pilsen, Charles
University Prague, Czech Republic¹

Department of Cardiac Surgery, University Hospital Pilsen, Czech Republic²

Alej Svobody 80, 306 60 Pilsen, Czech Republic

Publikace: Eur J Heart Fail Suppl, in press. IF 3,398 (abstrakt)

+zasláno k publikaci in extenso

5.4.1. **Abstract**

Background: Unoperated severe tricuspid regurgitation (TR) leads to the right ventricle (RV) failure. We wanted to determine if there was near-term post-operative progression of non-corrected mild to moderate functional TR in patients who underwent mitral valve surgery for chronic significant mitral regurgitation (MR), and if RV size and function was effected.

Methods and Results: We compared two groups of patients retrospectively. In the first group (TVA+, n = 45), tricuspid valve annuloplasty (TVA) had been performed in conjunction with either mitral valve replacement (MVR) or mitral valve repair (MVP). The second group (TVA-, n = 22) underwent MVP or MVR without TVA. TVA+ group revealed a significant decrease in TR and right ventricle diameter. In the TVA- group, 7 patients (32%) showed a significant progression, by one or more grades, of non-corrected TR together with dilatation and decreased ejection fraction of the right ventricle.

Conclusions: Tricuspid annuloplasty performed concurrently with MVP or MVR can prevent subsequent progression of tricuspid regurgitation along with right ventricular dilatation and systolic dysfunction in the near-term post-operative period.

Key words: functional tricuspid regurgitation, tricuspid annuloplasty, right ventricle, mitral regurgitation, mitral valve surgery

5.4.2. Introduction

There are two types of tricuspid regurgitation, primary TR, attributed to congenital anomalies or resulting from bacterial endocarditis, is much less common than secondary (functional) TR (1). Secondary TR is attributed to dilatation of the right ventricle and tricuspid annulus due to volume or pressure overloading of the right ventricle.

The most frequent causes of functional TR are (2-5):

- 1) left heart disease (significant aortic or mitral valve disorder, or left ventricular dysfunction)
- 2) chronic pulmonary disease
- 3) primary pulmonary hypertension

Reversible post-capillary or mixed pulmonary hypertension enabling surgery on an insufficient tricuspid valve usually accompanies significant chronic mitral regurgitation (6).

Functional TR may decrease or totally disappear after resolution of the left heart lesion responsible for the overloading of the right ventricle. However, TR progression occurs in as many as one half of patients (7, 8). This non-treated TR along with tricuspid annulus dilatation can lead to irreversible right ventricular dysfunction and failure (3).

When a separate tricuspid valve repair, due to significant TR, follows mitral valve surgery, mortality rates up to 32% are seen and 5 year survivability is less than 50% (9, 10). The reason is the poorer pre-operative condition of the patients due to increased age, complications related to the previous mitral valve operation and the possibility that irreversible right ventricular dysfunction had developed by the time of the second surgery.

Because of the high total mortality following tricuspid valve replacement (5), valve repair is preferable (11) and if tricuspid valve replacement is indicated, a bio-prosthetic valve is preferable to a mechanical one.

Pulmonary hypertension, higher RV diameter with tricuspid valve annulus dilatation and decreased RV ejection fraction are considered risk factors for deterioration of non-treated

tricuspid regurgitation following mitral valve surgery (7, 12). Therefore tricuspid valve repair in conjunction with mitral valve surgery is beneficial for severe TR and should be considered for less than severe TR when there is dilated annulus (>40 mm) or pulmonary hypertension (7, 11, 13).

The objective of this retrospective analysis was to evaluate the development of non-treated mild to moderate significant functional TR after an operation for chronic severe mitral regurgitation in the near-term post-operative period between a group of patients who had MVR or MVP only, and a group of patients who had both (MVR or MVP) and TVA simultaneously.

5.4.3. Patients and methods

We performed a retrospective analysis of 45 patients (TVA+ group) who underwent repair or replacement of the mitral valve due to significant chronic mitral regurgitation of ischemic or degenerative etiology. Simultaneously, tricuspid valve annuloplasty was performed with an annuloplastic ring if the patient had an annulus dilatation greater than 40 mm and at least trace TR was present. This group of patients was compared with 22 patients (TVA- group) who underwent only repair or replacement of the mitral valve. While these patients' also had an annulus dilated more than 40 mm and had at least trace TR, TVA was not performed. Patients with structural tricuspid valve disorder were not included in the study. There were no significant differences between the two groups of patients in terms of age, initial left and right ventricle ejection fraction, initial tricuspid and mitral regurgitation and right ventricle diameter. Estimation of functional stage, using NYHA classification (New York Heart Association), was done through patient questioning. The patients in TVA+ group were in a significantly higher NYHA class than patients in the TVA- group (Table 1).

Echocardiography

A transthoracic echocardiographic examination was performed on both groups of patients before the operative procedure and again 3 months following the procedure. The ejection fraction of both ventricles was assessed; the right ventricle diameter in long axis parasternal view (PLAX), was measured. TR grade was assessed semiquantitatively according to Color Doppler Flow (CFM) from the apical four-chamber view (0,5 degree: trace, First degree: to 1/3 of the right atrium (RA), Second degree: 1/3 – 1/2 of RA, Third degree: 1/2 - 2/3 of RA, Forth degree: 2/3 - the full length of RA). Mitral regurgitation was also assessed

semiquantitatively using CFM from the apical four-chamber view. The estimation of systolic pressure in the pulmonary artery, based on the peak regurgitation gradient of the tricuspid valve, was not performed in all patients. Therefore this value was not included in the retrospective analysis.

Surgical Technique

All patients were operated on via median sternotomy. Crystalloid antegrade cardioplegia was used as myocardial protection. In the TVA+ group, mitral valve repair was performed on 35 patients (78%) and mitral valve replacement on 10 patients (22%), while 22 patients (49%) also underwent aortocoronary bypass graft (CABG). Additionally, 19 patients (42%) underwent the MAZE procedure. In the TVA- group, mitral valve repair was performed on 16 patients (73%), valve replacement on 6 patients (27%), while 15 patients (68%) underwent CABG. Additionally, 7 patients (32%) underwent the MAZE procedure. In both groups, CABG was performed either as a primary indication or as a supplementary operation. The survey is shown in Table 2.

5.4.4. Statistical methods

The Student's t-test and Mann-Whitney U test were used for statistical evaluation.

5.4.5. Results

There was a trend to higher one-month and three-month mortality in TVA- group (Graph 1). The NYHA class improved for both groups. The TVA+ group showed a statistically significant decrease in right ventricle diameter but a non-significant increase in right and left ventricle ejection fractions. The decrease in the average grade of TR was statistically significant (Table 3). None of the patients in the TVA+ group experienced progression in TR by more than one grade.

Like the TVA+ group, the TVA- group showed a statistically significant NYHA class improvement as well as a TR grade decrease and a non-significant increase in the ejection fraction of both ventricles. However, the TVA- group showed a statistically significant dilatation of the right ventricle (Table 4). Seven patients (32%), from the TVA- group had post-operative TR progression by more than one grade with clinically significant right ventricular dilatation and decreases in ejection fraction (Table 5). There were no differences

in the baseline characteristics (age, NYHA class, echocardiographic parameters) between these seven patients and the rest of the TVA- group.

Table 1

Basic characteristics of study groups

Parameter	TVA +	TVA -	P
N	45	22	
Men/women (n)	18/27	17/5	<0,05
Age (years)	71,3±6,8	70±7,2	ns
NYHA	2,9±0,6	2,6±0,8	<0,05
LV EF (%)	46,9±13,5	41,1±16,0	ns
RV EF (%)	46,2±7,9	45,7±8,2	ns
RV diameter (mm)	28,9±4,0	28,8±6,8	ns
TR grade	2,0±0,8	1,7±0,7	ns
MR grade	3,1±0,5	3,2±0,4	ns

TVA + tricuspid valve annuloplasty, TVA – no tricuspid valve annuloplasty, NYHA – New York Heart Association classification, LV EF – left ventricle ejection fraction, RV EF – right ventricle ejection fraction, TR – tricuspid regurgitation, MR – mitral regurgitation

Table 2

Performed operations

Parameter	TVA +	TVA -	P
MVP (n)	35	16	ns
MVR (n)	10	6	ns
CABG (n)	22	15	ns
MAZE (n)	19	7	ns

TVA+ tricuspid annuloplasty, TVA – no tricuspid valve annuloplasty, CABG – coronary artery bypass graft, MVR – mitral valve replacement, MVP – mitral valve repair

Table 3

Comparison of pre-operative and 3-month-post-operative findings in patients with TVA+

Parameter	Pre-operative	Post-operative	p
NYHA	2,9±0,6	1,6±0,6	<0,001
LV EF (%)	46,9±13,5	47,3±10,8	ns
RV EF (%)	46,2±7,9	46,8±7,2	ns
RV diameter (mm)	28,9±4,0	26,5±3,3	<0,05
TR grade	2,0±0,77	0,6±0,5	<0,001
MR grade	3,1±0,5	0,5±0,8	<0,001

NYHA – New York Heart Association classification, LV EF – left ventricle ejection fraction, RV EF – right ventricle ejection fraction, TR – tricuspid regurgitation, MR – mitral regurgitation.

Table 4

Comparison of pre-operative and 3-month-post-operative values in patients with TVA -

Parameter	Pre-operative	Post-operative	p
NYHA	2,5±0,8	1,5±0,5	<0,001
LV EF (%)	41,1±16	41,3±14,9	ns
RV EF (%)	45,7±8,2	47,1±5,7	ns
RV diameter (mm)	28,8±6,0	32,3±3,9	<0,05
TR grade	1,7±0,7	1,1±1,2	<0,05
MR grade	3,2±0,4	0,2±0,4	<0,001

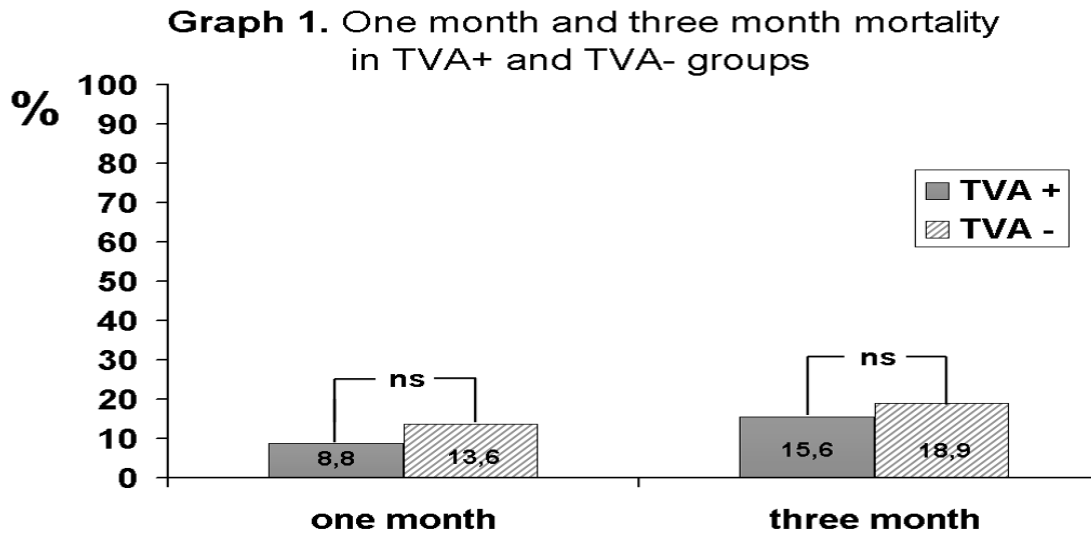
NYHA – New York Heart Association classification, LV EF – left ventricle ejection fraction, RV EF – right ventricle ejection fraction, TR – tricuspid regurgitation, MR – mitral regurgitation.

Table 5

Comparison of pre-operative and 3-month-post-operative findings in patients with TVA- and with TR progression by one or more grades

Parameter	Pre-operative	Post-operative	p
NYHA	2,4±0,6	1,6±0,5	<0,05
LV EF (%)	47,5±16,3	46,8±17,6	ns
RV EF (%)	50,0±0	43,3±7,7	<0,05
RV diameter (mm)	27,4±3,4	34±3,9	<0,01
TR grade	1,1±0,8	2,6±0,5	<0,001
MR grade	3,2±0,5	0,5±0,4	<0,001

NYHA – New York Heart Association classification, LV EF – left ventricle ejection fraction, RV EF – right ventricle ejection fraction, TR – tricuspid regurgitation, MR – mitral regurgitation.



5.4.6. Discussion

The significance of TR has been often overlooked in cardiosurgery (8), however the importance of this issue has been recently addressed in the updated guidelines of both the ACC/AHA and ESC valve disease (11, 13).

Most patients in the TVA+ group showed a significant decrease in TR grade and there were no instances of annuloplasty failure reported. The reason that 1/3 of the patients showed no significant decrease in TR after TVA is due to the fact that in these patients only trace TR was present at the time of the operation and trace TR remained even after the operation. A significant improvement in dyspnea was obvious in both groups and it can be attributed to the resolution of the left heart lesion or, in selected cases, lesion resolution plus revascularization. Left ventricular function was not significantly affected by the mitral valve operation in either group.

The TVA- group also showed a statistically significant decrease in TR. We can only speculate that the most probable cause was that resolution of the left heart lesion brought about a subsequent reduction in pulmonary hypertension, however pulmonary hypertension was not systematically measured in our study. If this speculation is correct, then it would, at least in the near-term post-operative period, oppose the statement that pulmonary hypertension is not a significant determinant of functional TR (8, 14, 15). About 1/3 of the patients in the TVA- group showed TR progression by more than one grade, and entered the classification of moderate to severe TR combined with dilatation and decreased right ventricle function. The percentage of patients experiencing a progression in TR is in

agreement with the data presented in the literature (7, 8). Nevertheless, the follow-up periods in these studies were markedly longer, ranging from one to ten years (7, 8, 15). In the study by Metsunaga and Duran (8) the number of patients with functional TR after mitral valve repair gradually increased with time and so we cannot exclude that in a longer follow-up the percentage of patients who experienced a progression of TR would also be higher in our study. A significant progression in TR appeared only in some of the patients in the TVA– group. However, none of the patients in the TVA+ group experienced progression in TR by more than one grade; which supports the hypothesis that non-corrected pre-operative tricuspid annulus dilatation can lead to post-operative TR progression (7). Another reason for TR progression can be a temporary increase in pulmonary vascular resistance following surgery, which is related to extracorporeal circulation (16), as well as the possible influence of temporary post-operative hypervolemia.

5.4.7. Study limitations

Our study has several limitations. First, it was retrospective in nature and non-randomized. Second, echocardiographic evaluation was performed only using transthoracic examination and the evaluation of valve regurgitation was only semi-quantitative, which is in accordance with current clinical practice. Finally, the presence and grade of pulmonary hypertension was not routinely echocardiographically assessed in all patients, so these data could not be used in our analysis.

5.4.8. Conclusion

The results of our retrospective analysis support to the latest guidelines for treatment of TR associated with mitral valve disease (11, 13). These guidelines suggest, and our study substantiates, that concurrent tricuspid valve surgery should be considered for less than severe TR when there is dilated annulus > 40 mm or pulmonary hypertension.

We conclude that tricuspid valve annuloplasty of the tricuspid annulus dilated > 40 mm, together with trace to moderate tricuspid regurgitation, performed concurrently with a mitral valve operation can prevent subsequent progression of tricuspid regurgitation and right ventricular dilatation and systolic dysfunction in the relatively near-term post-operative period.

Acknowledgements

This paper was supported by the Charles University Prague Research Project nr. MSM 0021620817 awarded by the Ministry of Education, Youth and Physical Education of the Czech Republic.

4.4.9. References

1. Porter A, Shapira Y, Wurzel M, Sulkes J, Vaturi M., Adler Y, et al. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. *J Heart Valve Dis* 1999; **8**: 57-62.
2. Sugimoto T, Okada M, Ozaki N, Hatakeyama T, Kawahira T. Long – term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: characteristic differences based on primary cardiac lesion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 463-471.
3. Scully HE, Armstrong CS. Tricuspid valve replacement: Fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**: 1035-1041.
4. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long - term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 845-850.
5. Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G, Bottio T, Guglielmi C, Shiavon L. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1607-1614.
6. Widimský J., Widimský P. *Základy monitorování hemodynamiky*. Triton 2003.
7. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: Which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005; **79**:127-132.
8. Metsunaga A, Duran CMG. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005; **112**: 453-457.
9. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Surg* 2004; **127**: 674-685.
10. Van Nooten GJ, Caes F, Taeymans Y, Van Belleghem Y, Francois K, De Bacquer D, et al. Tricuspid valve replacement: postoperative and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **110**: 672-679.
11. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; **28**: 230-268.

12. Colombo T, Russo C, Ciliberto GR, Lanfranconi M, Bruschi G, Agati S, et al. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: Tricuspid annulus function as a guide to tricuspid valve repair. *Cardiovasc Surg* 2001; **9**: 369 – 377.
13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**:1-148.
14. Sagie A, Schwammenthal E, Padial LR, Vazquez de Prada JA, Weyman AE, Levine RA. Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 446–453.
15. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Tokuda Y, Matsuo T. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 1826–1828.
16. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Ignarro LJ. Pulmonary Vasoconstriction Due to Impaired NitricOxide Production After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**:1775-178.

5.5. První výsledky chirurgické léčby fibrilace síní (MAZE) na Kardiochirurgické klinice FN Olomouc

Šmíd M., Pálka J., Němec P., Bruk V.

Kardiochirurgická klinika FN Olomouc

Publikace: Cor et Vasa Supplementum 2004;46(4) (abstrakt)

5.5.1. Úvod

Fibrilace síní je nejčastěji se vyskytující arytmii v dospělé populaci. Její prevalence stoupá s věkem nemocných. Chirurgická léčba fibrilace síní (MAZE) spočívá v systému řezů v jedné nebo obou síních, které přerušují reentry mechanismus arytmie. Jedná se o efektivní výkon u nemocných s chronickou fibrilací síní, kteří podstupují současně kardiochirurgickou operaci pro ischemickou chorobu srdeční či chlopenní vadu.

5.5.2. Cíl

Zhodnocení úspěšnosti MAZE operace v časném a pozdním pooperačním období.

5.5.3. Metodika

U indikovaných pacientů byla provedena kryoblace v levé síni (MAZE III).

Hodnoceno bylo:

- 1) Počet pacientů se sinusovým rytmem v době propuštění a způsob obnovení sinusového rytmu.
- 2) Udržení sinusového rytmu v ambulantním období (1-6 měsíc), resp. recidiva supraventrikulární arytmie.

Antiarytmická medikace (amiodaron) byla ponechána alespoň 1 měsíc po kardioverzi.

5.5.4. Výsledky

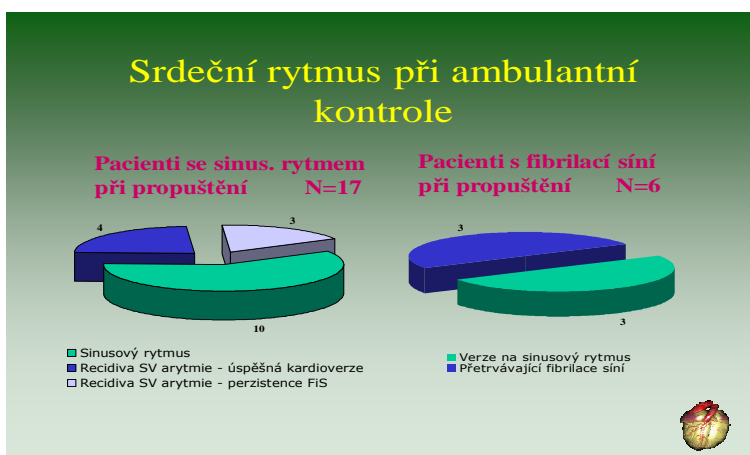
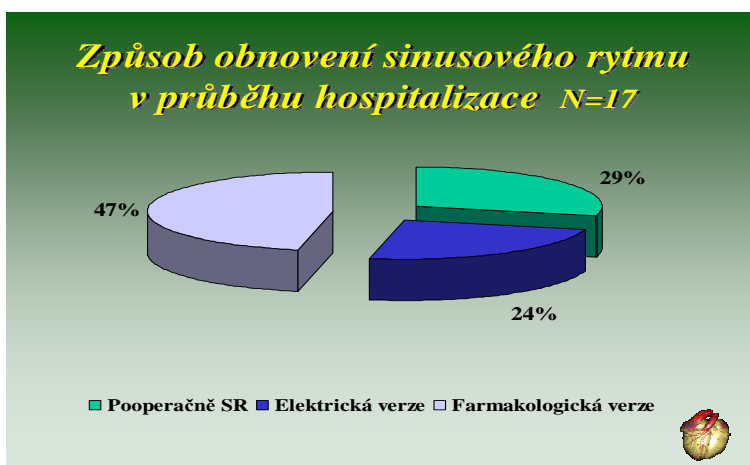
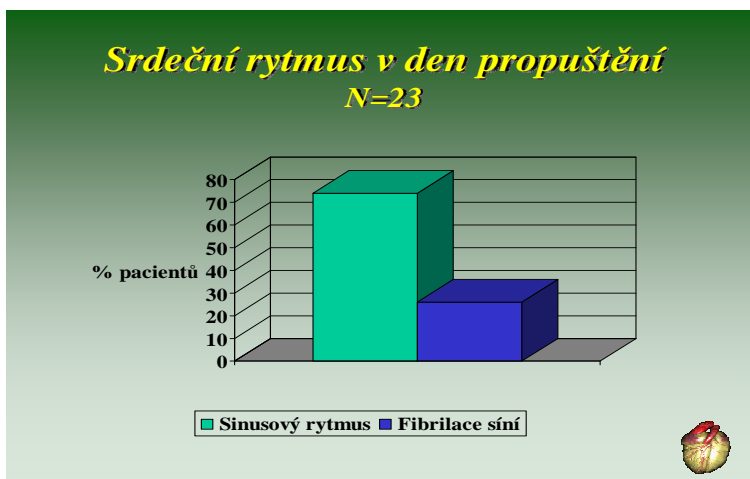
Soubor sledovaných nemocných byl tvořen 23 pacienty (11 žen, 12 mužů, průměrný věk 70,7 let), u kterých byla v období V/03 – I/04 provedena MAZE operace.

Operace byla vždy provedena jako kombinovaný výkon:

- aortokoronární bypass +MAZE 9x

- aortokoronární bypass +chlopenní výkon+MAZE 5x
- chlopenní výkon +MAZE 7x

V době propuštění byl sinusový rytmus přítomen u 17 (74%), fibrilace síní u 6 jedinců (26%). Spontánně byl obnoven sinusový rytmus v 5 případech (29%), v 12 případech (71%) byla použita kardioverze (4x elektrická, 8x farmakologická).



5.5.5. Závěr

V našem souboru pacientů bylo 74% nemocných propuštěno se sinusovým rytmem (SR), 26% s fibrilací síní (FiS). Ke spontánní verzi na sinusový rytmus došlo v 29% případů. Následná elektrická či farmakologická kardioverze vedla k obnovení sinusového rytmu u 71% pacientů.

V ambulantním období byla v 41 % přítomna recidiva supraventrikulární arytmie s obnovením SR ve více než polovině případů. U pacientů propuštěných s FiS byl v polovině případů obnoven SR v ambulantním období. Chirurgická kryoablace pro fibrilaci síní je bezpečný výkon.

5.6. Přehled kardiovaskulární manifestace Marfanova syndromu a kazuistika z našeho pracoviště

MUDr. Michal Šmíd¹, Doc. MUDr. Petr Němec, CSc.¹, MUDr. Tomáš Tichý²

¹Kardiochirurgická klinika FN a LFUP, Olomouc ²Ústav patologické anatomie LFUP, Olomouc

Publikace: Interní medicína pro praxi 2003; 7: 364-366

Autoři uvádí přehled o kardiovaskulárních příznacích Marfanova syndromu, jejich diagnostice a léčbě. Ve druhé části článku je uvedena kazuistika onemocnění.

Klíčová slova: Marfanův syndrom, dilatace aorty, aortální disekce, echokardiografie, chirurgická léčba

Survey of the cardiovascular manifestation of Marfan syndrome and the case description from our workplace

The author gives a survey of cardiovascular symptoms of Marfan syndrome, their diagnostics and treatment. The case report of this disease is described in the second part of the article.

Key words: Marfan syndrome, aortic dilatation, aortic dissection, echocardiography, surgical treatment

5.6.1. Úvod

Marfanův syndrom, respektive jeho fenotypové vyjádření, bylo poprvé popsáno v roce 1896 francouzským pediatrem Marfanem u 6-ti letého děvčátka (1, 14). Patofyziologicky se jedná o vrozenou méněcennost pojivové tkáně, projevující se abnormitami kardiovaskulární soustavy, očí a kostry (5, 10).

Smrtelné komplikace jsou z 95% kardiovaskulární a většině z nich lze zabránit včasnou diagnostikou a pečlivým sledováním s vhodným načasováním kardiochirurgického zákroku. Předkládáme stručný přehled kardiovaskulárních manifestací Marfanova syndromu, jejich diagnostiky a léčby a uvádíme kazuistiku onemocnění.

Etiologie, patofyziologie:

Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění s uváděnou prevalencí výskytu 1:10 000 (2, 5, 14). Patofyziologickou podstatou je mutace genu pro fibrilin 1 (FBN-1),

lokalizovaného na chromozomu 15 (2, 4). Fibrilin 1 je glykoprotein, tvořící hlavní strukturální komponentu mikrofibril v extracelulární matrix, které jsou základem elastických vláken (11, 12). Konečným důsledkem je fragmentace a dezorganizace těchto vláken, tedy méněcennost pojivové tkáně (kardiovaskulární systém, skelet, oči).

5.6.2. Hlavní patologické nálezy na kardiovaskulárním ústrojí

- 1) Dilatace aorty z důvodu méněcennosti elastických vláken v medii aorty, tzv. cystická nekróza medie (obr. 1), bývá většinou omezena na ascendentní aortu s maximem v oblasti Valsalvových sinů. K dilataci může dojít v jakémkoliv věku a často k ní dochází již v dětství nebo dospívání. Možným následkem je vznik aortální regurgitace s pozdější dilatací a selháváním levé komory srdeční. Nejzávažnější komplikací je akutní disekce aorty, která je ve většině případů lokalizovaná na oblast aortálního kořene a vzestupnou aortu.
- 2) Prolaps cípů mitrální chlopně je přítomen v 60% - 80%, z toho asi u jedné 1/4 vzniká významná mitrální regurgitace (2).
- 3) Supraventrikulární a komorové arytmie. U pacientů s komorovými arytmiemi je velká prevalence dilatované levé komory a prolapsu mitrální chlopně (13). Tato skupina nemocných je nejvíce ohrožena náhlou smrtí na podkladě maligní arytmie (13).

Typická je velká klinická variabilita onemocnění, které není často diagnostikováno v průběhu života a první manifestací je až levostranné srdeční selhávání při významné aortální regurgitaci nebo smrtící komplikace typu aortální disekce či maligní arytmie (2).

5.6.3. Vyšetřovací metody

V současné době jsou k diagnostice Marfanova syndromu používána Ghentova kritéria, zahrnující jak rodinnou anamnézu, genetické vyšetření, tak symptomatologická kritéria z kardiovaskulárního, pohybového, kožního, očního a plicního systému.

K základním vyšetřovacím metodám kardiovaskulárních symptomů při Marfanově syndromu patří transthorakální echokardiografie (možnost zhodnocení levé komory s chlopnovým aparátem, kořene aorty, části ascendentní aorty, event. oblouku) a jícnová echokardiografie (navíc zobrazení hrudní descendentní aorty, oblouku, cca 95% specifita a senzitivita v diagnostice aortální disekce) (9). Při prvním kontaktu je vhodné vyšetření celé hrudní a břišní aorty počítačovou tomografií či magnetickou rezonancí. Jelikož riziko nejzávažnější

komplikace - disekce aorty - stoupá úměrně s velikostí aortálního kořene a zřídka k ní dochází při diametru menším než 55 mm a v některých studiích nepřesahuje progresi dilatace kořene aorty 2 mm/rok, lze při pravidelných kontrolách vhodně načasovat elektivní operaci (2, 7). Pravidelné echokardiografické kontroly by měly být u rozměru kořene aorty 40-45 mm 1x ročně, při větších rozměrech minimálně 2x ročně (3, 7). U pacientů s dilatovanou levou komorou, jako nezávislým prediktorem komorových arytmií, je vhodná 24 hodinová holterova monitorace EKG při zavedené léčbě betablokátozem.

5.6.4. Léčba

- 1) Režimová omezení – vyloučení těžké fyzické námahy, kontaktních sportů.
- 2) Farmakologická léčba – k základní medikaci patří betalytika, která při dlouhodobém podávání snižují progresi dilatace aortálního kořene a tím i riziko event. disekce (3). Časné podávání inhibitorů ACE může snížit potřebu chirurgického zákroku na mitrální chlopni (14). U nálezů potencionálně maligních arytmií při 24 hodinové holterově monitoraci EKG (frekventní časná komorová extrasystolie, běhy nesetřvalé komorové tachykardie) nasazení další antiarytmické terapie, zejména při současně dilatované levé komoře a prolapsu mitrální chlopně.
- 3) Chirurgická léčba – při dilataci kořene aorty se nahrazuje kořen a část ascendentní aorty konduitem s aortální chlopní (Bentallova operace). Při morfologicky intaktní chlopni lze nahradit pouze ascendentní aortu se zachováním původní chlopně (operace dle Davida). Indikací k elektivní operaci bývá velikost kořene aorty 50-55 mm. Při významné insuficienci mitrální chlopně se současně provádí její plastika. Perioperační mortalita elektivních výkonů je méně než 5%, současná operace na mitrální chlopni nezvyšuje její riziko (1, 6, 8).

5.6.5. Popis případu

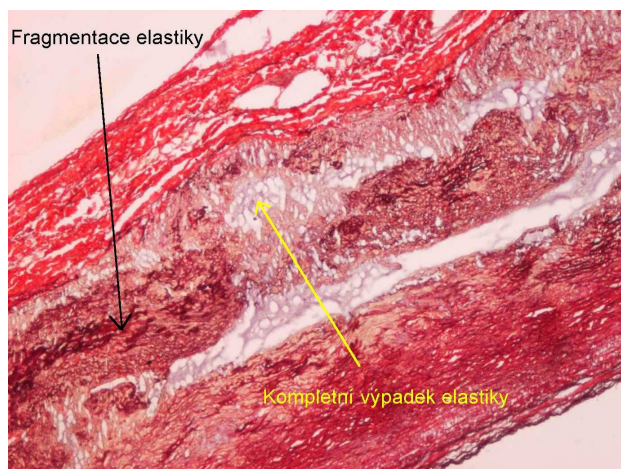
Jedná se o pacientku M. M. (52 let), s podezřením na Marfanův syndrom od čtyř let (dle dokumentace), která nebyla v minulosti dále podrobně vyšetřena, ačkoliv podstoupila několik operací v celkové anestezii.

Pro náhle vzniklé kruté bolesti mezi lopatkami s propagací na přední plochu hrudníku byla pacientka odeslána na interní vyšetření. Při vyšetření byl TK 140/90, P 90/min., bez deficitu pulzací na končetinách. Dýchání sklípkové čisté bilaterálně, poslechově na srdci systolický šelest III/6 nad hrotem, systolicko-diastolický šelest IV/6 s maximem ve II. mezižebří parasternálně vpravo, jinak normální fyzikální nález, na EKG sinusový rytmus s RBBB.

Urgentně provedeno CT AG aorty s nálezem akutní disekce typu B (od odstupu levé a. subklavia distálně), disekce sledovatelná v průběhu celé hrudní aorty, přecházející na břišní aortu a přesahující do společné levé iliické arterie (pravá renální tepna zásobená z pravého lumen, levá z falešného lumen). Pacientka byla přeložena na naši kliniku, kde byla provedena transthorakální a transesofageální echokardiografie potvrzující typ disekce, dilataci kořene aorty na 67 mm (obr. 2), intaktní cípy aortální chlopně, aortální regurgitaci III. stupně (obr. 3), dobrou funkci dilatované levé komory (65/45 mm), cípy mitrální chlopně bez signifikantního prolapsu, nevýznamnou mitrální regurgitaci.

Vzhledem k typu disekce, která nezasahovala ascendentní aortu, dobře tolerované aortální insuficienci, kterou jsme vzhledem k dilataci levé komory a dobré toleranci nemocné hodnotili jako chronickou, dále pokračováno ve farmakologické léčbě. Po 17 dnech byla pacientka propuštěna s nasazenou kombinovanou antihypertenzní medikací (betalytikum, ACE inhibitor, diuretikum, blokátor Ca⁺⁺). Ambulantně prováděny pravidelné echokardiografické kontroly s neměnným nálezem, stejně tak opakované CT bylo ve shodě s minulým vyšetřením. Vzhledem k velkým rizikům antikoagulační léčby (těžká erozivní gastritis v anamnéze, oční komplikace Marfanova syndromu) byla s odstupem provedena elektivní náhrada ascendentní aorty se zachováním aortální chlopně (operace dle Davida, obrázek č. 4, 5), pooperační průběh byl bez komplikací. Dle kontrolní pooperační echokardiografie došlo k regresi dilatace levé komory (52/40 mm), nebyla přítomna regurgitace na aortální chlopni a pacientka byla v dobrém stavu propuštěna do domácího ošetřování.

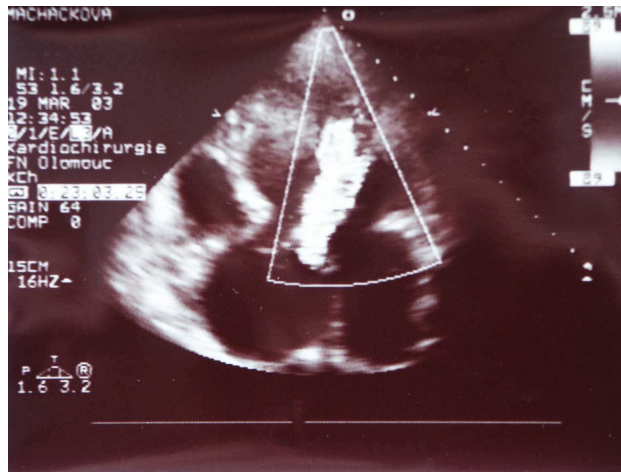
Obrázek č. 1: Průřez stěnou aorty – defekty a výpady vláken v tunica media při cystické nekróze medie u Marfanova syndromu



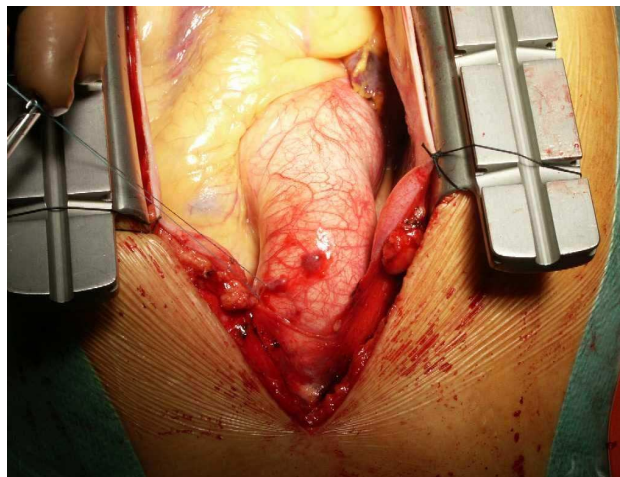
Obrázek č. 2: Dilatace kořene aorty – transthorakální echokardiografie



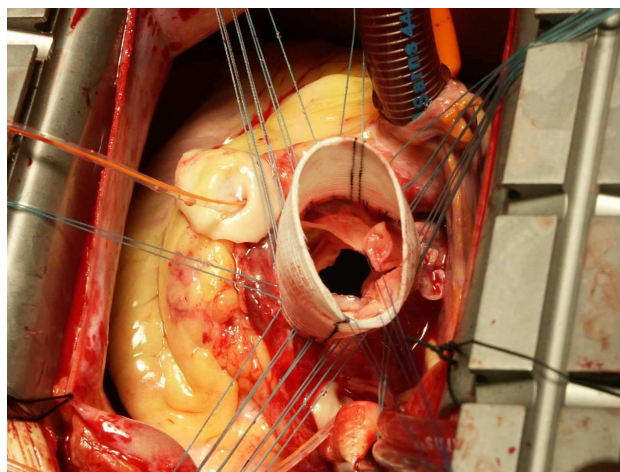
Obrázek č. 3: Aortální regurgitace III. stupně – transthorakální echokardiografie



Obrázek č. 4: Dilatovaná ascendentní aorta



Obrázek č. 5: Náhrada kořene a části ascendentní aorty protézou



5.6.6. Závěr

Marfanův syndrom je onemocnění, jehož kardiovaskulární manifestace jsou dobře neinvazivně sledovatelné a při pravidelných echokardiografických (CT, MR) kontrolách lze vhodně načasovat kardiochirurgickou operaci a tím se vyhnout často smrtícím komplikacím. Při náhradě ascendentní aorty pro její dilataci, lze zachovat morfologicky intaktní aortální chlopeň a vyhnout se rizikům následné antikoagulační terapie. Vzhledem k dědičnému charakteru onemocnění je samozřejmostí i vyšetření a další sledování příbuzných pacienta I. řádu.

5.6.7. Reference

1. Baumgartner AW, Cameron ED, Redmond MJ, et al. Operative management of Marfan syndrome: The John Hopkins experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1859-1860
2. Braunwald E. *Heart Disease*. WB Saunders 1997: 1669-1672
3. Detter CH, Mair H, Klein GH, et al. Long-term prognosis of surgically-treated aortic aneurysms and dissections in patients with and without Marfan syndrome. *Eur J Card-thorac Surg* 1998; 13: 416-423
4. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337-339
5. Fleischer JK, Nousari CH, Anhalt JG et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1012-1017
6. Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of ascending aorta: results in 150 patients. *J Cardiac Surg* 1994; 9: 482-489
7. Kornbluth M, Schnittger I, Eyngorina I, et al. Clinical outcome in the Marfan syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 84: 753-755
8. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perrillo JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. *Ann Surg* 1991; 214: 308-320
9. Marek D, Němec P, Heřman M, et al. Aortální disekce. *Interní medicína pro praxi* 2001; 7: 313-317
10. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and treatment. *NEJM* 1979; 300: 772-777
11. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350 kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-2509
12. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bachinger HP. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem* 1991; 266: 1463-1470
13. Yetman TA, Bornemeier AR, McCrindle WB. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: Is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 329-332
14. Yetman TA, Huang P, Bornemier AR, McCrindle WB. Comparison of Outcome of the Marfan syndrome in patients diagnosed at age < 6 years versus those diagnosed at > 6 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 91: 102-103

5.7. Levoprává zkratová cirkulace s prvními klinickými příznaky v dospělém věku, hodnocení magnetickou rezonancí pomocí fázového kontrastu

¹Jiří Ferda, ²Josef Vymazal, ³Michal Šmíd, ⁴Dagmar Slípková, ¹Jan Baxa, ⁵Ivo Bernát, ⁵Richard Rokyta, ¹Boris Kreuzberg

¹Radiodiagnostická klinika LFUK a FN v Plzni, ²Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice na Homolce, Praha, ³Kardiologické oddělení FN v Plzni, ⁴Oddělení nukleární medicíny Bory FN v Plzni, ⁵I. interní klinika LFUK a FN v Plzni

Publikace: Ces Radiol 2007;61(4): 370 -379

5.7.1. Abstrakt

Úvod

Metoda fázového kontrastu s přímým měřením průtoku plicnicí a aortou a nepřímou kalkulací zkratu je v klinické praxi spolehlivým způsobem posouzení recirkulujícího plicního průtoku u nemocných s levoprávním zkratem.

Cíl

zhodnotit možnosti kvantifikace zkratové cirkulace magnetickou rezonancí s fázovým kontrastem.

Materiál a metoda

Bylo provedeno celkem 11 vyšetření u nemocných s levoprávním zkratem s prvními klinickými projevy vzniklými v dospělosti. Kvantifikace zkratu byla provedena na základě poměru mezi průtokem kmenem plicnice (Q_p) a ascendentní aortou (Q_s) měřené pomocí gradientní sekvence s měřením toku fázovým kontrastem (PC MRI), v jednom případě byl kvantifikován intrakoronární zkrat mezi pravou a levou věčitou tepnou. V 9 případech bylo možné nález porovnat měřením zkratu pomocí radiocirkulografie.

Výsledky

U pěti nemocných byl identifikován hemodynamicky významný zkrat s poměrem $Q_p/Q_s > 1,5$ pomocí PC MRI i pomocí radiocirkulografie, ostatní zkraty byly shodně označeny jako nevýznamné. U nemocné s intrakoronárním zkratem intrakoronární zkrat z plicnice

anomálně odstupující koronární tepnou byl příčinou zátěžové ischemie myokardu levé komory.

Závěr

Metodu fázového kontrastu s přímým měřením průtoku plicnicí a aortou a nepřímou kalkulací zkratu je možné v klinické praxi využít k posouzení recirkulujícího plicního průtoku. Měření Qp/Qs fázovým kontrastem při MRI může díky srovnatelným výsledkům plně nahradit radiocirkulografii.

Klíčová slova:

Levopravý zkrat, fázový kontrast, magnetická rezonance srdce

5.7.2. Úvod

Zkratová cirkulace na úrovni plicního oběhu je důsledkem častěji vrozené nebo vzácněji získané srdeční vady, která má za následek recirkulaci okysličené krve v plicním oběhu. Objem cirkulující krve v plicním oběhu pak přesahuje objem krve cirkulující v oběhu systémovém. Přestože vhodnějším označením je alternativní termín vycházející z anglosaského názvosloví - recirkulující plicní průtok – recirculated pulmonary flow (RPF), vžitým a v písemnictví českém i světovém je převažujícím termínem levopravý zkrat (angl. left-to-right shunt).

Za fyziologických okolností je levopravý (L/P) zkrat tvořen přímými vústěními bronchiálních tepen do větví plicní tepny, tento zkrat představuje za normálních okolností jen méně než 1% srdečního výdeje a nemá vliv na celkovou globální cirkulaci. K patologické plicní recirkulaci vrozeně dochází u srdečních vad s nitrosrdeční komunikací jako jsou defekty septa síní i komor a dále u vrozených vad typu perzistující tepenné dučeje, parciálního anomálního návratu plicních žil a také u anomálního odstupu jedné z věnčitých tepen z plicnice (1, 2).

Nejčastěji v dospělosti zjištěnou vrozenou srdeční vadou je defekt septa síní, kolem 75% všech defektů septa síní tvoří typ ostium secundum (ASD-II) tvořený otvorem ve střední části atriálního septa, typ ostium primum (ASD-I) je lokalizovaný v přední části přepážky tvoří cca 15% defektů síňové přepážky. Nejméně častým typem je v 10% defekt septa síní tvořený

otvorem v blízkosti vena cava inferior (VCI) nazývaný defekt typu sinus venosus (ASD-SV) často spojený s parciálním anomálním návratem plicních žil (PAVR – partial anomalous venous return). Typický je u nemocných s defekty septa síní pozdní vznik symptomů s počátky kolem 40. roku života (1). Patří k nim námahová dušnost, síňové arytmie, paradoxní embolizace. Vada se může komplikovat Eisenmengerovým syndromem, kdy zvýšený tlak v pravostranných srdečních oddílech převyšuje tlak vlevo a zkrat se změní z levoprávého na pravolevý (1).

Získanými vadami vedoucími k L/P zkratu mohou být defekty septa síní či komory vzniklé po penetrujícím traumatu či po ischemické nekróze septa komor. Patologická recirkulace v plicním řečišti vede u vysokoprůtokových zkratů k objemovému přetížení pravé srdeční komory s možným následným vznikem hyperkinetické plicní hypertenze s přestavbou plicního kapilárního řečiště. Okysličení krve cirkulující v systémovém řečišti je normální.

Při rozhodování o terapii levoprávých zkratů je zásadním kritériem podíl mezi průtokem systémovým a plicním řečištěm, který kvantifikuje L/P zkrat. Tradičními metodami ke kvantifikaci L/P zkratu jsou invazivní metody oxymetrické a diluční indikátorové využívající srdeční katetrizace (3). Neinvazivní aplikaci indikátorové diluční metody jsou metody nukleární medicíny nazývané radiocirkulografie nebo radionuklidová angiokardiografie s použitím indikátoru značeného techneciem ^{99m}Tc (agregovaného albuminu, erytrocytů nebo chelátu technecia) (4,5). Echokardiografie s aplikací echokonstrastních látek je vysoce spolehlivá metoda k určení pravolevých zkratů, při L/P zkratu je však detekce často problematická (6).

Možnosti zobrazení proudící tekutiny pomocí fázového kontrastu při vyšetření magnetickou rezonancí nabízí v současné době alternativní metodu ke znázornění i kvantifikaci zkratových vad. Při zobrazení fázovým kontrastem s kódováním rychlosti (velocity encoded images) nese každý z voxelu informaci o rychlosti a směru proudění, signální intenzita je pak přímo úměrná rychlosti. Pomocí stanovení průměrné rychlosti v průřezu cévy a stanovením plochy průřezu je možné stanovit průtok cévou v ml/s, zohledněním srdeční frekvence i minutový průtok cévou v ml/min (7 -11).

Cílem práce je zhodnotit vlastní zkušenosti s kvantifikací L/P zkratu metodou fázového kontrastu při vyšetření magnetickou rezonancí, porovnat výsledky s hodnocením

zkratu pomocí radiocirkulografie a posoudit přínos metody u jednotlivých typů levopravých zkratů prvně se manifestujících v dospělém věku.

5.7.3. Materiál a metoda

Soubor nemocných

V průběhu 24 měsíců bylo provedeno celkem 11 vyšetření nemocných s L/P zkratem (3 muži, 8 žen, průměrný věk 48,6 let, rozpětí 20 – 68 let) pomocí magnetické rezonance. U všech nemocných se symptomy levopravého zkratu objevily až v dospělém věku. Vyšetření byla indikována z kardiochirurgického oddělení kvůli posouzení indikace kardiochirurgické operace. U 9 nemocných byla porovnána hodnota zkratu stanovená pomocí MRI a pomocí radiocirkulografie. Byl získán rutinní informovaný souhlas. Pokud byla prokázána vada typu PAVR, byla vždy po provedení MRI doplněna CT-angiografie hrudníku s EKG synchronizací.

Akvizice dat

Vyšetření byla prováděna na přístroji Magnetom Avanto 76 x 18 (Siemens, Erlangen, Německo) s použitím šestikanálové body phase array cívk. Nejprve bylo provedeno anatomické kinetické zobrazení v čtyřdutinové projekci, v projekci dvouvýtokové, v projekci dvoudutinové pro levostranné oddíly a poté zobrazení celého objemu srdce v rovinách kolmých na interventrikulární septum, pokud nebylo místo zkratu detekováno, byla použita i zobrazení v rovinách rovnoběžných s čtyřdutinovou projekcí nad a pod její úrovní. K anatomickým kinetickým zobrazením byla použita sekvence koherentního echa - steady state free precession – trueFISP se zpětnou segmentací dat dle synchronizace s EKG. Po lokalizaci zkratu byla provedena zobrazení pomocí fázového kontrastu sekvencí gradientního echa (fast low angle single shot - FLASH) se zobrazením proudu v rovině (in-plane, PC-IP) k přímému zobrazení toku ve zkratu a dále pomocí zobrazení proudu skrze rovinu (through-plane, PC-TP) ke kvantifikaci průtoku, základní interval nastavení zobrazené rychlosti toku byl (-150, + 150) cm/s, v případě objevení se aliasingu, byly hodnoty upraveny. Globální tok plicním řečištěm byl hodnocen pomocí PC-TP v rovině kolmé na průběh kmene plicnice, globální tok systémovým řečištěm byl hodnocen v rovině kolmé na průběh ascendentní aorty s vědomím, že do kalkulace není zahrnut průtok věnčitými tepnami tvořící za normálních

okolností kolem 5% srdečního výdeje (11 – 13). V případě, že byly identifikovány anomálně ústící plicní žíly spolu s defektem septa síní typu sinus venosus byla provedena hodnocení průtoku i v obou dutých žilách a pokud to bylo možné i v anomálně ústící žíle. Všechny akvizice dat byly provedeny v jediné apnoe.

Pro hodnocení průtoku krve z PC-TP zobrazení bylo použito modulu Flow programu Argus (Siemens, Erlangen, Německo), stanoven byl vždy minutový průtok plicnicí a aortou a ve čtyřech případech i přímý průtok zkratem.

Pokud byl nalezen anomální návrat plicních žil byla vždy doplněna CT angiografie hrudníku s EKG synchronizací k ozřejmění anatomie plicní cirkulace a k přesnému zobrazení síňového septa.

Metoda kalkulace zkratu

Výpočet průtoku zkratovou, plicní a systémovou cirkulací vychází z rovnovážné rovnice

$$Q_p - Q_{l/p} = Q_s - Q_{p/l}$$

kde Q_p je celkový průtok plicním řečištěm, $Q_{l/p}$ je průtok levoprávním zkratem, Q_s je celkový průtok systémovým řečištěm a $Q_{p/l}$ je průtok pravolevním zkratem. K vypočtení poměru mezi průtoky plicním a systémovým oběhem byly použity hodnoty naměřeného minutového průtoku ascendentní aortou a kmenem plicnice (14) a byly porovnány s průtokem měřeným přímo v defektu, pokud to bylo možné. K odhalení bidirekcionálního zkratu u ASD-II byla posouzena pravolevá i levoprávná složka přímým měřením v místě zkratu. U anomálně odstupující koronární tepny z plicnice byl vypočítán poměr mezi průtokem tepnou odstupující z aorty a průtokem tepnou odstupující z plicnice (15, 16).

Jako kontrola správnosti výpočtu byla provedena srovnání kvantifikace zkratu přímým měřením defektu a metodou nepřímou z průtoku aortou a plicnicí u všech vad pokud přímé měření bylo možné provést. Za významný zkrat bylo považováno dosažení obecně uznávaného poměru recirkulace 1,5 : 1 mezi plicním a systémovým oběhem.

5.7.4. Výsledky

Výsledky naměřených poměrů mezi plicním a systémovým objemem a jednotlivé příčiny zkratové cirkulace shrnuje tabulka 1.

U celkem 5 nemocných s jednoduchou zkratovou cirkulací (VSD 1x, ASD-II 4x) byl vypočítán poměr mezi systémovým a plicním oběhem a vypočtený průtok se pak shodoval s průtokem zkratem vypočteným z přímého měření průtoku zkratem. V šesti případech nebylo možné přímo měřit průtok zkratem díky komplikovanému anatomickému utváření izolovaného PAVR (1x), PAVR kombinovaného s VSD (1 x) a PAVR kombinovaného s ASD-SV (3 x). U všech vyšetření byla prokázána dobrá shoda s radiocirkulografií s téměř lineárním rozložením regresní korelace zobrazení na grafu 1, všechny čtyři hemodynamicky významné zkraty byly shodně označeny pomocí magnetické rezonance i radiocirkulografie. U všech pěti případů bidirekcionality zkratu bylo dosaženo stejných výsledků mezi MRI a radiocirkulografií.

V jediném případě byl kalkulován zkrat mezi anomálně odstupující levou věnčitou tepnou přímo z kmene plicnice, tato tepna byla analogií ramus interventricularis anterior a mezi pravou věnčitou tepnou, ze které odstupoval ramus circumflexus. Poměr průtoku pravou a levou věnčitou tepnou Q_{rca}/Q_{lca} byl 1,72. Zkratová cirkulace mezi věnčitými tepnami byla příčinou recirkulujícího plicního průtoku, který neměl vliv na globální cirkulaci, avšak byl příčinou bolesti na hrudi s rozvojem zátěží indukované bolesti na hrudi.

Tabulka 1: Srovnání anatomické příčiny a poměru Qp/Qs měřeného magnetickou rezonancí a metodou nukleární medicíny radiocirkulografií; přítomnost částečného pravolevého zkratu

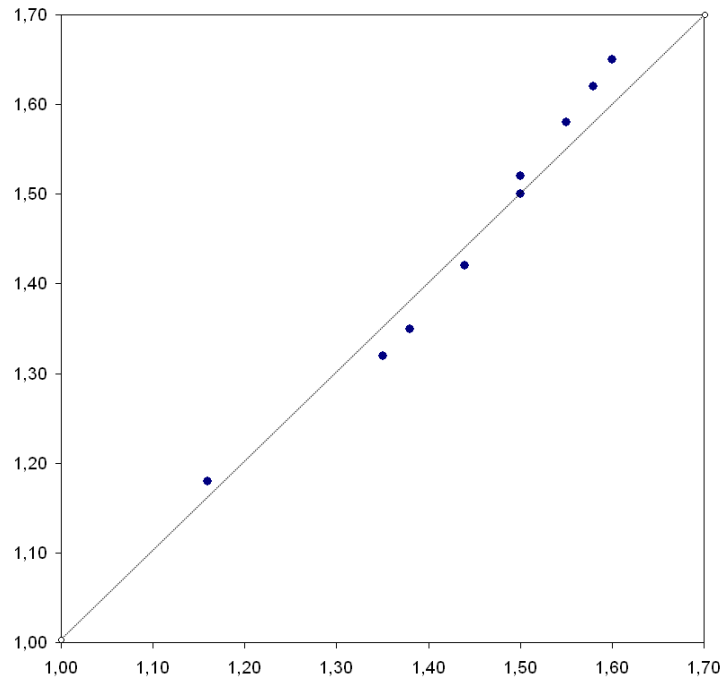
pacient	věk	Vada	Qp/Qs MRI	Qp/Qs NM	P/L MRI	P/L NM
muž	25	potraumatický VSD	1,16	1,18	ne	ne
muž	61	VSD + PAVR	1,35	1,32	ne	ne
muž	29	ASD-SS + PAVR	1,44	1,42	ano	ano
žena	53	ASD-SS + PAVR	1,60	1,65	ano	ano
žena	62	ASD-SS + PAVR	1,55	1,58	ano	ano
žena	56	PAVR	1,38	1,35	ne	ne
žena	59	ASD-II	1,50	1,52	ne	ne
žena	66	ASD-II	1,50	1,50	ano	ano
žena	68	ASD-II	1,58	1,62	ano	ano
žena	20	ASD-II	1,42	-	ne	-

pacient	věk	Vada	Qrca/Qlca MRI
žena	36	intrakoronární zkrat	1,74

VSD – defekt septa komor, ASD-II – defekt septa síní typu ostium secundum, ASD-SV – defekt septa síní typu sinus venosus, PAVR – částečný anomální návrat plicních žil, P/L – pravolevý zkrat

Graf 1: Porovnání nálezů PC MRI (osa x) a radiocirkulografie (osa Y)

$$/r^2 = 0,971 \quad p < 0,001/$$



5.7.5. Diskuze

Kvantifikace průtoku pomocí magnetické rezonance byla umožněna díky objevu fázově kontrastních sekvencí v polovině osmdesátých let minulého století.

Technika námi používaná jako základní měření, tedy hodnocení průtoku v rovině kolmé na kmen plicní tepny a v rovině kolmé na průběh ascendentní aorty pracuje s vědomou chybou, že do systémového oběhu není započten průtok koronární cirkulací, která však tvoří jen přibližně 5% srdečního výdeje (11 -13). Kalkulace recirkulujícího oběhu z rozdílu mezi systémovým a plicním oběhem je považována Beerebaumem a kol. (12) za spolehlivější než přímé měření průtoku přímo v anatomickém místě zkratu, autoři udávají značnou citlivost metody ke změnám vzájemné polohy roviny měření a zkratového kanálu během srdeční revoluce. Na chybách měření se pak projevuje nekonstantní úhel mezi proudem krve a rovinou měření. V našem malém souboru se poměrně dobře shodovalo měření přímo ve zkratu, pokud to bylo možné u ASD-I a u VSD s měřením nepřímou metodou rozdílem v průtoku plicnicí a aortou. U ASD-SS a u PAVR není možné validní měření provést vůbec vzhledem k šikmému a turbulentnímu toku.

Při porovnání kalkulace zkratového objemu pomocí fázového kontrastu a oxymetrie dospěli Beerebaum et al. (12) k výborné shodě v měření mezi oběma metodami a lineárnímu rozložení naměřených hodnot v regresní křivce. Porovnání měření zkratu pomocí fázového kontrastu a radiocirkulografie dochází k podobnému závěru.

Porovnání minutového srdečního výdeje pravého a levého srdce pomocí objemové kalkulace tepových objemů obou komor z morfologických kinematografických záznamů používali ke srovnání fázového kontrastu a oxymetrie Rebergen et al. (17) a dospěli v souboru 12 dětí k dobré shodě mezi všemi třemi metodami.

Hundley et al. (18) provedli srovnání detekce intrakardiálního zkratu pomocí magnetické rezonance s fázovým kontrastem, inhalace vodíku, etážové oxymetrie a aplikací indokyanové zeleně. V 21 členném souboru bylo 12 nemocných s levoprávním zkratem s poměrem Q_p/Q_s menším než 1,5. U zkratů byla pomocí fázového kontrastu správně hodnocena závažnost L/P zkratu.

Nejzásadnějším metodickým problémem měření zkratové cirkulace je přítomnost pravolevého zkratu a určení jeho podílu ve zkratové cirkulaci. Pravolevý zkrat vzniká postupným převýšením tlaku v pravostranných oddílech při plicní hypertenzi u tzv. Eisenmengerova syndromu nejčastěji u vad typu ASD-II. Pokud jde o izolovaný defekt s jasně definovaným místem zkratu je možné měřením v této rovině zhodnotit i pravolevou složku (11, 12). Zkrat při ASD-SS spojený s parciálním anomálním návratem je mnohem složitějším problémem, protože buď VCS často nasedá nad defekt septa ve venózním sinu a proud krve z ní přitékající se velmi často dělí na větší část proudu směřující do pravé síně a menší směřující do síně levé. Tuto skutečnost je obtížné zachytit dle našich zkušeností pomocí zobrazení fázovým kontrastem jak typu PC-IP tak PC-TP, natož ji kvantifikovat. Proud krve směřující do levé síně je možné identifikovat pomocí dopplerovského signálu použitím echokonstrastních látek (6) nebo, jak ukazují naše zkušenosti, je možné tento tok zobrazit i pomocí kinematických obrazů koherentního echa truFISP. U nemocných s ASD-SS jsme při CT s EKG synchronizací zachytili pronikání kontrastní látky přitékající horní dutou žilou do levé síně na vrcholu systoly a vrcholu diastoly. První studie s použitím dynamického zobrazení srdce s aplikací paramagnetické látky u nemocných ASD-II Mohrse a kol. (19) ukazuje potenciál i k posuzování pravolevé složky touto metodou.

Limitacemi přesnosti měření toku jsou jednak technické problémy, jednak problémy s nekonstantní vzájemnou polohou mezi proudem krve a rovinou měření. Při kalkulaci průtoku oběma velkými tepnami nedochází během srdeční revoluce k podstatnému ovlivnění měření změnou směru toku, a proto není tato metoda k tomuto typu chyby tolik náchylná (20, 21). Pro potenciální chyby měření pomocí fázového kontrastu platí všechny známé problémy. Ztráty signálu vznikají díky disperzi fáze uvnitř jediného voxelu díky pohybovým komponentám vyššího řádu (22). Vířivé proudy jsou elektromagnetickými příčinami rozfázování (22). Chyby měření mohou být zapříčiněny špatným nastavením roviny měření a špatným nastavením gradientu kódujícího směr toku (flow-encoding gradient) (20,21). Problémem může být i efekt částečného objemu na pomezí statických a tekoucích spinů (21). Chybným nastavením rychlost kódující hodnoty dochází při zvolení příliš nízké hodnoty k přestřelování – aliasingu, nebo naopak při příliš vysokém nastavení kódované rychlosti ke ztrátě signálu (20,21). Rovněž chyby výše uvedené vzhledem k poměrně velké ploše průřezu, relativně konstantnímu toku aortou a plicnicí mohou být považovány za zanedbatelné (23-25).

Měření intrakoronárního zkratu mezi anomálně z plicnice odstupující přední interventrikulární větví a společně z aorty odstupující pravou věnčitou tepnou s ramus circumflexus jsme použili fázový kontrast jednak k průkazu směru proudění krve směrem do plicnice jednak bylo možno kalkulovat přímo objem zkratu, který způsoboval steal syndrom v myokardu (15, 16). Přes limitace s malým počtem voxelů použitelným k měření, bylo možno dospět neinvazivním způsobem k průkazu zkratu, který byl potvrzen později katetrizací.

U pacientů s PAVR je nesnadné pomocí nativního zobrazení identifikovat všechny patologicky ústící žíly. Potenciálním ústím je kromě horní duté žíly také v. azygos, jaterní žíly a obě podklíčkové žíly. Aby byla správně zhodnocena anatomie vústění plicních žil byla na našem pracovišti volena vždy CT angiografie, která navíc umožnila u celkem dvou nemocných jednoznačně prokázat i pravolevou složku zkratu. Alternativou v současné době se stává možnost použití intravaskulární kontrastní látky pro ceMRA celé hrudní oblasti.

5.7.6. Závěr

Naše zkušenosti ukazují, že je možné metodu fázového kontrastu při magnetické rezonanci využít k posouzení recirkulujícího plicního průtoku. Největším úskalím je problém s detekcí malých defektů septa síní typu sinus venosus kombinovaných s parciálním anomálním návratem plicních žil a s hodnocením podílu pravolevé recirkulace u této vady. U hodnocení zkratu s jednoduchou anatomii - při defektu septa síní typu ostium secundum a u defektů septa komor - jde o relativně jednoduché vyšetření, které umožňuje posoudit i bidirekcionální zkratovou cirkulaci.

5.7.7. Literatura

1. Fejfar Z, Přerovský I. Klinická fyziologie krevního oběhu. Galén, Praha 2002, 3rd ed. 361
2. Wang JZ, Reddy GP, Gotway MB, YEH BM, Higgins CB. Cardiovascular shunt: MR imaging evaluation. *Radiographics* 2003; 23: S181 – 194.
3. Hillis LD, Winniford MD, Jackson JA, Firth BG. Measurements of left-to-right intracardiac shunting in adults: oximetric versus indicator dilution techniques. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1985;11:467-472.
4. Maltz DL, Treves S. Quantitative radionuclide angiocardiology: determination of Qp:Qs in children. *Circulation.* 1973;47:1049-1056.
5. Tian JH, Murray IP, Walker B et al. First-pass radionuclide angiocardiology in the determination of left-to-right cardiac shunt site in children. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1982; 8(5):459 - 467.
6. Rees AH, Rao PS, Rigby JJ, Miller MD. Echocardiographic estimation of a left-to-right shunt in isolated ventricular septal defects. *Eur J Cardiol.* 1978; 7(1):25-33.
7. O'Donnell M. NMR blood flow imaging using multiecho, phase contrast sequences. *Med Phys.* 1985 Jan-Feb;12(1):59-64.
8. Walker MF, Souza SP, Dumoulin CL. Quantitative flow measurement in phase contrast MR angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 1988 Mar-Apr;12(2):304-13.
9. Boesiger P, Maier SE, Kecheng L, Scheidegger MB, Meier D. Visualization and quantification of the human blood flow by magnetic resonance imaging. *J Biomech.* 1992;25:55-67.
10. Sechtem U, Pflugfelder P, Cassidy MC et al. Ventricular septal defect: visualization of shunt flow and determination of shunt size by cine MR imaging. *Am J Radiol.* 1987;149:689-692.

11. Brenner LD, Caputo GR, Mostbeck G et al. Quantification of left to right atrial shunts with velocity-encoded cine nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1246-1250.
12. Beerbaum P, Korperich H, Barth P et al. Noninvasive quantification of left-to-right shunt in pediatric patients: phase-contrast cine magnetic resonance imaging compared with invasive oximetry. *Circulation*. 2001 May 22;103(20):2476-2482.
13. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Kreitner KF et al. MR flow measurements for assessment of the pulmonary, systemic and bronchoscopic circulation: impact of different ECG gating methods and breathing schema. *Eur J Radiol*. 2007;61(1):124 - 129.
14. Kveder M, Bajzer Z, Nosil J. A mathematical model for the quantitative study of left to right cardiac shunt. *Phys Med Biol*. 1985; 30(3):207 - 215.
15. Clarke GD, Eckels R, Chaney C et al. Measurement of absolute epicardial coronary artery flow and flow reserve with breath-hold cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1995 May 15;91(10):2627-34.
16. Bermudez GA, Abdelnur R, Midell AI, Replogle R. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery with large left-to-right shunt (anomalous right coronary artery). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1979; 5(4):371 - 384.
17. Rebergen SA, van der Wall EE, Helbing WA et al. Quantification of the pulmonary and systemic blood flow by magnetic resonance velocity mapping in the assessment of the atrial-level shunts. *Int J Card Imaging* 12996; 12: 143 -152.
18. Hundley WG, Li HF, Lange RA et al. Assessment of left-to-right intracardial shunting by velocity-encoded, phase difference magnetic resonance imaging. A comparison with oximetric and indicator dilution techniques. *Circulation* 1995; 91: 2955 – 2960.
19. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D et al. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: A pilot study. *AJR* 2005; 184:234 -24.
20. Greil G, Geva T, Maier SE. Effect of acquisition parameters on the accuracy of velocity encoded cine magnetic resonance imaging blood flow measurements. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 15: 420 – 437.
21. Laffon E, Valli N, Latrabe V et al.. A validation of a flow quantification by MR phase mapping software. *Eur J Radiol*. 1998;27(2):166 - 172.
22. Wolf RL, Hangianreou NJ, Felmlee JP. Error in MR volumetric flow measurements due to ordered phase encoding in the presence of flow varying with respiration. *Magn. Reson Med*. 1995; 34: 470 – 475.

23. Beerbaum P, Korperich H, Gieseke J et al. Rapid left-to-right shunt quantification in children by phase-contrast magnetic resonance imaging combined with sensitivity encoding (SENSE). *Circulation*. 2003 Sep 16;108(11):1355-1361.
24. Beerbaum P, Korperich H, Gieseke J et al.. Blood flow quantification in adults by phase-contrast MRI combined with SENSE--a validation study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(2):361-369.
25. Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA et al. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol*. 2005 Oct;15(10):2172-84.

6. DISKUZE

Naše práce o měření aortálního anulu a ascendentní aorty u pacientů s degenerativní aortální stenózou jako první porovnávala přesnost všech čtyř současně dostupných vyšetřovacích metodik (CT, MR, TTE, TEE). Nejpresnější měření diametru anulu a ascendentní aorty prokázala magnetická rezonance, následována počítačovou tomografií a ultrazvukovými metodikami. Pravděpodobně v důsledku degenerativního postižení chlopních cípů a anulu, zneprůstňující měření pro artefakty, vycházely všechny metodiky lépe v měření ascendentní aorty než aortálního anulu. Mezi oběma echokardiografickými metodikami nebyl výrazný rozdíl v predikci velikosti anulu, což je ve shodě s prací Harpaze a spol., která neprokázala signifikantní rozdíl mezi TTE a TEE v predikci velikosti implantované protézy /Harpaz 1993/. Význam MR se v kardiologické diagnostice stále zvyšuje, limitací je cena a dostupnost vyšetření. Výhodou CT je možnost současného zobrazení koronárního řečiště (s vysokou negativní prediktivní výpovědní hodnotou), nevýhodou nutnost aplikace kontrastní látky a pouze omezená výpovědní hodnota – oproti MR a ultrazvukovým metodikám nedostáváme informaci o funkci srdečních komor a průtoku na chlopních. Echokardiografie (zejména TTE) je a nadále bude stěžejní vyšetřovací metodikou u pacientů s degenerativní aortální stenózou (a dalšími chlopními vadami) zejména pro svou neinvazivitu, širokou dostupnost a relativní finanční nenáročnost. CT a zejména MR jsou a zatím budou vyhrazeny nejasným diagnostickým případům nebo pacientům, u kterých bude zapotřebí znát rozměr aortálního anulu s co možnou nejvyšší přesností – např. před plánovanou perkutánní implantací aortální chlopně nebo ke zvolení správného rozměru homograftu.

Ve druhé práci je zřejmý vyšší věk pacientů podstupujících náhradu aortální chlopně pro její degenerativní stenózu a stále narůstající trend k implantaci biologických chlopní na úkor chlopní mechanických. Prokázali jsme, že na vyšším pooperačním gradientu na chlopní náhradě v aortální pozici se ve většině případů podílejí protézy menší velikosti (velikosti 21 ev. 23 mm). Nejmenší gradient vykazovaly mechanické protézy typu St. Jude bez ohledu na velikost protézy, což podporuje fakt, že u malého rozměru aortálního anulu bývá k implantaci upřednostňována mechanická protéza před bioprotézou. Tyto výsledky jsou v souladu se studií Worthama a spol., která prokázala, že implantovaná mechanická protéza St. Jude do anulu velikosti 19 a 21 mm má lepší hemodynamické vlastnosti než ostatní

porovnávané protézy /*Wortham 1981*/. Nicméně v současnosti výrobci nabízejí již bioprotézy speciálně upravené pro implantaci do úzkého anulu, tak aby nedošlo ke vzniku PPM (patient - prosthesis mismatch), což společně s jejich stále delší trvanlivostí ještě zvyšuje zastoupení bioprotéz na úkor chlopni mechanických.

Námi provedené komplexní anorganické rozборы těžce degenerativně postižených aortálních chlopni explantovaných při kardiokirurgické operaci potvrzují, že anorganické složení chlopenních degenerací je v převážné míře tvořeno hydroxylapatitem, který je hlavní anorganickou složkou kostí a konečné stadium degenerativního postižení aortální chlopně je proces osifikace. Hypotézu aktivní kostní přestavy v tzv. degenerativně postižené chlopni podporuje studie Rajamannan a spol. se stejným anorganickým nálezem hydroxylapatitu a zvýšením mRNA pro osteopontin, kostní sialoprotein a osteokalcin /*Rajamannan 2003*/. Přítomnost hydroxylfluoroapatitu pouze v některých vzorcích nelze zatím spolehlivě vysvětlit a vyžaduje další výzkum. Proces degeneraci není konstantní, ale v určitých fázích, jejichž ohraničení je dobře viditelné zejména v elektronové mikroskopii vzorků. Možnost farmakologického ovlivnění zejména časných stadií degenerativního postižení aortální chlopně nebyla zatím v žádné studii potvrzena a je předmětem dalších studií.

Echokardiografickým sledováním pacientů s korigovanou nebo nekorigovanou trikuspidální regurgitací při operaci levostranné léze jsme byli v souladu s literárními daty, že zhruba až u 1/2 pacientů s nekorigovanou trikuspidální regurgitací dojde v pooperačním období k její progresi /*Dreyfus 2005, Metsunaga 2005*/. Přechodné zvýšení pulmonální vaskulární rezistence po výkonu v mimotělním oběhu či pooperační hypervolémie se mohly spolupodílet na progresi nekorigované regurgitace. Tato studie potvrzuje recentní doporučení pro operativní korekci funkční trikuspidální regurgitace při současné operaci levostranné léze, kdy má být výkon na trikuspidální chlopni zvažován již při méně významné funkční TR a současné dilataci trikuspidálního anulu nad 40 mm při echokardiografickém měření /*ACC/AHA 2006 Guidelines, Dreyfus 2005, Vahanian 2007*/>.

Vzniklá fibrilace síní u pacienta s těsnou aortální stenózou může vést k oběhovému selhání a udržení sinusového rytmu je žádoucí v před- i pooperačním období. U pacientů, kteří podstupují náhradu aortální chlopně pro degenerativní aortální stenózu (či jiný chlopenní výkon a/nebo revaskularizační operaci) je v současné době téměř vždy operace doplněna o

tzv. MAZE proceduru (systém řezů v levé síni s cílem přerušit reentry mechanismus arytmie). V naší páté studii vedla tato metoda zhruba u $\frac{3}{4}$ pacientů k návratu sinusového rytmu (SR), což je ve shodě s literárně udávanými daty /Gillinov 2007/. Fakt, že v menší skupině pacientů propuštěných s fibrilací síní se v polovině případů zdařila verze na SR podporuje zvyklou praxi se s určitým časovým odstupem pokusit u této skupiny pacientů o ambulantní kardioverzi. Vzhledem k možným recidivám arytmie zejména v kratším pooperačním období, je vhodná antikoagulační pooperační léčba v délce několika měsíců a její vysazení až po potvrzení déletrvajícího SR jak při ambulantních kontrolách, tak při opakované EKG holterizaci. S předoperační rozvahou tohoto doplňujícího výkonu je možná implantace biologické chlopně (nepotřebující antikoagulační léčbu) i u pacientů, kteří podstupují chlopenní náhradu s anamnézou fibrilace síní.

Práce o Marfanově syndromu poukazuje na nutnost podrobného kardiologického vyšetření u této skupiny pacientů. Z kardiologického hlediska je stěžejní zejména vyloučení dilatace ascendentní aorty a pečlivá dispenzarizace pacientů s jejím zvětšeným diametrem /Kornbluth 1999/. Dle našich výše uvedených výsledků je nejpřesnější metodikou k měření diametru ascendentní aorty MR, nicméně v běžné praxi je postačující metodikou (při dobré vyšetřitelnosti pacienta) echokardiografie. Pravidelné echokardiografické kontroly musí být samozřejmostí i u dilatace ascendentní aorty z jiné etiologie, např. při poststenotické dilataci aorty u aortální stenózy. Popisovaná možnost chirurgického řešení dilatované aorty se zachováním nativní chlopně (operace dle Davida) zbavuje pacienta všech negativ nositele umělé chlopenní náhrady (antikoagulační léčba u mechanické protézy, degenerace bioprotézy, vyšší možnost infekční endokarditidy na protéze) /Gherli 2004, Jaussaud 2009, Lee 2009/.

Poslední práce prokázala, že v hodnocení zkratu s jednoduchou anatomií (defekt septa síní typu secundum, defekt septa komor) je magnetická rezonance přesnou metodikou. Přesná kvantifikace je velmi důležitá k posouzení chirurgického řešení, a to jak u pacientů s mononálezem zkratu nebo u pacientů, kde je plánovaná kardiochirurgická operace z jiné indikace (chlopenní výkon, ICHS). Při podezření na zkratovou cirkulaci u nemocného s chlopenní vadou je další přínos MR v diagnostice a kvantifikace obou nálezů jednou diagnostickou metodikou. U pacientů s parciálním anomálním návratem plicních žil je

nesnadné nativní zobrazení patologického vyústění a při podezření na tuto anomálii je vhodné použití počítačové tomografie s aplikací kontrastní látky.

7. ZÁVĚRY – SOUHRN

A) Dle našich výsledků je magnetická rezonance (následována počítačovou tomografií a echokardiografií) nej přesnější metodou k měření aortálního anulu a ascendentní aorty u pacientů s degenerativní aortální stenózou. Echokardiografické metodiky byly významněji přesnější v měření diametru ascendentní aorty než aortálního anulu.

B) Náhrada stenotické aortální chlopně mechanickou protézou nebo bioprotézou je zatím jedinou efektivní léčbou významné aortální stenózy. Významně převládá implantace bioprotéz nad mechanickými chlopněmi. Na vyšších pooperačních gradientech chlopněních náhrad v aortální pozici se nejvíce podílejí protézy implantované do malého anulu, zejména bioprotézy. Při předoperačním nálezu malého aortálního anulu by měla být zvážena implantace mechanické protézy či biochlopně, speciálně upravené pro úzké anuly, tak aby v pooperačním období nedošlo ke vzniku patient – prosthesis mismatch.

C) V konečné fázi degenerativního postižení aortální chlopně dochází k její osifikaci, kdy hlavní anorganickou složkou je hydroxylapatit, v malé míře pak hydroxylfluoroapatit. Degenerace je etapovitý proces, kdy jednotlivé fáze jsou rozlišitelné elektronovou mikroskopií.

D) U současně nekorigované málo až středně významné trikuspidální regurgitace při operaci levostranné srdeční léze, může u části pacientů dojít k její progresi s negativním ovlivněním systolické funkce pravé komory srdeční. Při echokardiografickém nálezu málo až středně významné funkční trikuspidální regurgitace a dilataci anulu trikuspidální chlopně by měla být zvážena i současná plastika trikuspidální chlopně.

E) U pacientů s významnou aortální stenózou je žádoucí udržení sinusového rytmu v před- i pooperačním období. MAZE operace (jako přídatný operační výkon při náhradě chlopně) vede u většiny pacientů k obnovení sinusového rytmu. Při pooperačně přetrvávající fibrilaci síní bychom se měli vždy ambulantně pokusit o resinusaci.

F) Jednou ze závažných kardiovaskulárních klinických manifestací Marfanova syndromu je dilatace ascendentní aorty s rizikem disekce. U pacientů s podezřením na Marfanův syndrom (či při dilataci ascendentní aorty jiné etiologie, např. poststenotická dilatace) je nutná pečlivá

echokardiografická dispenzarizace. Při operaci dilatace ascendentní aorty je možné zachovat nativní aortální chlopeč s vyloučením všech nevýhod nositele chlopenní náhrady.

G) Magnetickou rezonanci (MR) s metodou fázového kontrastu lze využít k diagnostice zkratových cirkulací s jednoduchou anatomíí, jako defektu septa síní typu secundum či defektu septa komor. Další výhodou MR je v možnosti současného předoperačního posouzení chlopenní vady a zkratové cirkulace a jejich kvantifikace jednou metodikou.

8. PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří především mému školiteli Doc. MUDr. Richardu Rokytovi, PhD. za umožnění realizace doktorské práce, odborné vedení a neúnavnou recenzi mých článků. Děkuji a vážím si jeho nabídky k působení na Kardiologickém odd. FN Plzeň a možnosti vzdělávat se v dalším odvětví kardiologie – intervenční kardiologii.

Práce vznikly na části míst mého odborného působení - Kardiochirurgické klinice FN Olomouc, Kardiochirurgickém odd. FN Plzeň a Kardiologickém odd. FN Plzeň. Chtěl bych poděkovat všem z těchto pracovišť, kteří se podíleli na uvedených pracích. Děkuji Doc. MUDr. Petru Němcovi, CSc. za možnost podílet se na zakládání nového kardiochirurgického pracoviště a následně více jak tři roky pracovat pod jeho výborným vedením, MUDr. Tomáši Hájkovi za nabídku k působení na Kardiochirurgickém odd. FN Plzeň a tím k návratu do mého rodného města, RNDr. Antonínu Zemanovi CSc. za hlavní pomoc při realizaci anorganického výzkumu aortálních chlopní.

Děkuji mé manželce Pavlíně za stálou podporu a toleranci, děkuji rodičům a prarodičům za výchovu a vedení, mé matce za nezapomenutelnou ukázkou velké dávky bojovnosti s ne vždy kladně nakloněným životním osudem.

Tato disertační práce vznikla s podporou VZ UK č. MSM 0021620817 „Invazivní přístupy k záchraně a regeneraci myokardu“

9. PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI

Publikace in extenso v časopisech s impakt faktorem

Šmíd M, Ferda J, Baxa J, Čech J, Hájek T, Kreuzberg B, Rokyta R. Aortic annulus and ascending aorta: Comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis. *Eur J Radiol* 2010;75:152-155. **IF 2,339**

Šmíd M, Ferda J, Zlocha V on behalf of Charles University Prague Research Project MSM nr. 0021620817 investigators: Post-traumatic ventricular septal defect *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(5):575. **IF 8,917**

Publikace in extenso v časopisech bez impakt faktoru

Šmíd M, Němec P, Tichý T. Přehled kardiovaskulární manifestace Marfanova syndromu. *Interní medicína pro praxi* 2003; 7: 364-366

Ferda J, Vymazal J, **Šmíd M**, Slípková D, Baxa J, Bernát I, Rokyta R, Kreuzberg B Levoprává zkratová cirkulace s prvními klinickými příznaky v dospělém věku, hodnocení magnetickou rezonancí pomocí fázového kontrastu. *Ces Radiol* 2007;61(4): 370 -379

Abstrakta v časopisech

Šmíd M, Čech J, Rokyta R, Roučka P, Hájek T. Comparison of the development of corrected and non-corrected mild to moderate functional tricuspid regurgitation in a near term post-operative period. *Eur J Heart Fail Suppl*, in press. **IF 3,398**

Šmíd M, Ferda J, Baxa J, Čech J, Hájek T, Kreuzberg B, Rokyta R: Aortic annulus and ascending aorta: Comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2009; 30: suppl.1,p1368. **IF 8,917**

Šmíd M, Čech J, Ferda J, Zlocha V, Rokyta R. Posttraumatický defekt septa komor. *Cor et Vasa Supplementum* 2008;50(7-8)

Šmíd M, Hájek T, Roučka P, Čech J, Zárybnická M. Funkční trikuspidální regurgitace při chronické mitrální regurgitaci. *Cor et Vasa Supplementum* 2007;49(4)

Roučka P, **Šmíd M**, Hájek T, Zárybnická M. Operace dekompenzované kombinované aortální vady s těžkou dysfunkcí obou komor. *Cor et Vasa Supplementum* 2007;49(4)

Šmíd M, Hájek T. Funkční trikuspidální regurgitace při chronické mitrální regurgitaci. *Cor et Vasa* 2006;48(9)

Šmíd M, Pálka J. První výsledky chirurgické léčby fibrilace síní (MAZE) na Kardiochirurgické klinice FN Olomouc. *Cor et Vasa Supplementum* 2004;46(4)

Šmíd M, Pálka J. Pooperační echokardiografické sledování pacientů po náhradě aortální chlopně. *Cor et Vasa Supplementum* 2003;45(4)

Pálka J, **Šmíd M**. Nezvyklá příčina vysokého gradientu na chlopenní náhradě v časném pooperačním období a její chirurgická korekce. *Cor et Vasa Supplementum* 2003;45(4)

10. PUBLIKACE AUTORA NEVZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI

Publikace in extenso v časopisech bez impakt faktoru:

Bernat I, Koza J, Pešek J, **Šmíd M**, Rokyta R. *Perforace radiální tepny*. *Intervenční a akutní kardiologie* 2009; 8: 35-38.

Bernat I, Horák D, Koza J, Pešek J, Hraboš V, Šembera Z, Šimek R, **Šmíd M**, Polášek R, Rokyta R. *Duální registr primárních perkutánních koronárních intervencí radiálním přístupem*. *Interv Akut Kardiol* 2009; 8(3): 124–126.

Bernat I, Rokyta R, Koza J, Pešek J, **Šmíd M**. *Radiální přístup u koronárních a nekoronárních katetrizací a intervencí*. *Cor Vasa, Supplementum* 1, 2009.

Rokyta R, Tesařová J, Čech J, Pechman V, Polívková D, Pešek J, Koza J, **Šmíd M**, Bernat I. *Intraaortální balónková kontrapulzace v intenzivní kardiologické péči*. *Cor Vasa* 2010: 52: 127-133.

Kapitoly v monografiích:

Šmíd M. *Ambulantní sledování pacientů po operaci disekce aorty*. *Akutní aortální disekce* 2006, str. 53-58. Eds. Benedík J a kol. Triton 2006, ISBN 80-7254-751-8

Šmíd M, Rokyta R. *Hypertenzní krize*. *Vybrané doporučené postupy v intenzivní medicíně* 2009, str. 49-56. Eds. Černý V, Matějovič M, Dostál P. Maxdorf 2009, ISBN 978-80-7345

Abstrakta v časopisech

Čech J., **Šmíd M**., Hájková P. *Recidivující poinfarktová ruptura mezikomorového septa jako příčina kardiogenního šoku, diferenciální diagnostika*. *Cor et Vasa Supplementum* 2008;50(7-8)

11. Literatura

1. Abraham TP, Kon ND, Nomeir AM et al. Accuracy of transesophageal echocardiography in preoperative determination of aortic anulus size during valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:149-54.
2. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the management of patient with valvular heart disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:598-675.
3. Banbury MK, Cosgrove DM III, Whith JA et al. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:753–757.
4. Baumgartner AW, Cameron ED, Redmond MJ, et al. Operative management of Marfan syndrome: The John Hopkins experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1859-1860.
5. Beerbaum P, Korperich H, Barth P et al. Noninvasive quantification of left-to-right shunt in pediatric patients: phase-contrast cine magnetic resonance imaging compared with invasive oximetry. *Circulation* 2001 May 22;103(20):2476-2482.
6. Beerbaum P, Korperich H, Gieseke J et al.. Blood flow quantification in adults by phase-contrast MRI combined with SENSE a validation study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7(2):361-369.
7. Beerbaum P, Korperich H, Gieseke J et al. Rapid left-to-right shunt quantification in children by phase-contrast magnetic resonance imaging combined with sensitivity encoding (SENSE). *Circulation* 2003 Sep 16;108(11):1355-1361.
8. Bermudez GA, Abdelnur R, Midell AI et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery with large left-to-right shunt (anomalous right coronary artery). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1979; 5(4):371 - 384.
9. Blais C, Dumesnil GJ, Baillet R et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. 2003;108:983-988.
10. Boesiger P, Maier SE, Kecheng L et al. Visualization and quantification of the human blood flow by magnetic resonance imaging. *J Biomech* 1992;25:55-67.
11. Braunwald E. *Heart Disease*. WB Saunders 1997: 1035-1045.
12. Braunwald E, Frahm J. Studies on Starling ´slaw of the heart. IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961; 24:633-642.

13. Brenner LD, Caputo GR, Mostbeck G et al. Quantification of left to right atrial shunts with velocity-encoded cine nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1246-1250.
14. Cabau RJ, Webb GJ, MD, Cheung A et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk. *J Am Col Cardiol* 2010;55:1080-1090.
15. Caldwell LR, Girod AD, Hurwitz AR et al. Preoperative two-dimensional echocardiographic prediction of prosthetic aortic and mitral valve size in children. *Am Heart J* 1987;113:873-878.
16. Carabello BA. Aortic stenosis. *Cardiol. Rev* 1993; 1:59-66.
17. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T et al. Sex – associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86:1099-1107.
18. Clark RE, Finke ED. Scanning and light microscopy of human aortic leaflets in stressed and relaxed states. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;67:792-804.
19. Clarke GD, Eckels R, Chaney C et al. Measurement of absolute epicardial coronary artery flow and flow reserve with breath-hold cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 1995 May 15;91(10):2627-34.
20. Cohen LJ, Austin MS, Kim SCH et al. Two-dimensional echocardiographic preoperative prediction of prosthetic aortic valve size. *Am Heart J* 1984;107:108-112.
21. Colombo T, Russo C, Ciliberto GR et al. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: Tricuspid annulus function as a guide to tricuspid valve repair. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 369 – 377.
22. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 2002;106:3006-3008.
23. Cribier A, Savin T, Saoudi N et al.: Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of aquired aortic stenosis in elderly patiens: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 11: 63-67.
24. Čerbák et al. Nejčastější chlopní vady. Galén 2007, ISBN 978-80-7262-523-9
25. Dagenais F, Cartier P, Voisine P et al P. Which biologic valve should we select for the 45- to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1041–1049.

26. David TE, Ivanov J, Armstrong S et al. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:268–278.
27. Deck JD. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. *Cardiovasc Res.* 1986;20:760-767.
28. Detter CH, Mair H, Klein GH, et al. Long-term prognosis of surgically-treated aortic aneurysms and dissections in patients with and without Marfan syndrome. *Eur J Card-thorac Surg* 1998; 13: 416-423.
29. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337-339.
30. Dreyfus GD., Corbi PJ., Chan JKM., Bahrami T.: Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: Which should be criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;79:127-132.
31. Fejfar Z, Přerovský I. *Klinická fyziologie krevního oběhu.* Galén, Praha 2002, 3rd ed. 361.
32. Ferda J, Linhartová K, Kreuzberg B. Comparison of the aortic valve calcium content in the bicuspid and tricuspid stenosed aortic valve using non-enhanced 64-detector-row-computed tomography with prospective ECG-triggering. *Eur J Radiol.* 2008;68(3):471-5.
33. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP et al. Long - term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 845-850.
34. Fleischer JK, Nousari CH, Anhalt JG et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1012-1017.
35. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973;35:41-46.
36. Fuster GR, Argudo MAJ, Albarova GO et al. Patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement: really tolerable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:441-449.
37. Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA et al. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol* 2005 Oct;15(10):2172-84.
38. Gherli T, Colli A, Fragnito C. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement. *Circulation* 2004;110:496-500.
39. Gillinov M. Atrial fibrillation surgery in nonrheumatic mitral valve disease. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007 Dec;20(3):101-7.
40. Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of ascending aorta: results in 150 patients. *J Cardiac Surg* 1994; 9: 482-489.

41. Greil G, Geva T, Maier SE. Effect of acquisition parameters on the accuracy of velocity encoded cine magnetic resonance imaging blood flow measurements. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 420 – 437.
42. Hakki AH, Kimbiris D, Iskandrian AS. Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am Heart J* 1980; 100:441-449.
43. Harpaz D, Shah P, Bezante G, et al. Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Sizing of the Aortic Annulus to Determine Prosthesis Size. *Am J Cardiol* 1993;72:1411-1417.
44. Hillis LD, Winniford MD, Jackson JA et al. Measurements of left-to-right intracardiac shunting in adults: oximetric versus indicator dilution techniques. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1985;11:467-472.
45. Hundley WG, Li HF, Lange RA et al. Assessment of left-to-right intracardiac shunting by velocity-encoded, phase difference magnetic resonance imaging. A comparison with oximetric and indicator dilution techniques. *Circulation* 1995; 91: 2955 – 2960.
46. Chan K. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:593-599.
47. Jaussaud N, Gariboldi V, Giorgi R et al. Risk of reoperation for aortic bioprosthesis dysfunction. *Heart Valve Dis.* 2009 May;18(3):256-61.
48. Johnson TRC, Nikolau K, Becker A, et al. Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur Radiol* 2008; 18:773-780
49. Kornbluth M, Schnittger I, Eyngorina I, et al. Clinical outcome in the Marfan syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 84: 753-755.
50. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perrillo JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. *Ann Surg* 1991; 214: 308-320.
51. Kveder M, Bajzer Z, Nosil J. A mathematical model for the quantitative study of left to right cardiac shunt. *Phys Med Biol* 1985; 30(3):207-215.
52. Laffon E, Valli N, Latrabe V et al.. A validation of a flow quantification by MR phase mapping software. *Eur J Radiol* 1998;27(2):166 – 172.
53. Lee JH, Burner KD, Fealey ME et al. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathological correlates in 122 surgical specimens from 116 patients (1985-2004). *Cardiovasc Pathol.*, in press

54. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Kreitner KF et al. MR flow measurements for assessment of the pulmonary, systemic and bronchosystemic circulation: impact of different ECG gating methods and breathing schema. *Eur J Radiol* 2007;61(1):124 - 129.
55. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220–1225.
56. Linhartová K. Etiologie aortální stenózy a šance medikamentózní léčby. *KF* 2008;6(1): 5-7.
57. Lund O, Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2006;132:20-26.
58. Maltz DL, Treves S. Quantitative radionuclide angiocardiology: determination of Qp:Qs in children. *Circulation* 1973;47:1049-1056.
59. Marek D, Němec P, Heřman M, et al. Aortální disekce. *Interní medicína pro praxi* 2001; 7: 313-317.
60. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T et. al. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1826–1828.
61. Metsunaga A., Duran CMG.: Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005;112:453-457.
62. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Surg* 2004; 127: 674-685.
63. Moazami N, Diodato MD, Moon MR. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg*. 2004;19:444–448.
64. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–1528.
65. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D et al. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: A pilot study. *AJR* 2005; 184:234 -24.
66. Monin JL, Monchi M, Gest V et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *Circulation* 2001;37:2101-2107.
67. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319–324.

68. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD et al. Pulmonary Vasoconstriction Due to Impaired NitricOxide Production After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1775-178.
69. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ et al. Clinical factors, but not c-reactive protein predict progression of calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1992-1999.
70. Oakley ER, Kleine P, Bach SD. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation* 2008;117:253-256.
71. O'Donnell M. NMR blood flow imaging using multiecho, phase contrast sequences. *Med Phys* 1985 Jan-Feb;12(1):59-64.
72. Oh CCH, Click LR, Orszulak AT et al. Role of Intraoperative Transesophageal Echocardiography in Determining Aortic Anulus Diameter in Homograft Insertion. *J Am Soc Echo* 1998;11,638-642.
73. Otto CM. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia:W.B.Saunders Comp, 1999
74. Otto CM, Burwash IG, Legget ME. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–2270.
75. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-853.
76. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290–3295.
77. Porter A, Shapira Y, Wurzel M et al. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 57-62.
78. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and treatment. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-777.
79. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-2184.
80. Rashimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circ* 1978;58:20-4.
81. Rees AH, Rao PS, Rigby JJ et al. Echocardiographic estimation of a left-to-right shunt in isolated ventricular septal defects. *Eur J Cardiol* 1978; 7(1):25-33.
82. Rebergen SA, van der Wall EE, Helbing WA et al. Quantification of the pulmonary and systemic blood flow by magnetic resonance velocity mapping in the assessment of the atrial-level shunts. *Int J Card Imaging* 1996; 12: 143 -152.

83. Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G et al. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1607-1614.
84. Rossebø BA, M.D., Pedersen RT, Boman K et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *NEJM* 2008; 359:1343-1356.
85. Ross J Jr, Braunvald E. The influence of corrective operations on the natural history of aortic stenosis. *Circulation* 1968;37(Suppl V):61
86. Ruel M, Kapila V, Price J. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation* 2006;114;I-541-546.
87. Sagie A, Schwammenthal E, Padial LR et al. Determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 446–453.
88. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350 kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-2509.
89. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bachinger HP. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem* 1991; 266: 1463-1470.
90. Sarnoff JS, Donovan JT, Case BR. The surgical relief of aortic stenosis by means of apical—aortic valvular anastomosis. *Circulation* 1955;11;564-575.
91. Sauren AAHJ, Kuijpers W, van Steenhoven AA, Veldpaus FE. Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report. *J Biomech.* 1980;13:97-104.
92. Scully HE, Armstrong CS. Tricuspid valve replacement: Fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1035-1041.
93. Sechtem U, Pflugfelder P, Cassidy MC et al. Ventricular septal defect: visualization of shunt flow and determination of shunt size by cine MR imaging. *Am J Radiol* 1987;149:689-692.
94. Selzer A. Changing aspects of the natural history if valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317:91
95. Silver K, Aurigemma G, Krendel S et al. Pulmonary artery hypertension in severe aortic stenosis: Incidence and mechanism. *Am Heart J* 1992;125:146-150.
96. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-634.

97. Sugimoto T, Okada M, Ozaki N et al. Long – term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: characteristic differences based on primary cardiac lesion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 463-471.
98. Šmíd M, Ferda J, Baxa J et al. Aortic annulus and ascending aorta: Comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis. *Eur J Radiol* (2009), doi:10.1016/j.ejrad.2009.01.028, in press
99. Tamborini G, Galli AC, Maltagliati A, et al. Comparison of Feasibility and Accuracy of Transthoracic Echocardiography Versus Computed Tomography in Patient With Known Ascending Aortic Aneurysma. *Am J Cardiol* 2006;98:966-969.
100. Tasca G, Mhagna, Perotti S et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113:570-576.
101. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck JD. Stress sparing between the sinus and leaflets of canine aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 1986;42:434-440.
102. Tian JH, Murray IP, Walker B et al. First-pass radionuclide angiocardiology in the determination of left-to-right cardiac shunt site in children. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8(5):459 - 467.
103. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 230–268.
104. Van Nooten GJ, Caes F, Taeymans Y et al. Tricuspid valve replacement: postoperative and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 672-679.
105. Walker MF, Souza SP, Dumoulin CL. Quantitative flow measurement in phase contrast MR angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1988 Mar-Apr;12(2):304-13.
106. Wang JZ, Reddy GP, Gotway MB et al. Cardiovascular shunt: MR imaging evaluation. *Radiographics* 2003; 23: S181 – 194.
107. Wolf RL, Hangianreou NJ, Felmlee JP. Error in MR volumetric flow measurements due to ordered phase encoding in the presence of flow varying with respiration. *Magn. Reson Med* 1995; 34: 470 – 475.
108. Wortham DC, Tri TB, Bowen TE. Hemodynamic evaluation of the St. Jude Medical valve prosthesis in the small aortic anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981 Apr;81(4):615-20.
109. Yetman TA, Bornemeier AR, McCrindle WB. Long term outcome in patients with Marfan syndrome: Is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 329-332.

110. Yetman TA, Huang P, Bornemier AR, McCrindle WB. Comparison of Outcome of the Marfan syndrome in patients diagnosed at age < 6 years versus those diagnosed at > 6 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 91: 102-103.

111. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E. Recommendation for evaluation of severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003,16, 777-802.