

**UNIVERZITA KARLOVA PRAHA,
LÉKAŘSKÁ FAKULTA PLZEŇ**

AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE



AORTÁLNÍ STENÓZA

MUDr. Michal Šmíd

Plzeň 2010

Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorandského studia (kombinovaná forma) na Kardiochirurgické klinice LFUP a FN Olomouc a I. interní klinice LFUK a FN Plzeň.

Autor: MUDr. Michal Šmíd

Adresa: I. interní klinika, LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
Telefon: 377103361
E-mail: smidm@fnplzen.cz

Název dizertační práce: Aortální stenóza

Školitel: Doc. MUDr. Richard Rokyta, PhD.
I. interní klinika LFUK a FN Plzeň

Oborová rada: Vnitřní nemoci

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc

Oponenti: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
II. interní klinika LFUK a FN Plzeň

Doc. MUDr. Petr Ošťádal, PhD.
Nemocnice Na Homolce, kardiologické oddělení

Doc. MUDr. Eliška Sovová, PhD.
I. interní klinika LFUP a FN Olomouc

Autoreferát byl rozeslán dne:.....

Obhajoba dizertační práce se koná dne.....

Místo konání obhajoby:

S obsahem dizertační práce je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 13.

Obsah:

1.	AORTÁLNÍ STENÓZA – TEORETICKÝ ÚVOD.....	4
1.1.	Morfologie aortální chlopně.....	4
1.2.	Etiologie aortální stenózy.....	4
1.3.	Etiopatogeneza degenerativního postižení aortální chlopně.....	4
1.4.	Patofyziologie a klinický obraz aortální stenózy.....	5
1.5.	Diagnostika a léčba aortální stenózy.....	6
2.	CÍLE STUDIÍ A PRACOVNÍ HYPOTÉZY.....	7
3.	METODA A STATISTIKA.....	9
4.	PŮVODNÍ PRÁCE.....	9
4.1.	<i>Aortic annulus and ascending aorta: comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis.....</i>	9
4.2.	<i>Pooperační echokardiografické sledování pacientů po náhradě aortální chlopně.....</i>	13
4.3.	<i>Anorganická analýza explantovaných aortálních chlopní pro degenerativní aortální stenózu.....</i>	15
4.4.	<i>Development of Corrected and Non-Corrected Mild to Moderate Functional Tricuspid Regurgitation.....</i>	16
4.5.	<i>První výsledky chirurgické léčby fibrilace síní (MAZE) na Kardiochirurgické klinice FN Olomouc.....</i>	19
4.6.	<i>Přehled kardiovaskulární manifestace Marfanova syndromu a kazuistika z našeho pracoviště.....</i>	20
4.7.	<i>Levopřavá zkratová cirkulace s prvními klinickými příznaky v dospělém věku, hodnocení magnetickou rezonancí pomocí fázového kontrastu.....</i>	22
5.	DISKUZE.....	24
6.	ZÁVĚRY – SOUHRN.....	27
7.	PUBLIKACE AUTORA VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI.....	29
8.	PUBLIKACE AUTORA NEVZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI.....	30
9.	LITERATURA.....	31

Seznam použitých zkratk (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 protézy

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 – nepochybující 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

1. 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 cm² nebo 0,6cm²/m² /*Vahanian 2007*/

1.1. Morfologie aortální chlopně

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 podpůrná 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*/.

1.2. 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, Čerbák 2007*/.

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*/.

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*/ . Konečná fáze degenerativní postižení je charakterizována kalcifikací anulu a cípů aortální chlopně s jejich omezenou separací.

1.3. 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*/. Iniciujícím faktorem degenerativního postižení je pravděpodobně mechanický stres mezi cípy aortální chlopně a Valsalvovým sinem, který vede k poruše uspořádání endotelových buněk na obou stranách chlopně cípů / *Otto 1994, Sauren 1980, Thubrikar 1986, Deck 1986*/, k souběžnému uspořádání kolagenních vláken a kolmému uspořádání elastických vláken k volnému okraji cípů chlopně / *Clark 1974*/. Časná fáze neobstrukčního ztlustění aortálních cípů je nazývána aortální skleróza / *Linhartová 2008*/. 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“ chlopně cípů. V kalcifikovaných částech chlopně byla prokázána zralá laminární kostní formace / *Mohler 2001*/. Anorganický rozbor kalcifikací prokázal přítomnost hydroxyapatitu, který se normálně vyskytuje ve skeletu / *Rajamannan 2003*/>.

1.4. Patofyziologie a klinický obraz aortální stenózy

Postupná obstrukce aortálního ústí vede ke zvýšení afterloadu neboli dotížení. Kompenzačním 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 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*/. Těžká AS může vést ke vzniku funkční mitrální regurgitace / *Ruel 2006*/. V důsledku déletrvající diastolické nebo následně systolické dysfunkce LKS může u pacientů s významnou AS dojít ke vzniku plicní hypertenze a sekundární trikuspidální regurgitaci.

Degenerativní AS je onemocnění s chronickým progresivním průběhem a vzhledem ke kompenzačním mechanismům jsou pacienti dlouhou dobu asymptomatictí / *Otto 1997, 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*/. Synkopa je důsledek snížené cerebrální perfuze či poruchy funkce baroreceptorového mechanismu / *Carabello 1993, Ross 1968*/. 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*/.

1.5. Diagnostika a léčba aortální stenózy

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. Přibližně 10-15% pacientů není kvalitně transthorakálně vyšetřitelných /*Otto 1999*/ a je zapotřebí využít jiných vyšetřovacích metodik, zejména jícnové echokardiografie, eventuelně počítačové tomografie či magnetické rezonance. 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. Katetrizační diagnostika se v naprosté většině případů omezuje pouze na selektivní koronarografii, která je indikovaná u mužů na 40 let, žen v menopauze, přítomném více než jednom kardiovaskulárním riziku, systolické dysfunkci LKS, historii ICHS a při suspektní myokardiální ischemii /*ESC guidelines 2007*/ . Invazivní kvantifikace vady je doporučena pouze při diskrepanci klinického nálezu a výsledku neinvazivního vyšetření /*ESC guidelines 2007*/ .

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 /*Rossebø 2008*/ . 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. V posledních letech převládá 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/). Implantací umělé protězy vždy vzniká (byť minimální) artifiální 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. 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. Balónková valvuloplastika se u dospělých pacientů s kalcifikovanou aortální chlopní 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), která zatím zůstává vyhrazena pro nemocné s vysokým operačním rizikem jako alternativa chirurgického výkonu.

2. 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 chlopní náhradě v aortální pozici může být časným ukazatelem nepoměru velikosti ústí implantované protězy 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 chlopenních 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 chlopenních 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 poškození.

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 chlopní 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 chlopeč.

Studie VII . Hypotéza: Přesná kvantifikace levoprávé zkratové cirkulace je nutná k rozhodnutí o 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.

3. METODA A STATISTIKA

Popsáno u jednotlivých původních prací – viz kapitola 4

4. PŮVODNÍ PRÁCE

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

Introduction

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.

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. Measurements were performed during the diastole (according to ECG) between the insertions of the right and non-coronary leaflets to the aortic annulus and the mean value from three consecutive measurements was used. The ascending aorta diameter was measured from previous projections at a distance of 35 mm from the aortic annulus. 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. 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.

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 $62.6 \pm 10.6\%$. 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.

Discussion

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. 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. On the other hand 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.

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.

4.2. *Pooperační echokardiografické sledování pacientů po náhradě aortální chlopně*

Úvod

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

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 chlopněných náhradách s hodnotami publikovanými v odborné literatuře.

Metodika

Předoperační zhodnocení pacientů dle věku, pohlaví, echokardiografické zhodnocení nálezu na aortální chlopně (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 chlopněných náhradách a naměřené hodnoty jsme porovnali dle typu náhrad s údaji publikovanými v odborné literatuře.

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 chlopi 88 mmHg., průměrný střední gradient 55 mmHg.

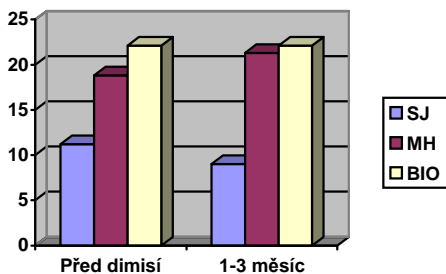
Celkem bylo implantováno 13 mech. protéz typu St. Jude (21,3%), 9 mechanických protéz typu Medtronic Hall (14,8%), 39 bioprotéz (63,9%) – u 35 pacientů byla implantována bioprotéza s anulem č. 21 nebo č. 23.

Pooperační echokardiografické hodnoty:

Typ chlopně	Pooper. vyš. Pg./Mg. (mmHg.)	1.-3. měs 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 chlopněních náhradách

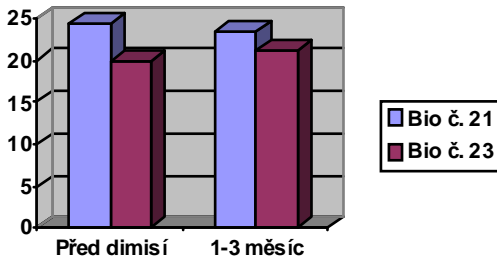


Střední gradienty na nejčastěji používaných velikostech bioprotéz (č. 21, č. 23)

číslo anulu	Pooper. vyš. Mg. (mmHg.)	1.-3. měs po propuštění 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



Závěr

Výsledky svědčí o rozdílných hemodynamických vlastnostech uvedených typů chlopní. 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).

4.3. *Anorganická analýza explantovaných aortálních chlopní pro degenerativní aortální stenózu*

Úvod

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

Cíl

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

Metodika

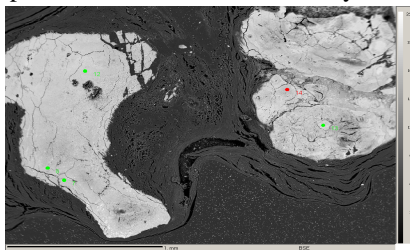
U 22 explantovaných aortálních chlopní byla provedena anorganická analýza pomocí polarizačního mikroskopu, elektronového mikroskopu (BSE), elektronové mikrosondy a RTG analýzy s výstupem kvalitativního a kvantitativního určení anorganických látek v degenerativně postižených aortálních chlopních.

Výsledky

Prokázali jsme, že z anorganických látek je v degenerativních částech chlopní nejvíce zastoupen fosfor a vápník a to ve formě hydroxylapatitu, vzácněji je zastoupen i fluor ve formě fluorapatitu a hydroxyfluorapatitu. U každého z 22

vzorků bylo polarizační a elektronovou mikroskopií prokázán fázovitý vývoj degenerativního postižení chlopní (viz foto).

b) Ukázka fázovitého vývoje vzniku hydroxylapatitu na Ao chlopní v obrázku z elektronového mikroskopu – vazivo, anorganická část, oddělení jednotlivých fází tvorby hydroxylapatitu, zalévací hmota. Jednotlivé barevné složky označují místa anorganického rozboru pomocí elektronové mikrosondy.



Závěr

Degenerativní postižení aortální chlopně je z anorganického hlediska charakterizováno etapovitým vývojem masy hydroxylapatitu ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$), v menší míře fluorapatitu ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) a hydroxyfluorapatitu.

4.4. *Development of Corrected and Non-Corrected Mild to Moderate Functional Tricuspid Regurgitation*

Introduction

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.

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. A

transthoracic echocardiographic examination was performed on both groups of patients before the operative procedure and again 3 months following the procedure. The Student's t-test and Mann-Whitney U test were used for statistical evaluation.

Results

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. 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 1). 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 2).

Table 1

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 2

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.

Discussion

Most patients in the TVA+ group showed a significant decrease in TR grade and there were no instances of annuloplasty failure reported. 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. 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 /Dreyfus 2005, Metsunaga 2005/. 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 /Dreyfus 2005/.

Conclusion

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.

4.5. První výsledky chirurgické léčby fibrilace síní (MAZE) na Kardiologické klinice FN Olomouc

Úvod

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

Cíl

Zhodnocení úspěšnosti MAZE operace v časném a pozdním pooperačním období.

Metodika:

U indikovaných pacientů byla provedena kryoblace v levé síní (MAZE III)
Hodnocen 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 arytmiie.

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

Výsledky

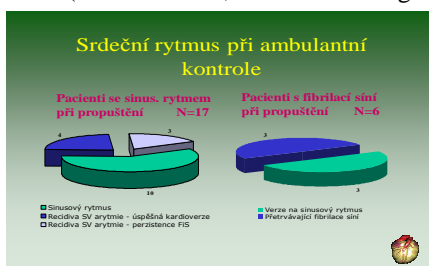
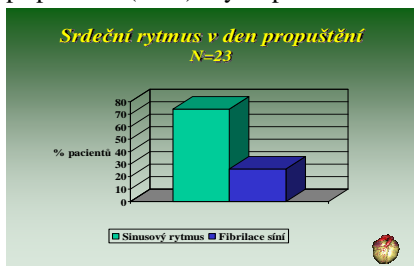
Soubor sledovaných nemocných byl tvořen 23 pacienty (11 žen, 12 mužů, průměrný věk 70,7 let), u kterých byla v období V/03 – I/04 provedena MAZE operace.

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).



Závěr

Chirurgická kryoablace pro fibrilaci síní je bezpečný výkon.

V našem souboru pacientů bylo 74% nemocných propuštěno se SR, 26% s 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 SV arytmie s obnovením SR ve více než polovině případů. U pacientů propuštěných s FiS byl v polovině případů obnoven SR v ambulantním období.

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

Úvod

Marfanův syndrom, respektive jeho fenotypové vyjádření, bylo poprvé popsáno v roce 1896 francouzským pediatrem Marfanem u 6-ti letého děvčátka /Baumgartner 1999, Yetman 2003/. Patofyziologicky se jedná o vrozenou méněcennost pojivové tkáně, projevující se abnormitami kardiovaskulární soustavy, očí a kostry /Fleischer 1997, Pyeritz 1979/.

Hlavní patologické nálezy na kardiovaskulárním ústrojí

- 1) Dilatace aorty z důvodu méněcennosti elastických vláken v medii aorty, tzv. cystická nekróza medie. 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 /Braunwald 1997/.

- 3) Supraventrikulární a komorové arytmie. U pacientů s komorovými arytmiemi je velká prevalence dilatované levé komory a prolapsu mitrální chlopně /*Yetman 2003*/.

Vyšetřovací metody

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) /*Marek 2001*/. Při prvním kontaktu je vhodné vyšetření celé hrudní a břišní aorty počítačovou tomografií či magnetickou rezonancí.

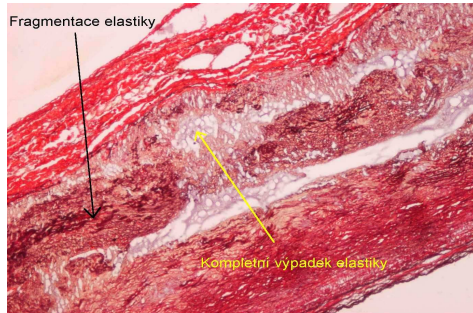
Léčba

- 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 /*Detter 1998*/. Časné podávání inhibitorů ACE může snížit potřebu chirurgického zákroku na mitrální chlopni /*Yetman 2003*/.
- 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).

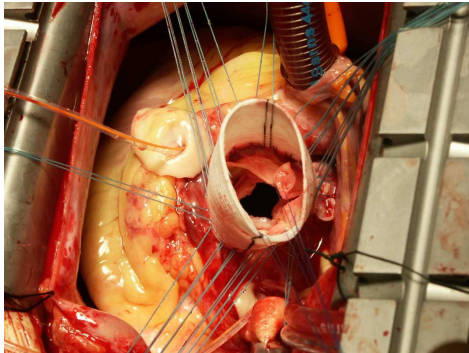
Popis případu

52-letá pacientka s Marfanovým syndromem, dilatací ascendentní aorty a významnou aortální regurgitací a současnou disekcí typu B. Elektivně byla úspěšně provedena operace dle Davida (se zachováním nativní aortální chlopně), která nemocnou zbavila rizika chronické antikoagulační léčby. 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.

Průřez stěnou aorty – defekty a výpady vláken v tunica media při cystické nekróze medie



Náhrada kořene a části ascendentní aorty protézou



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

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. Cílem bylo 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

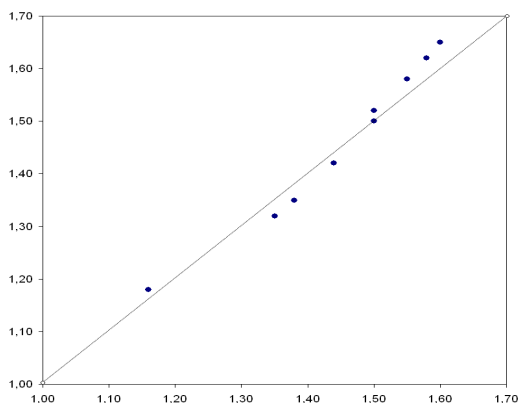
provedena na základě poměru mezi průtokem kmenem plicnice (Qp) a ascendentní aortou (Qs) měřené pomocí gradientní sekvence s měřením toku fázovým kontrastem (PC MRI), v jednom případě byl kvantifikován intrakoronární zkrat mezi pravou a levou věnitou tepnou. V 9 případech bylo možné nálezn porovnat měření zkratu pomocí radiocirkulografie. 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.

Výsledky

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.

Porovnání nálezů PC MRI (osa x) a radiocirkulografie (osa Y)

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



Diskuze

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. Nejzásadnějším metodickým problémem měření zkratové cirkulace je přítomnost pravolevého zkratu a určení jeho podílu ve zkratové cirkulaci. Pokud jde o izolovaný defekt s jasně definovaným místem zkratu je možné měřením v této rovině zhodnotit i pravolevou složku /Brenner 1992, Beerbaum 2001/. 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.

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 anatomí - 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. 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 poškození chlopenních cípů a anulu, znepřesňující 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 chlopní mechanických.

Námi provedené komplexní anorganické rozborů těžce degenerativně postižených aortálních chlopní explantovaných při kardiokirurgické operaci potvrzují, že anorganické složení chlopních 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 chlopní podporuje studie Rajamannan a spol. se stejným anorganickým nálezem hydroxyapatitu a zvýšením mRNA pro osteopontin, kostní sialoprotein a osteokalcin /Rajamannan 2003/. Přítomnost

hydroxyfluoroapatitu 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 poškození 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 chlopně 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 chlopně 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 arytmií). V naší páté studii vedla tato metoda zhruba u 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 arytmií zejména v kratším pooperačním období, je vhodná antikoagulační pooperační léčba v délce několika měsíců a její vysazení až po potvrzení déletrvajících 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 chlopně náhradu s anamnézou fibrilace síní.

Přehledová 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 chlopně (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 anatomí (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 (chlopní výkon, ICHS). Při podezření na zkratovou cirkulaci u nemocného s chlopní 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.

6. ZÁVĚRY - SOUHRN

A) Dle našich výsledků je magnetická rezonance (následována počítačovou tomografií a echokardiografií) nejpřesnější 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 chlopních 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 chlopeční náhrady.

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

7. 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 periooperative measurement in patients with aortic stenosis. *Eur J Radiol* 2010;74:152-155. **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 periooperative 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 Kardiologické 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 chlopní náhradě v časném pooperačním období a její chirurgická korekce. *Cor et Vasa Supplementum* 2003;45(4)

8. 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. *Interv Akut Kardiol* 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 mezikomarového septa jako příčina kardiogenního šoku, diferenciální diagnostika. *Cor et Vasa Supplementum* 2008;50(7-8)

9. LITERATURA

ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the management of patient with valvular heart disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:598-675.

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.

Baumgartner AW, Cameron ED, Redmond MJ, et al. Operative management of Marfan syndrome: The John Hopkins experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1859-1860.

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.

Blais C, Dumesnil GJ, Baillot R et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003;108:983-988.

Braunwald E. *Heart Disease.* WB Saunders 1997: 1035-1045.

Braunwald E, Frahm J. Studies on Starling 's law of the heart. IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961; 24:633-642.

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.

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.

Carabello BA. Aortic stenosis. *Cardiol. Rev* 1993; 1:59-66.

Caroll JD, Caroll EP, Feldman T et al. Sex – associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86:1099-1107.

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.

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.

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.

Čerbák et al. Nejčastější chlopní vady. Galén 2007, ISBN 978-80-7262-523-9
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.

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.
Deck JD. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. *Cardiovasc Res.* 1986;20:760-767.

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.

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.

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.

Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973;35:41-46.

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.

Gherli T, Colli A, Fragnito C. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement. *Circulation* 2004;110:496-500.

Gillinov M. Atrial fibrillation surgery in nonrheumatic mitral valve disease. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007 Dec;20(3):101-7.

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.

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.

Chan K. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:593-599.

Jaussaud N, Gariboldi V, Giorgi R et al. Risk of reoperation for aortic bioprosthesis dysfunction. *Heart Valve Dis.* 2009 May;18(3):256-61.

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.

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

Lindroos M, Kupari M, Heikkila 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.

Linhartová K. Etiologie aortální stenózy a šance medikamentózní léčby. *KF* 2008;6(1): 5-7.

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.

Marek D, Němec P, Heřman M, et al. Aortální disekce. *Interní medicína pro praxi* 2001; 7: 313-317.

Metsunaga A., Duran CMG.: Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005;112:453-457.

Moazami N, Diodato MD, Moon MR. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg.* 2004;19:444–448.

Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–1528.

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.

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.

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.

Oakley ER, Kleine P, Bach SD. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation* 2008;117:253-256.

Otto CM. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia:W.B.Saunders Comp, 1999
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.

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.

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.

Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and treatment. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-777.

Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-2184.

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.

Ross J Jr, Braunvald E. The influence of corrective operations on the natural history of aortic stenosis. *Circulation* 1968;37(Suppl V):61

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.

Sarnoff JS, Donovan JT, Case BR. The surgical relief of aortic stenosis by means of apical—aortic valvular anastomosis. *Circulation* 1955;11;564-575.

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.

Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317:91

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.

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-634.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

