

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

**Medicina Materno Infantile e dell'Età Evolutiva e Fisiopatologia della
Riproduzione Sessuale**

Ciclo XXV

**Settore/i scientifico-disciplinare/i di afferenza: MED /38- Pediatria Generale
Specialistica**

TITOLO TESI

**OUTCOME RESPIRATORIO A LUNGO TERMINE NEI SOGGETTI
AFFETTI DA CARDIOPATIA CONGENITA SOTTOPOSTI AD
INTERVENTO CARDIOCHIRURGICO**

Presentata da: Drssa. Marianna Fabi

Coordinatore Dottorato

Prof. Giuseppe Pelusi

Relatore

Prof. Filippo Bernardi

Esame finale anno 2010

Indice

Introduzione.....	pag. 2
Materiali e metodi.....	pag. 6
Pazienti.....	pag.6
Variabili cliniche e demografiche.....	pag. 6
Prove di funzionalità respiratoria a riposo.....	pag. 11
Testa sforzo cardio-polmonare.....	pag. 12
Analisi statistica.....	pag. 14
Risultati.....	pag. 15
Discussione.....	pag. 21
Conclusioni.....	pag. 26
Figure.....	pag. 27
Bibliografia	pag. 31

OUTCOME RESPIRATORIO A LUNGO TERMINE NEI SOGGETTI AFFETTI DA CARDIOPATIE CONGENITE SOTTOPOSTI AD INTERVENTO CARDIOCHIRURGICO

INTRODUZIONE:

Negli ultimi anni la chirurgia delle cardiopatie congenite (CHD) ha fatto enormi progressi e, se da una parte ha ridotto drasticamente la mortalità modificando la prognosi di diverse cardiopatie¹, dall'altra ha aumentato la morbilità creando una popolazione di pazienti con morbosità specifiche e mortalità comunque nettamente superiore rispetto i coetanei²⁻⁵.

Sempre maggior attenzione, inoltre, è rivolta alla qualità di vita di soggetti con patologie croniche, in cui un aspetto importante è la tolleranza allo sforzo. Nei soggetti affetti da CHD la limitazione fisica può essere conseguenza di compromissione sia cardiologica (cianosi, ridotta funzione sisto-diastolica cardiaca,...) che respiratoria (condizioni emodinamiche polmonari secondarie alla cardiopatia ed esiti degli interventi chirurgici, decondizionamento fisico).

In base alle condizioni emodinamiche del circolo polmonare distinguiamo 4 gruppi di CHD: con flusso polmonare normale (rapporto tra portata polmonare e portata sistemica pari ad 1), con flusso polmonare aumentato (portata polmonare superiore a quella sistemica per shunt sinistra-destra), con ridotto flusso polmonare (flusso polmonare inferiore a quello sistemico per shunt destra-sinistra), e circolazione di Fontan, o anastomosi cavo-polmonare totale (TCPC), in cui la perfusione polmonare avviene mediante anastomosi diretta del sistema cavale superiore ed inferiore all'arteria polmonare seguendo il gradiente pressorio cavo-polmonare e grazie all'effetto di suzione degli atti respiratori,

perdendo l'effetto "pompa" del ventricolo sottostante e l'adattamento cronotropo.

Sistema respiratorio e cardiovascolare sono strettamente correlati anatomicamente e funzionalmente, cossicchè risulta intuitivo che le condizioni emodinamiche influenzino la funzionalità respiratoria. Iperafflusso ed ipertensione polmonare riducono la compliance ed aumentano le resistenze aeree per aumento di calibro e congestione dei vasi polmonari che, comprimendo le vie aeree, alterano gli scambi dei gas ⁶ e le proprietà visco-elastiche del sistema respiratorio⁷⁻¹³. L'ipertensione polmonare può provocare broncocostrizione mediante ipertrofia della parete vasale e del muscolo liscio bronchiale¹⁴ ed edema peribronchiale ^{15,16}.

Durata della CEC e dell'arresto circolatorio in profonda ipotermia, l'uso di steroidi intraoperatori e la quantità di volume ultrafiltrato non modificano la meccanica respiratoria in pazienti di età inferiore ad un anno ¹⁷, mentre specifici filtri¹⁸ e particolari tecniche di ultrafiltrazione hanno dimostrato un effetto benefico sull'outcome polmonare^{19,20}.

Nell'immediato postoperatorio le anomalie delle proprietà elastico-resistive di polmone e gabbia toracica sarebbero da attribuire più alla rigidità del parenchima che al trauma della gabbia toracica ²¹.

Diversi fattori contribuiscono alle alterazioni respiratorie nel periodo post-operatorio, quali l'anestesia generale (poco rilevante a lungo termine), la via d'accesso chirurgico (sternotomia, toracotomia), il numero di interventi subiti, le sequele cicatriziali (aderenze fibrose) a livello pleurico e parenchimale, la CEC stessa.

Dall'inizio della chirurgia a cuore aperto è noto il danno da ischemia-riperfusiona a carico del polmone che rimane, tuttavia,

uno degli organi meno protetti. La perfusione è assicurata da 2 sistemi, il polmonare e il bronchiale, comunicanti tramite numerose connessioni. Le arterie bronchiali assicurano dall'1 al 3% del flusso totale in condizioni fisiologiche, e durante la CEC sono le uniche a mantenere il flusso per il polmone in modo da fornire circa quel 5% di consumo di ossigeno comunque necessario all'organismo in condizioni di ipotermia. Dall'esperienza dei trapianti di polmoni sappiamo, tuttavia, che la circolazione bronchiale può essere sacrificata senza causare una chiara disfunzione del tessuto.

Durante la CEC in seguito a stiramento e contatto del sangue con le membrane ossigentatrici, si attiva la cascata infiammatoria e sequestro, reclutamento e attivazione dei polimorfonucleati. L'infiammazione provoca un danno all'endotelio polmonare sia strutturale che funzionale²²⁻²⁴ con aumento di permeabilità²⁵⁻³⁰, accumulo alveolare di proteine e di cellule dell'infiammazione³¹, perdita di acqua nel terzo spazio³² e aumento delle resistenze vascolari³³, consumo di surfattante, soprattutto nei neonati e lattanti³⁴⁻³⁷; vengono rilasciati enzimi proteolitici lesivi per il polmone^{43,45}, e prodotti rilasciati dal tessuto danneggiato^{45,46}, mentre si riduce la sintesi di sostanze normalmente prodotte.

La durata di CEC è correlata con l'outcome polmonare³⁸⁻⁴⁰, mentre controverso il ruolo della temperatura corporea durante CEC^{41,42}.

La chirurgia partecipa al danno respiratorio sia causa delle vie d'accesso (sternotomia o toracotomia) che del numero di interventi, provocando traumi ossei (costali e/o sternali), parenchimali e pleurici che possono ridurre l'elasticità e quindi le

escursioni toraciche, limitando i volumi polmonari e le proprietà elastico-resistive^{47,48}.

Se numerosi lavori hanno studiato le alterazioni della meccanica respiratoria nel periodo perioperatorio, non altrettanti hanno analizzato le sequele a lungo termine sulla funzionalità respiratoria e la relazione di questa con l'adattamento cardio-respiratorio durante lo sforzo fisico, quando, invece, proprio questi test potrebbero rivelarsi fondamentali nel follow-up per identificare i soggetti a maggior rischio di compromissione cardio-respiratoria.

Diversi quadri respiratori sono stati riscontrati a distanza dalla chirurgia anche per CHD semplici⁶¹: aumentata rigidità, pattern restrittivo^{49,50,51,52,53,54,55,56}, riduzione di volume residuo e capacità funzionale residua^{55,57,58}; indici di pervietà delle vie aeree normali^{54,59,60} o aumentati^{49,55,57}, alterazioni dell'elasticità polmonare^{61,62,63}.

E' importante ricordare che già durante la vita fetale l'emodinamica polmonare influenza lo sviluppo del polmone, favorendo l'insorgenza e la persistenza di anomalie strutturali⁶⁴.

Una limitata capacità ventilatoria provoca un aumento del lavoro respiratorio e quindi del consumo di O₂, peggiorando il compenso emodinamico. Su tale substrato il decondizionamento fisico può ulteriormente peggiorare la capacità respiratoria⁶⁵.

I precedenti studi sulla funzionalità polmonare nei pazienti con CHD hanno considerato un numero limitato di parametri funzionali a riposo, in particolare quando associati al test da sforzo cardio-respiratorio, mentre sono scarse le valutazioni globali dei volumi statici e dinamici, degli indici di pervietà delle vie aeree e della diffusione dei gas.

Il presente studio è stato concepito per:

- determinare il grado di compromissione funzionale respiratoria in CHD differenti sottoposte ad interventi chirurgici correttivi o palliativi;
- individuare il tipo di CHD che più e meno frequentemente è associata a compromissione polmonare;
- trovare se esiste una correlazione tra CHD con determinata condizione emodinamica e una specifica alterazione funzionale;
- individuare una relazione tra funzionalità respiratoria a riposo ed adattamento cardio-polmonare sotto sforzo.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Abbiamo studiato 113 soggetti con CHD (Tabella 1) già sottoposta ad intervento cardiocirurgico, seguiti presso il Centro di Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e dell'Età Evolutiva, e li abbiamo confrontati a 37 controlli senza storia di patologia polmonare cronica né di ventilazione meccanica.

Variabili cliniche e demografiche

Le seguenti variabili cliniche e demografiche sono state raccolte: data di nascita, genere, età all'intervento, tipo/tipi di intervento, età al momento dei test respiratori e cardio-polmonare, durata del follow-up.

Il primo o unico intervento chirurgico è stato eseguito a $33,12 \pm 64$ mesi nel gruppo con flusso normale, $78,5 \pm 99$ mesi nel gruppo con iperafflusso, a $18,8 \pm 42$ mesi nel gruppo con ipoperfusione, a $4,9 \pm 11$ mesi nei TCPC.

Abbiamo suddiviso i pazienti in base alle condizioni dell'emodinamica polmonare prima dell'intervento ed abbiamo così definito 4 (Tabella 2, 3, 4): normale flusso polmonare in 28

soggetti (27 maschi, 11 femmine) di età compresa tra 4,25 e 30,6 anni (età media 18,36 anni \pm 4,8DS) ad un intervallo di tempo dall'intervento chirurgico pari a 13,46 anni (range: da 2,61 a 28 anni); iperafflusso polmonare in 22 soggetti (16 femmine, 6 maschi) di età compresa tra 6,87 e 29,06 anni (età media 19,46 \pm 7,1 DS anni) ad un intervallo di tempo dall'intervento chirurgico pari a 12,6 anni (range: da 1,2 a 24 anni); ridotto flusso polmonare in 43 soggetti (21 maschi, 22 femmine) di età compresa tra 6,87 e 29,06 anni (età media 19,46 anni \pm 6,9DS) ad un intervallo di tempo dall'intervento chirurgico pari a 15,2 anni (range: da 1,3 a 32 anni); circolazione di Fontan (anastomosi cavo-polmonare totale, TCPC) in 20 soggetti (12 maschi, 8 femmine) di età compresa tra 8,02 e 30,32 anni (età media 16,94 anni \pm 6,4 DS) ad un intervallo di tempo dall'intervento chirurgico pari a 11,1 anni (range: da 1 a 21,6 anni).

Gli interventi cui sono stati sottoposti i pazienti sono indicati in tabella 5.

Nella stessa giornata tutti i pazienti hanno eseguito i test di funzionalità respiratoria a riposo e successivamente test da sforzo con consumo di O₂, al fine di valutare il soggetto nelle medesime condizioni ed eliminare in condizioni basali l'eventuale componente di ipereattività bronchiale indotta dallo sforzo.

Anche se presente sospetto di broncoostruzione alle prove basali non è stato somministrato broncodilatatore per non inficiare l'esame successivo.

Tutti i soggetti studiati avevano un'età superiore ai 5 anni per assicurare un'adeguata collaborazione nell'eseguire i test respiratori.

Abbreviazioni per cardiopatia

DIA, difetto interatriale
DIV, difetto interventricolare
CO AO, coartazione aortica
CAV, canale atrio-ventricolare
TGV, trasposizione dei grandi vasi
TGCV, trasposizione congenitamente corretta dei grandi vasi
TOF, tetralogia di Fallot
APSI, atresia polmonare a setto interventricolare intatto
AP+DIV, atresia polmonare + DIV
RVPAP, ritorno venoso polmonare anomalo parziale

Tabella 1: CHD e dati antropometrici

Cardiopatia congenita	N° pazienti	N° maschi	Età (aa)
TGCV	2	2	14,9
TGV	15	7	19
TOF	35	14	20
AP+DIV	4	2	18
APSI	4	2	15,8
CO AO/ipoplasia arco aortico	13	10	18,7
CAV parziale/completo	4	2	19,5
DIA II	8	5	22,3
DIV	8	7	15,8
Cardiopatie “univentricolari”: sindrome del cuore sinistro ipoplasico, atresia della tricuspide, ventricoli unici	20	13	17,1

Tabella 2: CHD con flusso polmonare normale

Cardiopatìa	N° pazienti
Coartazione/ipoplasia arco aortico	5
Stenosi subartica	4
Valvola aortica bicuspidè	2
TGV	15
TGCV	1
Origine anomala della coronaria	1

Tabella 3: CHD con ipoperfusione polmonare

Cardiopatìa	N° pazienti
TOF	35
APSI	4
AP+DIV	4

Tabella 4: CHD con iperafflusso polmonare

Cardiopatìa	N° pazienti
DIA II	6
DIV	8
CAV parziale	3
CAV completo	1
RVPAP	1
TGCV con DIV	3

Tabella 5: intervento chirurgico per cardiopatia congenita

Cardiopatia congenita	Intervento chirurgico
Trasposizione congenitamente corretta dei grandi vasi	1 pz: Doppio switch; 1 pz: chiusura DIV
Trasposizione semplice dei grandi vasi	1 pz: Intervento REV; 5 pz: Intervento di Switch arterioso; 7 pz: Intervento di Senning; 2 pz: Intervento di Mustard
Tetralogia di Fallot	10 pz: shunt sistemico-polmonare; 33 pz: correzione con patch transanulare; 2 pz: impianto di tubo protesico ventricolo destro-arteria polmonare
Atresia polmonare con difetto interventricolare	Shunt SP ±unifocalizzazione MAPCA's; correzione efflusso destro (patch transanulare o tubo protesico) e chiusura DIV
Atresia polmonare a setto intatto	Valvulotomia (2pz) e shunt SP; correzione efflusso destro (patch infundibolare o tubo protesico) e chiusura DIA
Coartazione/ipoplasia arco aortico	Decoartectomia o ricostruzione arco aortico
Canale atrio-ventricolare parziale/completo	Correzione shunt intracardiaci e plastica valvola mitrale
Cardiopatie "univentricolari": sindrome del cuore sinistro ipoplasico, atresia tricuspide, ventricolo unico	Chirurgia in 3 tempi 1) Shunt sistemico-polmonare o Norwood I° stadio 2) Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale 3) TCPC

A tutti i pazienti è stata fatta anamnesi allergologica personale e familiare e prick test per i più comuni inalanti ed alimenti, al fine di escludere un concomitante fattore allergico nel determinare eventuali segni funzionali di broncocostrizione.

E' stato considerato il numero di episodi infettivi a carico delle vie aeree e ed eventuale bronchiolite nei primi 2 anni di vita; abitudine tabagica attiva od esposizione passiva, tutti fattori in grado di modificare la funzionalità respiratoria.

Tutti i pazienti sono stati visitati ed esclusi dallo studio se presentavano sintomi respiratori al momento dei test.

Prove di funzionalità respiratoria a riposo

Tutti i soggetti sono stati valutati presso l'Ambulatorio di Pneumologia Pediatrica del Policlinico Universitario dove hanno eseguito prove di funzionalità respiratoria in condizioni basali.

I volumi polmonari statici e dinamici, le resistenze delle vie aeree totali e specifiche la compliance, la curva flusso/volume con i flussi espiratori massimali, il picco di flusso espiratorio, e la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) sono stati misurati tramite pletismografia corporea e pneumotacografo (Bodytest Jaeger, Germany).

La capacità funzionale residua (CFR) ed il volume totale di gas (VTG) sono stati ottenuti a riposo durante il respiro a volume corrente in fase tele-espiratoria. La capacità vitale (CV) e la capacità inspiratoria (CI) sono stati derivati dai cambiamenti della curva pressione volume. La capacità polmonare totale (TLC) è calcolata dalla somma della CI ed CFR; il volume residuo (VR) dalla differenza tra TLC e CV.

Le resistenze aeree (RAW TOT) sono state misurate tramite pletismografia durante il respiro veloce simultaneamente al VTG; dal rapporto tra RAW e VTG risultano le resistenze specifiche delle vie aeree (sRaw) e la conduttanza specifica (sGaw).

DLCO e DLCO corretto per il volume alveolare (DLCO/VA) sono state ottenute mediante tecnica del respiro singolo. DLCO riflette la capacità di trasferimento dell'ossigeno.

Per ogni paziente è stata scelta una curva flusso-volume da almeno tre curve consecutive e riproducibili, con misura di capacità vitale forzata (FVC), volume di flusso espirato in 1 sec (FEV1), rapporto tra FVC e FEV 1 (indice di Tiffenau), e picchi di flusso espiratorio al 25%, 50%, 75%, 25-75% della capacità vitale (FEF25%, FEF50%, FEF 75%, FEF25-75%).

I risultati sono stati espressi in % rispetto ai valori predetti di riferimento (ERS).

Abbiamo definito pattern restrittivo ed ostruttivo secondo i parametri dell'American Thoracic Society:

- quadro restrittivo se TLC inferiore all'80% del predetto
- quadro ostruttivo se Indice di Tiffenau inferiore all'80% del predetto
- incremento significativo delle resistenze aeree quando RAW superiori al 150% del predetto
- iperinsufflazione se VR superiore al 150% del predetto

Test da sforzo cardio-polmonare

I test da sforzo cardio-polmonare sono stati eseguiti su cicloergometro (Ergoline, Germany). Il consumo di ossigeno (VO₂), l'anidride carbonica espirata (VCO₂), e la ventilazione per minuto (VE) sono state misurate continuamente utilizzando un sistema computerizzato breath-by-breath (V-MAX 29, Sensor-

Medics, USA). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test massimale utilizzando un protocollo a rampa con carico di lavoro variabile, tale da permettere il completamento dell'esercizio in circa 10 minuti. I criteri utilizzati per l'interruzione del test sono stati la presenza di esaurimento muscolare associato al raggiungimento di una soglia anaerobica ≥ 1.09 . Il tracciato ECG a 12 derivazioni e la saturazione di ossigeno arteriosa periferica sono state misurate continuamente durante ogni test. La pressione arteriosa e' stata misurata non invasivamente ogni 2 minuti mediante l'utilizzo di un bracciale di taglia appropriata posizionato a livello del braccio destro.

La VE/VCO₂ slope e' stata calcolata utilizzando tutta la durata dell'esercizio visto che tale misurazione ha un maggiore valore prognostico rispetto alla VE/VCO₂ misurata fino al punto di compensazione respiratoria. La frequenza cardiaca di base e' stata misurata dopo almeno 2 minuti di riposo nella posizione seduta mentre la frequenza cardiaca massima e' stata definita come il valore di frequenza cardiaca più alto raggiunto durante l'esercizio. La frequenza cardiaca massima predetta e' stata calcolata per ogni paziente utilizzando la formula di Astrand (220-età').

La riserva di frequenza cardiaca (HRR) e' stata calcolata come la differenza tra la frequenza cardiaca massima e quella in condizioni di base. Prima del test cardio-polmonare tutti i pazienti hanno eseguito un test spirometrico per valutare la capacità vitale (CV) e il volume misurato nel primo secondo di espirazione forzata (FEV₁). Le equazioni di Wasserman sono state usate per generare i valori predetti dei parametri respiratori e metabolici analizzati.

Abbreviazioni utilizzate per i test di funzionalità respiratoria e cardio-polmonare con consumo di O₂

TLC, capacità polmonare totale (l)
VC, capacità vitale (l)
RV, volume residuo (l)
IC, capacità inspiratoria (l)
FRC, capacità funzionale residua (l)
ERV, volume di riserva espiratoria (l)
VTG, volume totale di gas (l)
FVC, capacità vitale forzata (l)
FEV1, volume espiratorio forzato in 1 sec (l)
FEF 25-75%, volume espiratorio forzato al 25-75% della VC (l/sec)
Raw tot, resistenze respiratorie totali (cmH ₂ O/l/sec)
Raw, resistenze delle vie aeree (cmH ₂ O/l/sec)
sRaw, resistenze delle vie aeree specifiche corretto per VTG (cmH ₂ O/l/s/l)
sGaw, conduttanza delle vie aeree corretto per VTG (l/s/cmH ₂ O/l)
DLCO, diffusione polmonare del monossido di carbonio (CO)
DLCO/VA, DLCO indicizzata per il volume alveolare
VO ₂ max/Kg %, consumo massimo di O ₂ indicizzata per il peso
VE max, efficienza ventilatoria
Slope VE/VCO ₂

ANALISI STATISTICA :

Le variabili sono state espresse come media o numero assoluto (%).
Per il confronto dei parametri della funzionalità nei diversi gruppi abbiamo utilizzato l'analisi della varianza ad una via ANOVA ed il test di Bonferroni per i confronti multipli.

Per verificare l'andamento dei parametri basali nei confronti di quelli sotto sforzo abbiamo utilizzato l'analisi di regressione lineare.

RISULTATI :

Al momento dei test nessun paziente presentava cianosi (SatO₂ <94%) a riposo.

Volumi polmonari

La media dei valori di TLC, VC, RV, RV/TLC dei vari gruppi sono mostrati in tabella 6, espressi come percentuale dei valori di riferimento: in tutti i gruppi risultano compresi nei limiti di normalità.

La tabella 7 mostra la percentuale di compromissione per categoria.

Un quadro restrittivo misurato sulla TLC risulta presente in 3/28 dei pazienti con normale flusso (10,7%) con riduzione consensuale della CV in 2 (7%); in 18/43 (41,8%) con ipoafflusso polmonare con riduzione consensuale di CV in 14 (32,5%); in 9/20 (45%) di TCPC con riduzione di CV in 7 (35%). TLC era normale in tutti i soggetti con iperafflusso.

CV era ridotta in 5/28 (17,8%) con normale flusso; in 20/43 (46,5%) con ipoafflusso; in 9/20 (45%) con TCPC; in 3/22 (13,6%) con iperafflusso.

CI era diminuita in 4/28 (14,2%) con flusso polmonare normale; in 17/43 (39,5%) con ipoafflusso; in 5/20 (25%) con TCPC; in 5/22 (22,7%) con iperafflusso.

Confrontando i diversi gruppi tra di loro è emersa una differenza statisticamente significativa per TLC tra i controlli sani e il gruppo con ipoafflusso polmonare (p=0.001) e con i pazienti con Fontan (p=0.004) (Figura 1).

La VC risultava significativamente ridotta nei soggetti con ipoafflusso polmonare rispetto ai controlli sani ($p=0.001$) e ai pazienti con iperafflusso ($p=0.034$).

La IC risultava significativamente ridotta nel gruppo con ipoafflusso polmonare rispetto ai controlli ($p<0.001$) ed a quello con iperafflusso ($p=0.037$) (Figura2).

Una relazione diretta statisticamente significativa è stata evidenziata nei pz con TCPC tra TLC e VC ed età all'intervento ($p=0,01$) ed inversa con numero di interventi subiti ($p=0,03$).

Tabella 6: media dei valori per gruppo di CHD

	TLC%	VC%	RV%	RV/TLC	IC%	ERV%
Flusso normale	94,73	89,55	105,8	25,8	96,26	61,3
Iperaflusso polmonare	97,42	94,23	107,19	25,8	103,8	57
Ipoafflusso polmonare	87,79	82,02	98,48	27,97	85,83	57,27
Circolazione di Fontan	85,95	84,35	90,08	25,2	94,85	48,85
Controlli	102,08	95,48	112,43	27,89	108,64	55,1

Tabella 7: % di pazienti con volumi polmonari alterati in base a CHD

	TLC (%)	VC%	IC%
Flusso normale	10,5	17,8	14,2
Iperaflusso	-	13,6	22,7
Ipoafflusso	41,8	46,5	39,5
TCPC	45	45	25

Spirometria e pervietà delle vie aeree

I valori medi dei parametri di pervietà delle vie aeree per gruppo di pazienti sono indicati in tabella 8: solo nei pazienti con TCPC risultano ai limiti inferiori di norma FVC e Gaw.

La percentuale di pazienti con anomalie degli indici del calibro delle vie aeree è mostrata in tabella 9.

FVC risulta ridotta in 3/22 (13,6%) pz con iperafflusso, 21/43 (48,8%) con ipoafflusso, 9/20 (45%) con TCPC, 6/28 (21,4%) con flusso polmonare normale.

FEV1 era ridotta in 2/22 (9%) con iperafflusso, 18/43 (41,8%) con ipoafflusso, 10/20 (50%) con TCPC, 5/28 (17,8%) con flusso polmonare normale.

Il rapporto FEV1/FVC (Indice di Tiffeneau, IT) era alterato in 4/22 (18,1%) con flusso aumentato, 5/43 (11,6%) con ipoafflusso polmonare, 4/20 (20%) con TCPC, 2/28 (7,1%) con flusso normale. Le Raw erano significativamente aumentate in 2/22 (9%) con iperafflusso, 7/43 (16,2%) con ipoafflusso, 8/20 (40%) con TCPC e 2/28 (7,1%) con flusso normale.

Tabella 8: media dei valori dei parametri nei gruppi; FVC, FEV1, FEF25-75%, Gaw e Raw sono espressi come percentuale dei valori predetti.

	FVC	FEV1	I.T.	FEV25-75%	Gaw	Raw	Raw T/N
Flusso normale	88,25	94,32	90,25	99,92	123,8	92,6	1,34
Iperaflusso polmonare	92,76	93,14	85,45	93,38	136,5	83,9	1,1
Ipoafflusso polmonare	80,41	84,02	88,39	85,27	125	100,4	1,3
Circolazione di Fontan	79,95	81,85	86,5	78	78,3	133,5	1,65
Controlli	96,59	102,4	89,6	99,5	132,3	85,4	1,43

I.T., Indice di Tiffeneau; Raw T/N: Raw totali/Raw normali

Tabella 9: % di pazienti con indici del calibro delle vie aeree alterati

	FVC (%)	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	sRaw (%)
Flusso normale	21,4	17,8	7,1	7,1
Iperaflusso	13,6	9	18,1	9
Ipoafflusso	48,8	41,8	11,6	16,2
TCPC	45	50	20	40

Quando abbiamo confrontato i gruppi tra loro, abbiamo trovato FVC significativamente ridotta nel gruppo con ipoafflusso polmonare rispetto ai sani ($p < 0.001$) e rispetto ai soggetti con iperafflusso ($p = 0.011$), così come nei soggetti con circolazione di Fontan rispetto ai sani ($p = 0.001$) ed ai soggetti con aumentato flusso polmonare ($p = 0.039$).

Non differenze tra i diversi gruppi riguardo gli indici di ostruzione bronchiale quali l'indice di Tiffeneau, mentre il FEF 25-75%, indice del calibro globale delle piccole, medie e grandi vie aeree, risultava significativamente ridotto nei pazienti con Fontan rispetto ai controlli sani ($p = 0.02$) ed ai cardiopatici con flusso polmonare normale ($p = 0.028$).

Abbiamo trovato che sGaw è significativamente diminuita nei pazienti con TCPC rispetto ai sani ($p = 0.001$), flusso polmonare aumentato ($p = 0.003$), ridotto ($p = 0.007$) e normale ($p = 0.023$). Analoghe significatività per sRaw (rispettivamente $p = 0.002$, $p = 0.006$, $p = 0.075$, $p = 0.025$).

Diffusione dei gas: DLCO e DLCO/VA

I valori medi sono riportati in tabella 10.

Tabella 10: valori medi per gruppo di CHD in % del predetto

	DCLO%	DLCO/VA
Flusso polmonare normale	94,22	97,66
Iperaflusso polmonare	89,64	110,4
Ipoafflusso polmonare	83,96	100,12
Circolazione di Fontan	69,9	89,35
Controlli	95,56	101,53

DLCO è risultata inferiore all'80% del predetto in 4/22 (18,1%) con iperafflusso, 16/32 (50%) con ipoafflusso, 17/20 (85%) con TCPC e 6/27 (22,2%) con flusso normale (tutti e 6 affetti da TGV, di cui 3 sottoposti a switch arterioso e 3 ad intervento di Senning). DLCO/VA era inferiore all'80% del predetto in 2/32 (6,2%) con ipoafflusso, 4/20 (20%) con TCPC e 2/28 (7,1%) con flusso normale; sempre nei limiti di norma nei soggetti con iperafflusso.

Tabella 11: % di compromissione per categoria di pz.

	DLCO (%)	DLCO/VA (%)
Flusso polmonare normale	22,2	7,1
Iperaflusso polmonare	18,1	-
Ipoafflusso polmonare	50	6,2
Circolazione di Fontan	85	20

Test da sforzo cardio-respiratorio

I valori medi sono riportati nella seguente tabella.

Tabella 12: valori medi dei parametri del test da sforzo cardio-polmonare per categoria di CHD.

	VO2max ml/Kg %	VEmax%	VE/VCO2
Flusso polmonare normale	66,9	59,3	30,2
Iperaflusso polmonare	71,2	63,7	28,1
Ipoafflusso polmonare	65,5	61,8	29
Circolazione di Fontan	57	61,4	39,3

VO2max ml/Kg% era ridotto in 15/22 (68,1%) con iperafflusso, 35/43 (81,3%) con ipoafflusso, in 16/16 (100%) con TCPC, in 20/28 (71,4%) con flusso polmonare normale.

VE_{max}% è risultata compromessa in 20/22 (90,9%) con iperafflusso; in 39/42 (92,8%) con ipoafflusso; in 12/16 (75%) con TCPC ; in 25/28 (89,2%) con flusso polmonare normale.

VE/VCO₂ è risultata superiore a 37 in 7/16 (43,7%) con TCPC e 3/38 (7,8%) con flusso polmonare normale; sempre inferiore negli altri 2 gruppi.

Confrontando i gruppi, abbiamo trovato una differenza significativa tra le diverse categorie. Dal confronto tra TCPC e gruppo con ipoperfusione polmonare, i gruppi maggiormente compromessi, abbiamo trovato differenze statisticamente significative per VO₂max e per VE/VCO₂slope (rispettivamente p=0.02 e p<0.0001).

Abbiamo quindi cercato una correlazione tra i parametri di funzionalità a riposo e quelli di performance durante lo sforzo mantenendo la distinzione dei gruppi in base all'emodinamica polmonare.

E' emersa una correlazione tra VO₂max ed FVC e FEV1 nei gruppi con normale e ridotto flusso polmonare (rispettivamente p=0.04, p=0.04, p=0.0078, p=0.05); con CV solo nel gruppo con normale flusso (p=0.04); con CI nel gruppo in iperafflusso e flusso normale (rispettivamente p=0.03 e p=0.02).

Non abbiamo dimostrato alcuna relazione tra VE e la funzionalità basale.

Abbiamo trovato una correlazione inversa statisticamente significativa tra VE/VCO₂ ed FVC (p=0.04), FEV1 (p=0.01), VC (p=0.03) nel gruppo con cardiopatia con flusso polmonare normale.

Esiste , quindi, nel gruppo con flusso normale una correlazione tra VO₂max e FVC, FEV₁, VC, IC; relazione inversa tra VE/CO₂ ed FVC, FEV₁ e VC, non con IC.

Nei pazienti con ipoafflusso polmonare esiste una correlazione tra VO₂max e FVC e FEV₁.

Nei soggetti con iperafflusso la correlazione è tra VO₂max e IC.

Nessuna evidenza significativa tra i parametri a riposo e durante l'esercizio nel gruppo con TCPC.

DISCUSSIONE :

In accordo con la letteratura, i nostri dati mostrano una compromissione della funzionalità respiratoria nei soggetti con CHD anche a distanza dall'intervento chirurgico, in particolare nelle cianogene, benché corrette precocemente, e nelle TCPC.

Un quadro restrittivo, misurato su TLC e VC, rappresenta il pattern più frequente: i pazienti con TCPC non sono solo i più spesso interessati (45%), in accordo con la letteratura⁶⁶, ma i più severamente colpiti, seguiti dai soggetti con CHD con ipoperfusione polmonare (TLC e VC rispettivamente 68,11±11,3% e 62,5±9,2%, e 71,11±7,9% e 69,25±9,46%).

Deformità toraciche, briglie aderenziali pleuriche e polmonari⁷⁸, secondarie alla chirurgia, contribuiscono limitando la mobilità e la capacità di espansione della gabbia toracica e quindi del polmone.

Pensiamo che anomalie strutturali che si instaurano precocemente siano alla base delle alterazioni funzionali che abbiamo documentato. L'emodinamica polmonare durante la vita fetale sembra influenzare la normale crescita di tessuto elastico e collagene, condizionando lo sviluppo polmonare nei periodi successivi⁶⁹⁻⁷³ e probabilmente neppure una chirurgia precoce

riesce ad annullare questo effetto⁵⁶, come dimostrano i nostri dati in tutte le categorie di CHD considerate, anche in quelle con flusso normale od aumentato.

Studi postmortem in soggetti con TOF hanno mostrato una riduzione del numero di alveoli^{67,68}, secondaria ad ipoperfusione, che si tradurrebbe funzionalmente come compromissione dei volumi polmonari. Nella nostra casistica, inoltre, tutti i pazienti con tetralogia di Fallot sono stati corretti mediante patch transanulare per eliminare l'ostruzione dell'efflusso destro, con perdita della competenza della valvola, e secondario aumento di stroke volume, dimensioni del ventricolo destro, e della rigidità del sistema con riduzione di volumi e compliance respiratori.

La relazione tra età all'intervento nei TCPC e volumi polmonari sembra dovuto più alla gravità della cardiopatia che ad una reale compromissione da atto chirurgico, mentre il numero di interventi subiti e relative sequele potrebbero essere responsabili di un'ulteriore riduzione dei volumi.

Abbiamo documentato anche quadri di iperinsufflazione soprattutto nelle CHD con iperafflusso (18,1%) e TCPC (20%) in base all'indice di Tiffeneau, e fino al 40% nei TCPC se considerate Raw e Gaw.

I meccanismi responsabili nei pazienti con iperafflusso potrebbero essere sovraccarico di volume capillare⁷⁴, la distensione dei vasi polmonari⁷⁵, la cardiomegalia⁷⁶, ed infezioni respiratorie frequenti.

Nei pazienti palliati con TCPC, invece, probabilmente il quadro ostruttivo è secondario ad una compromissione globale dello sviluppo polmonare (vie aeree ed alveoli) e riduzione delle escursioni toraciche, oltre che a distensione dei vasi, come mostrato da altri⁷⁷.

Secondo alcuni autori anche il timing chirurgico sembra sia importante: una chirurgia tardiva, cioè dopo il periodo di sviluppo attivo alveolare, peserebbe più della severità dell'ostruzione dell'efflusso destro, e lo shunt sistemico-polmonare sembrerebbe migliorare lo sviluppo alveolare anche su cardiopatie cianogene⁸⁶.

I nostri dati documentano anomalie di DLCO, dovuto a mismatch tra ventilazione e perfusione, nell'85% dei soggetti con TCPC, in cui persistono comunque nel 20% quando indicizzato per il volume alveolare (VA), che teoricamente elimina il fattore relativo la taglia del polmone; una riduzione significativa del DLCO nel 50% del gruppo con ipoafflusso e nel 20% circa per le altre 2, ma queste ultime risentono drasticamente della correzione per il VA.

Anche in questo caso crediamo che alla base ci siano alterazioni strutturali del letto vascolare secondarie alla perfusione. Studi istologici, infatti, hanno dimostrato nelle cardiopatie cianogene alterazioni a carico delle piccole arterie (media più sottile e lume di calibro aumentato, forma irregolare) e riduzione del numero di queste e degli alveoli^{79-80,84}.

Anche nei soggetti con TCPC è stato trovato che, pur in presenza di aumentati livelli di fattori angiogenetici, che i piccoli vasi sono sia strutturalmente alterati (dilatati e rimodellati, alterazioni occlusive dell'intima)⁸¹ che numericamente ridotti⁷⁷.

E', inoltre, opportuno sottolineare che i soggetti al momento dello studio con TCPC, nei primi anni di vita, quelli di attiva proliferazione alveolare, sono stati esposti a desaturazione cronica che può avere ulteriormente condizionato lo sviluppo del letto vascolare.

In accordo con la letteratura^{82,83}, anche noi abbiamo dimostrato una compromissione di DLCO nei pazienti con ridotto flusso

polmonare, in maggior parte Fallot, nel 50%, e circa nel 6% quando indicizzato per VA, suggerendo che le anomalie di diffusione in questo gruppo siano soprattutto da attribuire ad un limitato volume alveolare, tranne in quel 6% dove potrebbe intervenire un'anomalia della qualità degli scambi a livello della membrana alveolo-capillare.

La tesi della dipendenza struttura-funzione, verrebbe a nostro avviso confortata dal raro riscontro di anomalie della diffusione di gas nei soggetti con cardiopatia con iperafflusso, in cui studi biotici hanno mostrato solo ipertrofia della media vasale senza modificazioni del numero di vasi né di alveoli⁸⁵.

Anche il nostro studio, in accordo con altri lavori, ha documentato una capacità da sforzo marcatamente depressa nei pazienti con CHD, simile a quella osservata negli scompensati senza CHD.

Abbiamo trovato una riduzione significativa di VO₂ max, indice di tolleranza allo sforzo, in tutti i gruppi, come diversi lavori hanno mostrato⁸⁷⁻⁹⁵. Il nostro studio, tuttavia, rispetto ai precedenti, analizza il grado di limitazione funzionale in base al tipo di cardiopatia, quindi di anatomia, dei soggetti.

La limitazione durante l'attività fisica, presente in tutti, è più severa nei soggetti con TCPC, quindi in quegli individui con cardiopatia più complessa e funzionalmente "monoventricolare", in cui è persa la risposta cronotropo in seguito al tipo di chirurgia che utilizza il ventricolo presente per il circolo sistemico, sottraendo l'effetto della pompa cardiaca per il circolo polmonare.

Il contributo respiratorio nelle diverse CHHD ha probabilmente un peso diverso nel condizionare la tolleranza allo sforzo, che sicuramente è multifattoriale.

Abbiamo trovato alcune correlazioni tra funzionalità basale e da sforzo in tutti i gruppi tranne nei pazienti con TCPC, in cui, probabilmente, la componente emodinamica ha un peso nettamente superiore durante l'attività fisica rispetto alla funzione polmonare, seppure marcatamente ridotta.

Abbiamo, invece, dimostrato diverse correlazioni tra funzionalità basale e $VO_2\max$ e VE/VCO_2 slope nel gruppo con cardiopatia con normale flusso polmonare: in questi soggetti, infatti, contributo respiratorio ed emodinamico potrebbero avere un'importanza simile nell'adattamento allo sforzo.

Come già emerso in studi su pazienti adulti con scompenso cardiaco cronico⁹⁶, anche noi abbiamo documentato una correlazione tra CI e $VO_2\max$ nei pazienti con flusso normale ed aumentato: CI rappresenta il limite pratico di espansione del volume corrente durante l'esercizio fisico, per cui riducendosi determina un'iperinflazione dinamica con accorciamento della lunghezza dei muscoli inspiratori, e quindi calo della loro forza di contrazione, ed induce un aumento della forza elastica, del lavoro ventilatorio e del consumo d'ossigeno da parte dei muscoli respiratori con riduzione della tolleranza allo sforzo. In tali condizioni risulta anche un peggioramento dell'accoppiamento neuromeccanico, che rappresenta la relazione sforzo inspiratorio e volume corrente mobilizzato ed aumento della dispnea.

CONCLUSIONE:

La compromissione della funzionalità polmonare è un reperto molto frequente nelle CHD già sottoposte ad intervento chirurgico, specialmente nelle cianogene ed in quelle palliate con TCPC. Più frequenti sono i pattern restrittivi e meno presenti i quadri da iperinsufflazione.

Anche la diffusione dei gas è ridotta, ed anche questa con maggior severità nei soggetti con TCPC.

Riteniamo che alla base di queste compromissioni vi siano alterazioni strutturali, che si instaurano precocemente, secondarie allo stato di perfusione polmonare, e quindi caratteristica della CHD. Altri fattori, quali deformità toraciche, esiti fibrosi parenchimali e pleurici, conseguenze della chirurgia, possono ulteriormente partecipare alla limitazione.

La tolleranza allo sforzo risulta limitata in tutte le categorie di CHD studiate, in particolar modo nei pazienti con TCPC.

La relazione tra funzionalità a riposo e sotto sforzo è presente in tutti i gruppi tranne nei TCPC, ed è in quello con flusso polmonare normale che abbiamo documentato il maggior numero di correlazioni, probabilmente perché nella genesi della limitazione la componente emodinamica e ventilatoria hanno un peso comparabile. Nei soggetti con TCPC, invece, probabilmente il contributo emodinamico supera quello respiratorio durante l'esercizio.

Figura 1: Capacità polmonare totale (espressa in % del predetto)

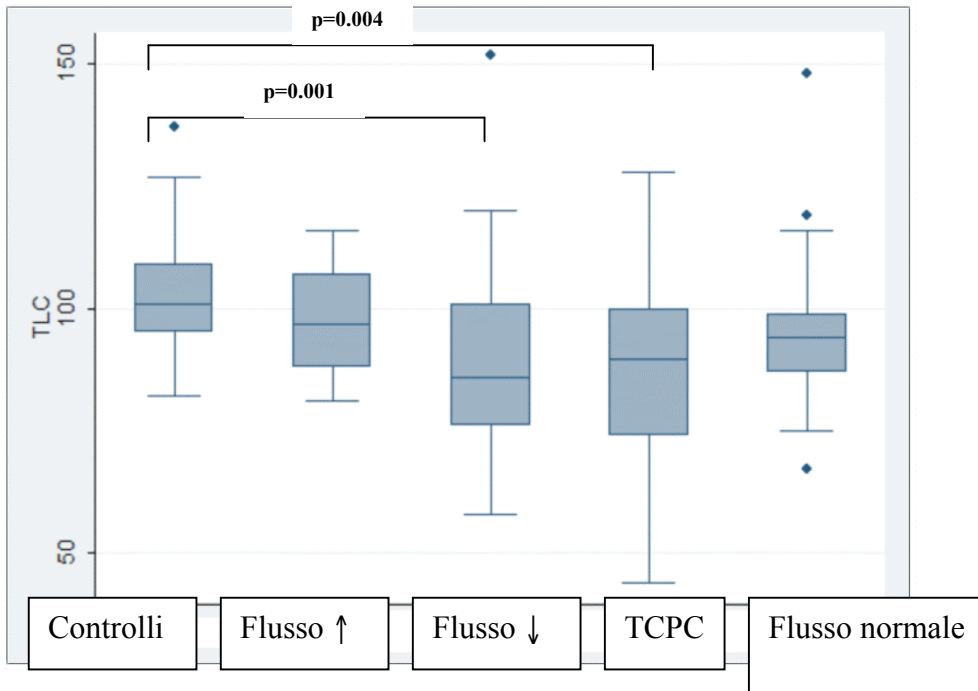


Figura 2: Capacità inspiratoria (CI espressa in % del predetto)

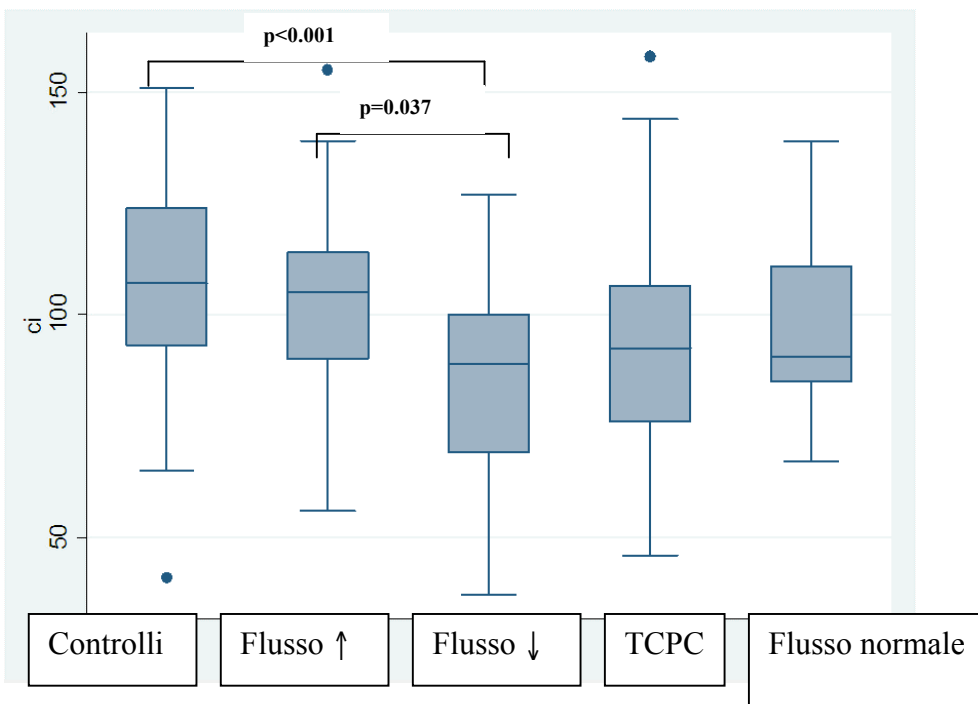


Figura 3: Scatter graph di VO2max vs FVC (%) nei pz con CHD distinte secondo il flusso polmonare

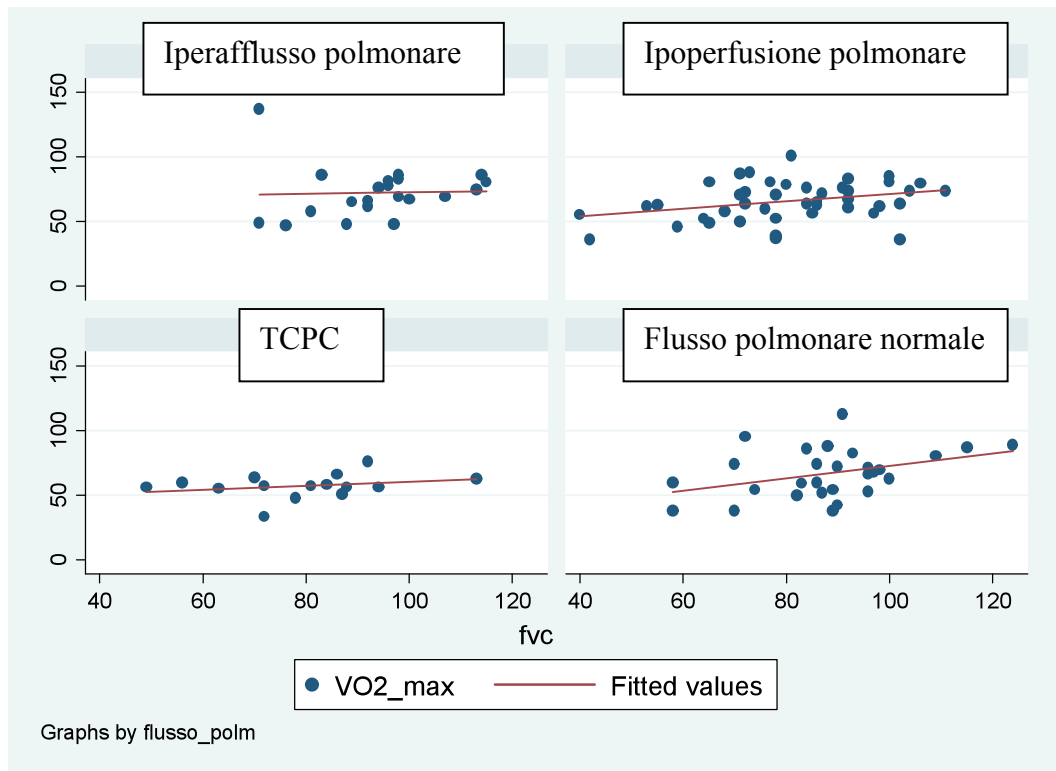


Figura 4: Scatter graph di VO2max vs FEV1 (%) nei pz con CHD distinti in base al flusso polmonare

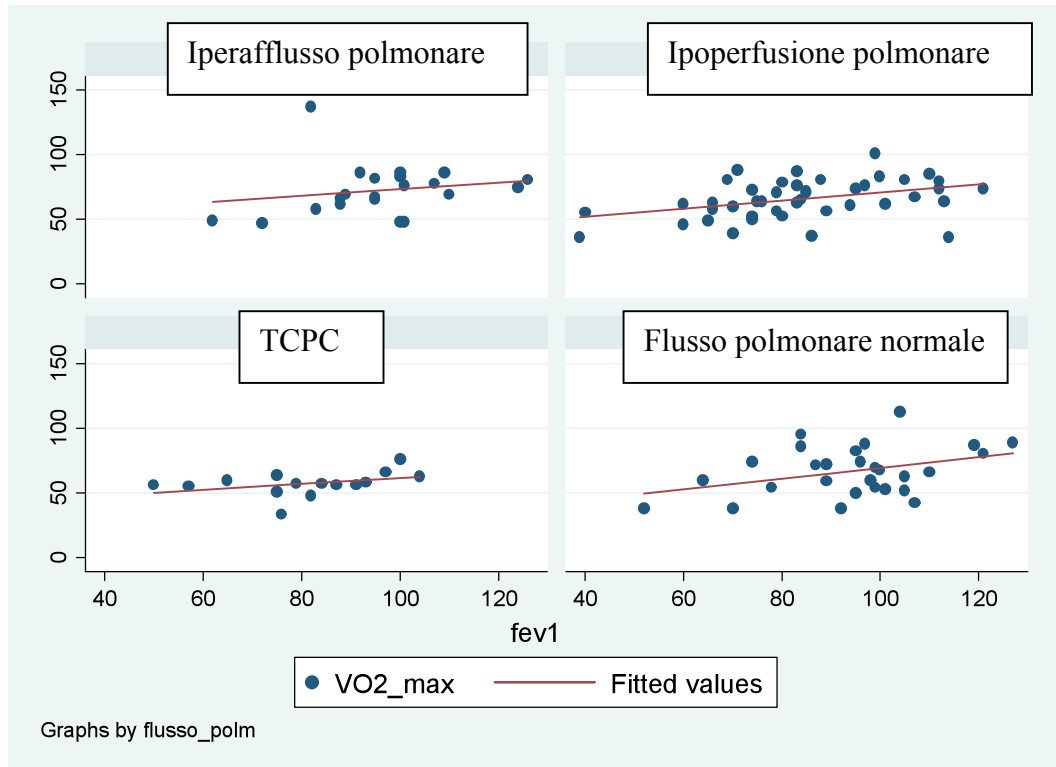


Figura 5: scatter graph di VO2max vs CV (%) nei pz con CHD distinti in base al flusso polmonare

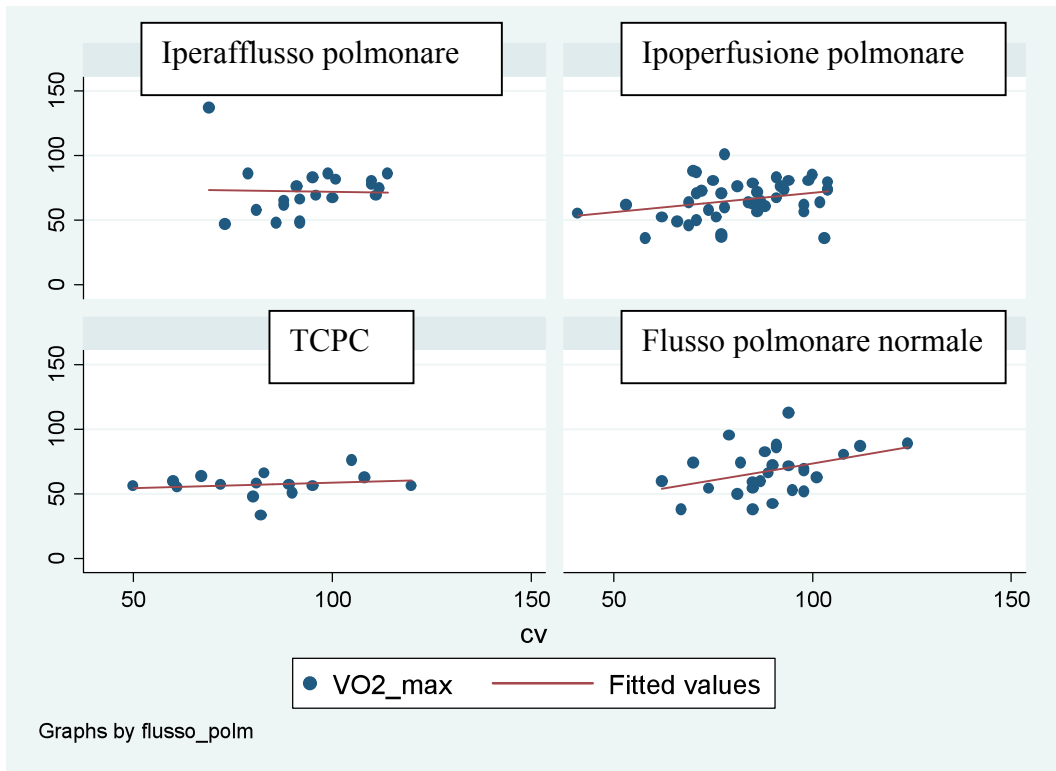


Figura 6: scatter graph di VE/VCO2 slope vs FVC (%) nei pz con CHD distinti in base al flusso polmonare

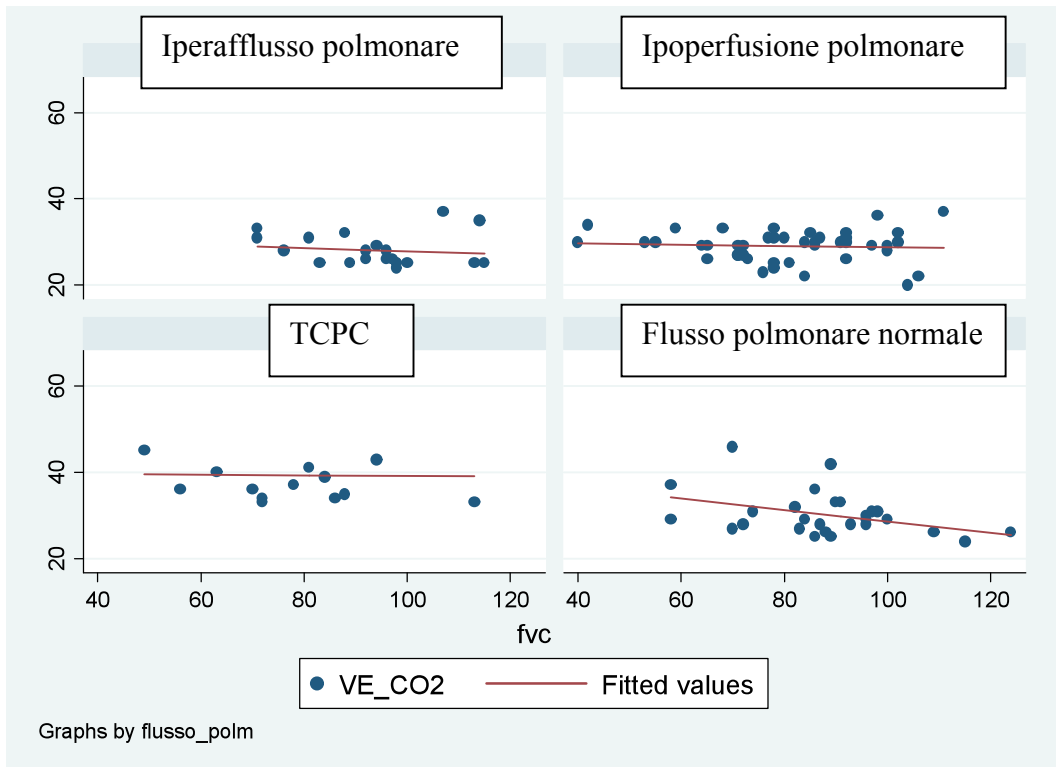
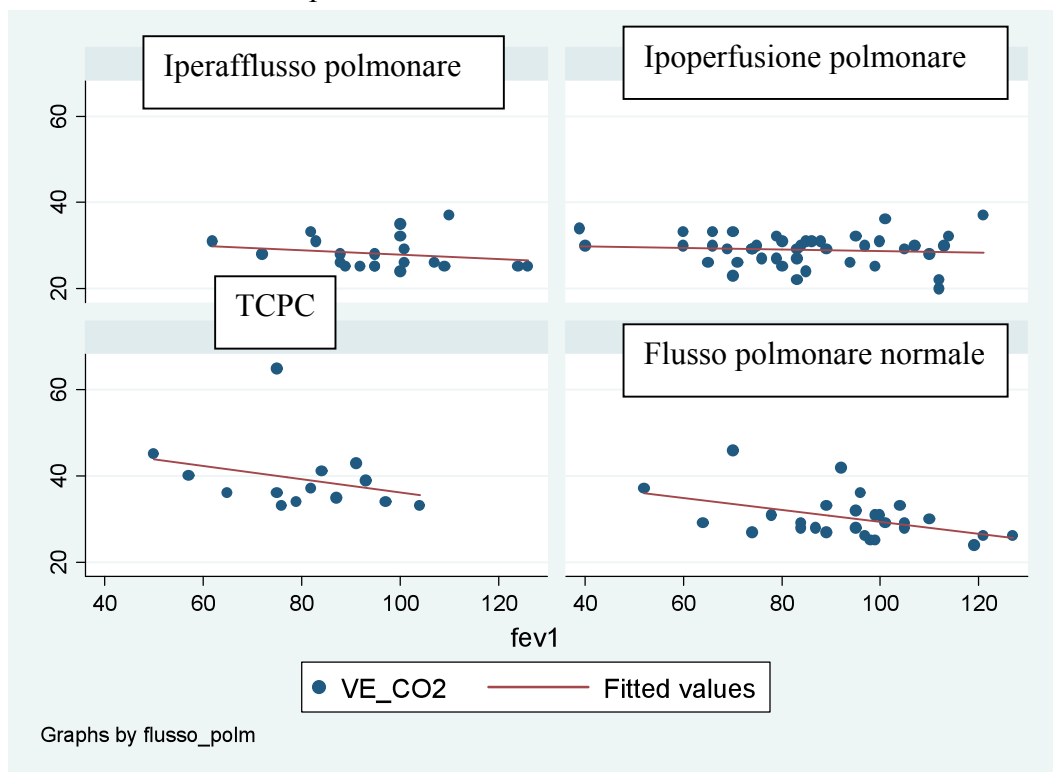


Figura 7: scatter graph di VE/VCO2 slope vs FEV1 (%) nei pz con CHD distinti in base al flusso polmonare



BIBLIOGRAFIA:

- 1) Deanfield J, Thaulow E. Management of grown up congenital heart disease *Heart* 2000; 84: 46-52
- 2) Silka M, Hardy BG. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects *JACC* 1998; 32: 245-251.
- 3) Stark J, Gallivan S. Mortality rates after surgery for congenital heart defects in children and surgeon's performance. *Lancet* 2000;355: 1004-1007
- 4) Vonder Muhll I, Cumming G. Risky business: insuring adults with congenital heart disease. *EurHeart J* 2003; 24: 1595-1600;
- 5) Gatzoulis MA. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study *Lancet* 2000; 356:975-81
- 6) Yau KI, Fang LJ, Wu MH. Lung mechanics in infants with left to right shunt congenital heart disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 42-7
- 7) Freezer NJ, Lanteri CJ, Sly PD. Effect on pulmonary blood flow on measurements of respiratory mechanics using the interrupter technique. *J Appl Physiol* 1993; 74:1083-8
- 8) Davies CJ, Cooper SG, Fletcher ME, Hatch DJ, Helms PJ, Gordon I, Stocks J. Total respiratory compliance in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 155-61
- 9) Bancalari E, Jesse MJ, Gelband H, Garcia O. Lung mechanics in congenital heart disease with increased and decreased pulmonary blood flow. *J Pediatr* 1977; 90: 192-5
- 10) Griffin AJ, Ferrara JD, Lax JO, Cassels DE. Pulmonary compliance. AN index of cardiovascular status in infancy. *AM J Dis Child* 1972 ; 123 :89-95
- 11) Howlett G. Lung mechanics in normal infants and infants with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1972; 47: 707-15.
- 12) Phelan PD, Gillam GL, Menahem SA, Coombs E, Venables AW. Respiratory function in infants with ventricular septal defect. *Aust Pediatr J* 1972 ; 8 : 79-85
- 13) Di Carlo JV, Raphaely RC, Steven JM. Pulmonary mechanics in infants after cardiac surgery. *Critic Care Med* 1992; 20: 22-7
- 14) Schindler MB, Bohn DJ, Bryan AC, Cutz E, Rabinovitch M. Increased respiratory system resistance and bronchial smooth muscle hypertrophy in children with acute postoperative pulmonary hypertension. *AM J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1347-52
- 15) Petak F, Janosi TZ, Myers C, Fontao F, Habre W. impact of elevated pulmonary blood flow and capillary pressure on lung responsiveness. *J Appl Physiol* 2009; 107: 780
- 16) Di Carlo JV, Steven JM. Respiratory failure in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 525-42
- 17) Stayer SA, Diaz LK, East DL, Gouvion JN, Vencill TL, McKenzie ED, Andropoulos DB. Changes in respiratory mechanics among infants undergoing heart surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 49-55
- 18) Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhè P, Safran D. High volume, zero balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85:956-76

- 19) Naik SK, Knight A, Elliot M. A prospective randomised study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 1991; 84: III422-431.
- 20) Onoe M, Oku H. Modified ultrafiltration may improve postoperative pulmonary function in children with ventricular septal defect. *Surg Today* 2001; 31: 586-90
- 21) Barnas GM, Watson RJ, Green MD, Sequeira AJ, Gilbert TB, Kent J, Villamater E. Lung and chest wall properties before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1994; 76: 166-75
- 22) Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatuga CP. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thor Surg* 1999; 68:1107-1115
- 23) Polese G, Lubli P, Mazzucco A, Luzzani A, Rossi A. Effects of open heart surgery on respiratory mechanics. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1092-9
- 24) Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Fehr J, Schmid ER, Turina MI. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass : are neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108: 1551-6
- 25) Royston D, Minty BD, Higenbottam TW, Wallwork J, Jones GJ. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 139-143.
- 26) Haslam PL, Backer CS, Hughes DA, McNaughton PD, Moat NE, Dewar A, Aggarwal A, Evans TW. Pulmonary surfactant composition early in development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass: prophylactic use of surfactant therapy. *Int J Exp Pathol* 1997; 78: 277-289.
- 27) Zimmerman GA, Amory DW. Transpulmonary polymorphonuclear leukocyte number after cardiopulmonary bypass. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126: 1097-1098.
- 28) Raijmakers PG, Groenvelde AB, Schneider AJ, Teule GJ, Van Ligen A, Eijssman L, Thijs LG. Transvascular transport of ⁶⁷Ga in the lung after cardiopulmonary bypass. *Chest* 1993; 104: 1825-1832.
- 29) Groenvelde AB. Radionuclide assessment of pulmonary microvascular permeability. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 449-461.
- 30) Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, Rinker C. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 237-244
- 31) Rabinovitch M, Keane JF, et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation* 1984; 69: 655-67
- 32) Vincent RN, Lang P, Elixson EM, Jonas R, Castaneda AR. Extravascular lung water in children immediately after operative closure of either isolated atrial septal defect or ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1985; 56: 536-9
- 33) Turkoz R, Yorukoglu K, Akcay A, Yilik L. The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:339-46
- 34) McGowan FX Jr, Ikegami M, del Nido PJ, Mtoyama EK, Kurland G, Davies PJ, Siewers RD. Cardiopulmonary bypass reduce surfactant activity in children. *Thorac Cardiovasc Sur* 1993; 106: 968-977.

- 35) Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, Rinker C. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 237-244
- 36) Maehara T, Novak I, Wyse RK, Elliot MJ. Perioperative monitoring of total body water by bio-electrical impedance in children undergoing open heart surgery. *Eur J CardioThor Surg* 1991; 5:258-64
- 37) Gilliland He, Armstrong MA, McMurray TJ. The inflammatory response to pediatric cardiac surgery: correlation of granulocyte adhesion molecule expression with postoperative oxygenation. *Anest Analg* 1999; 89:1188-91
- 38) Macnaughton PD, Braude S, Hunter DN, Denison DM, Evans TW. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1992; 20:1289-94;
- 39) Gilliland He, Armstrong MA, McMurray TJ. The inflammatory response to pediatric cardiac surgery: correlation of granulocyte adhesion molecule expression with postoperative oxygenation. *Anest Analg* 1999; 89:1188-91
- 40) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1831-9
- 41) Birdi I, Regragui IA; Izzat MB, Alonso C, Black AM, Bryan AJ, Angelini GD. Effects of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas exchange after coronary artery operations. *Ann Throac Surg* 1996; 61:118-123.
- 42) Ranucci M, Soro G, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Candido G, Tembalo S. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997;12: 309-315
- 43) Torii K, Iida K, Miyazaki Y, Saga S, Kondoh Y, Taniguchi H, Taki F, Takagi K, Matsuyama M, Suzuki R. Higher concentration of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 43-46
- 44) Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothor Surg* 2000; 18:31-37.
- 45) Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kx WJ. Hyperprocalcitonemia in patients with non-infectious SIRS and lung dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89:93-104
- 46) Becker KL, Silva OL, Snider RH. The pathophysiology of pulmonary calcitonin. In: Becker KL, Gazdar AF, eds. *The endocrine lung in health and disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1984: 277-299;
- 47) Greenspan JS, Davis DA, Russo PA, Wolfson MR, Shaffer TH. Operative creation of a left to right cardiac shunt: pulmonary functional sequelae. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 927-32.

- 48) Greenspan JS, Davis DA, Russo PA, Speziali G, Antunes MJ, Spitzer AR, Shaffer TH. Infant thoracic surgery: procedure-dependent pulmonary response. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 878-80)
- 49) Sulc J, Samánek M, Zapletal A, Vorísková M, Hucín B, Skovránek J. Lung function in VSD patients after correlative heart surgery. *Pediatr Cardiol* 1996;17:1-6.
- 50) Jonsson H Ivert T, Jonasson R, Wahlgren H, Holmgren A, Björk VO. Pulmonary function in 13 to 26 years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1002-1009.
- 51) Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, Horneffer PJ, Kidd L. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of Fallot. *J AM Coll Cardiol* 1991; 17(2): 461-6.
- 52) Wessel HU, Weiner MD, Paul MH, Bastanier CK. Lung function in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82(4):616-28.
- 53) Bedell GN, Adams RV. Pulmonary diffusion capacity during rest and exercise. A study of normal persons and persons with atrial septal defect, pregnancy and pulmonary disease. *J Clin Invest* 1962.
- 54) Schofield PM, Barber PV, Kingston T. Preoperative and postoperative pulmonary function test in patients with atrial septal defect and their relation to pulmonary artery pressure and pulmonary systemic flow ratio. *Br Heart J* 1985;54: 577-82.
- 55) Yoshioka T, Kunieda T, Naito M, Fukunaga Y, Okubo S, Nakanishi N. Effect of pulmonary hemodynamics on lung function in adult patients with atrial septal defect. *Jpn Circ J* 1985 ; 49 :960-66.
- 56) Sulc J, Andarle V, Hrudá J, Samánek M, Zapletal A. pulmonary function in children with atrial septal defect before and after heartsurgery. *Heart* 1998; 80: 848-88
- 57) Wood TF. Mechanics of breathing in mitral stenosis *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:52-60.
- 58) Lubica H. Pathologic lung function in children and adolescents with congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 314-315
- 59) Davies H, Gazetopoulos N. Lung function in patients with left to right shunt *Br Heart J* 1967; 29:317-26.
- 60) Cowen ME, Jeffrey RR, Drakeley MJ, Mercer JL, Meade JB, Fabri BM. The results of surgery for atrial septal defect in patients aged fifty years and over. *Eur Heart J* 1990; 11:29-34
- 61) Sulc J Samánek M, Zapletal A. Lung function in atrial septal defect after heart surgery. *Int J Cardiol* 1992;37: 15-21
- 62) Girardet JP, Gaultier C, Boulé M, Magnier S, Duclos M, Fontaine JL. Functional respiratory disorders in children with left-to-right shunt. *Arch Mal Coeur* 1981; 74: 1147-55
- 63) Haughton V. Changes in pulmonary compliance in patients undergoing cardiac surgery. *Dis Chest* 1968; 53: 617-628

- 64) Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR, Reid L. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation* 1984; 69:655-67
- 65) Rhodes J, Curran TJ, Laurel C. Impact of cardiac rehabilitation on the exercise function of children with serious congenital heart disease. *Pediatrics* 2005; 116: 1339-45
- 66) Ohuchi H, Ohashi H, Takasugi H, Yamada O, Yagihara T, Echigo S. Restrictive ventilatory impairment and arterial oxygenation characterize rest and exercise ventilation in patients after Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 513-521
- 67) Hislop A, Reid L. Structural changes in pulmonary arteries and veins in tetralogy of Fallot. *Br Heart J* 1973; 35: 1178-83.
- 68) Johnson RJ, Haworth SG. Pulmonary vascular and alveolar development in tetralogy of Fallot: a recommendation for early correction. *Thorax* 1982; 37:893-901
- 69) Rudolph AM. Comment: Pulmonary hypertension: it all begins with EVE (endogenous vascular elastase). *Isr J Med Sci* 1996; 32: 809-10.
- 70) Rosengart R, Fishbein M, Emmanouilides GC. Progressive pulmonary vascular disease after surgical correction (Mustard procedure) of transposition of great arteries with intact ventricular septum. *AM J Cardiol* 1975; 35:107-11)
- 71) Wallgren G, Geubelle F, Koch G. Studies of the mechanics of breathing in children with congenital lesion. *Acta Pediatr* 1960; 49:415-25
- 72) DeTroyer A, Yearnault JC, Engkert M. Mechanics of breathing in patients with atrial septal defect. *AM Rev Respir Dis* 1977; 15:413-21.
- 73) Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR, Reid L. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation* 1984; 69:655-67
- 74) Englert M. Pulmonary capillary blood volume in conditions of high pulmonary blood flow: pneumonectomy and congenital cardiac malformation with left to right shunt. *Progress in Respiratory Research* 1970; vol 5, Karger, Basel pp 338-345
- 75) Hogg JC, Agarawal JB, Gardiner AJS, Palmer WH, Macklem PT. Distribution of airway resistance with developing pulmonary edema in dogs. *J Appl Physiol* 1970; 32:20-24
- 76) Stanger P, Lucas RV, Edwards JE. Anatomic factors causing respiratory distress in acyanotic congenital disease. *Pediatrics* 1969; 43: 760-69
- 77) Starnes SL, Duncan BW, Kneebone JM, Rosenthal GL, Patterson K, Fraga CH, Kilian KM, Mathur SK, Lupinetti FM. Angiogenic proteins in the lungs of children after cavopulmonary anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(3): 518-523
- 78) Yaginuma G, Mohri H, Takahashi T. Distribution of arterial lesions and collateral pathways in the pulmonary hypertension of congenital heart disease: a computer aided reconstruction study. *Thorax* 1990; 45: 586-590
- 79) Zhang XT, Liu YL, Ruan YM, Yu CT, Liu L. Lung pathology of complex congenital heart defect with diminished pulmonary blood flow but without aortopulmonary collateral artery and patent ductus arteriosus in infants and young children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008; 10(3): 311-14

- 80) Zhang XT, Ruan YM, Liu YL, Yu CT. Quantitative structural study of pulmonary artery in patients with pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Zhongguo Yi Xue Yuan Xin Bao* 2004; 26(3):241-46
- 81) Xu YQ, Liu YL, Lü XD, Ruan YM, Yu CT. Further development of pulmonary artery after glenn procedure: effect of different antegrade pulmonary blood flows on cyanotic congenital heart defects. *Zhongguo Ye Xue Ke Yuan Bao* 2008; 30; 717-22
- 82) Takkunen O, Mattila S, Nieminen MS, Sovijärvi AR, Luosto R, Merikallio E. Cardiorespiratory function after correction of tetralogy of Fallot. *Scan J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 21:21-6.
- 83) Tomassni TL, Galioiti FM et al. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1290-3
- 84) Zhang XT, Lui YL, Ruam YM, Yu CT. Relationship between the quantitative structural study of lung and the right ventricle outflow tract reconstruction in infants with tetralogy of Fallot. *Zhongguo Ye Xue Ke Yuan Bao* 2006; 28:402-05
- 85) Juaneda E, Haworth SG. Double inlet ventricle: lung biopsy findings and implications for management. *Br Heart J* 1985; 53: 515-19
- 86) Gaultier C, Boule M, Thibert M, Leca F. Resting lung function in children after repair of tetralogy of Fallot. *Chest* 1986; 561-67
- 87) Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Nayran S, Broberg CS ; Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilsn PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease : comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828-835
- 88) Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, Freeman M, Liu P, Siu S, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with various congenital heart disease. *AM J Cardiol* 2001; 87: 310-314
- 89) Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, Warsi MA, Liu P, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2002; 12: 554-559.
- 90) Hechter S, Webb G, Fredriksen PM, Benson L, Merchant N, Freeman M, Veldtman G, Warsi MA, Siu S, Liu P. Cardiopulmonary exercise performance in adult survivors of the Mustard procedure. *Cardiol Young* 2001; 11: 407-14.
- 91) Harrison Da, Liu P, Walters JE, Goodman JM, Siu SC, Webb GD, Williams WG, McLaughlin PR. Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1016-1021
- 92) Paul MH, Wessel HU. Exercise studies in patients with transposition of great arteries after atrial repair operations(Mustard/Senning): a review. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 49-55
- 93) Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, Di Donato R, Sanders SP. Clinical outcome in 183 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2065-73
- 94) Ovroutski S, Ewert P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2010; 37: 204-209

- 95) Giardini A, Hager A, Lammers AE, Derrick G, Muller J, Diller GP, Dimopoulos K, Odendaal D, Gargiulo G, Picchio FM, Gatzoulis MA. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1548-55
- 96) Nanas S, Nanas J, Papazachou O, Kassiotis C, Papamichalopoulos A, Milic-Emili J e Roussos C. Resting lung function and hemodynamic parameters as predictors of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2003; 123:1386-1393