

Alma Mater studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca

Ciclo XXIV

**Settore scientifico-disciplinare di afferenza: MED/ 11 – Malattie
dell'Apparato Cardiovascolare**

**Valutazione non invasiva del ventricolo destro nei pazienti con
tetralogia di Fallot sottoposti ad intervento correttivo**

Presentata da: Dr. Tammam Hasan

Coordinatore Dottorato

Relatore

Ch.mo Prof. Angelo Branzi

Ch.mo Prof. Fernando Maria Picchio

Esame finale anno 2012

Abstract

L'obiettivo dello studio è stato valutare la funzione del ventricolo destro nei pazienti con sovraccarico di volume del ventricolo destro (in caso di tetralogia di Fallot o atresia polmonare + DIV) sottoposti ad intervento correttivo con una misura ecocardiografia facilmente applicabile; inoltre studiare il rapporto tra il ProBNP e la funzione contrattile del ventricolo destro, la dilatazione dell'atrio destro, e le conseguenze dell'insufficienza polmonare.

Metodi:

Lo studio ha incluso 50 pazienti (50 % maschi; età media $30,64 \pm 13,30$ anni) con precedente intervento cardio chirurgico di TDF (90%) o atresia polmonare+ DIV (10%). (49 pz) hanno eseguito una RM cardiaca e valutazione clinica, (47 pz) un ecocardiogramma, (48 pz) un ECG, (34 pz)un test cardiopolmonare, (29 pz) un dosaggio di ProBNP.

Risultati:

La velocità dell'onda S ($p < 0,0001$), il TAPSE ($p < 0,0001$) correla in modo significativo con la FE del VDX stimata con la MRI cardiaca.

Il VO2 max era $27,93 \pm 12,91$ ml / kg/min, il 15% dei pazienti aveva il VE/VCO2 picco > 35 .

Il ProBNP correla in modo positivo e significativo con l'area dell'atrio destro ($p = 0,0001$), e negativo e significativo con il VO2 max ($p = 0,04$).

Coloro che hanno l'insufficienza polmonare maggiore (PVR frazione $> 30\%$) hanno un aumento significativo del volume del telediastolico del ventricolo destro ($p = 0,01$), consumo di ossigeno massimale ridotto ($p = 0,04$), e frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore ($p = 0,02$) rispetto al gruppo di pazienti con $PVR \leq 30$.

Conclusione:

Il TAPSE e la velocità dell'onda S sono strumenti fondamentali e possono diventare la tecnica di scelta per la valutazione di routine della funzione sistolica del VDX nel follow-up nei pazienti adulti affetti da tetralogia di Fallot. Il monitoraggio del Pro BNP è probabilmente una scelta, data la semplicità e le loro informazioni che correlano con il test cardiopolmonare. Vista l'interazione ventrico-ventricolare; quindi le misure volte a mantenere o ripristinare il funzionamento della valvola polmonare potrebbero preservare la funzione biventricolare.

Indice

INTRODUZIONE.....	pagina 7
1- I problemi legati alla correzione chirurgica	pagina 8
2- FISIOPATOLOGIA DELLA TETRALOGIA DI FALLOT OPERATA	pagina 9
3- La tolleranza allo sforzo.....	pagina 15
4- PROGNOSI POSTOPERATORIA	pagina 16
5- FOLLOW UP POST-OPERATORIO.....	pagina 17
5.1 Ruolo della Risonanza Magnetica Cardiaca nel follow up postoperatorio.....	pagina 18
5.2 il ruolo del test cardiopolmonare nel follow up postoperatorio....	pagina 20
6- Scopo dello studio.....	pagina 21
7- Metodi e materiali.....	pagina 22
7.1 caratteristiche dei Pazienti.....	pagina 23
7.2 Ecocardiogramma.....	pagina 24
7.3 RM Cardiaca.....	pagina 27
7.4 Il test cardiopolmonare.....	pagina 27
7.5 Livelli sierici di NT-ProBNP.....	pagina29
8- Analisi statistiche.....	pagina 29
9- Risultati.....	pagina29
9.1 Parametri ecocardiografici.....	pagina 29
9.1.1 Le dimensioni delle camere cardiache destre.....	pagina29

9.1.2	La funzione sistolica del ventricolo destro.....	pagina30
9.1.3	La funzione diastolica del ventricolo destro.....	pagina 32
9.1.4	Il tratto di efflusso del ventricolo destro.....	pagina32
9.1.5	Il rapporto tra la geometria del ventricolo destro e quella del ventricolo sinistro.....	pagina 32
9.2	La risonanza magnetica cardiaca.....	pagina 33
9.3	La funzione sistolica del ventricolo destro : La correlazione tra l'ecocardiogramma e la risonanza magnetica cardiaca.....	pagina33
9.4	l'ECG.....	pagina 36
9.5	Il test cardiopolmonare.....	pagina37
9.6	il ProBNP.....	pagina40
9.7	Le conseguenze dell'insufficienza polmonare.....	pagina 42
9.8	Il rapporto tra il ventricolo destro e il sinistro.....	pagina 45
9.10	Sintesi dei risultati.....	pagina 49
10	Discussione.....	pagina 50
10.1	La funzione sistolica del ventricolo destro nei pazienti adulti con tetralogia di Fallot stimata dall'ecocardiografia.....	pagina 50
10.2	La durata QRS.....	pagina 52
10.2	il ProBNP.....	pagina 52
10.3	il test cardio polmonare.....	pagina 53

10.4 l'interazione tra la funzione del ventricolo destro e del ventricolo sinistro.....	pagina 55
10.5 Le conseguenze dell'insufficienza polmonare.....	pagina 56
11 Conclusione.....	pagina 57
12 BIBLIOGRAFIA.....	pagina 58

La TETRALOGIA DI FALLOT

INTRODUZIONE:

La tetralogia di Fallot è la più frequente cardiopatia cianotizzante.

Essa è caratterizzata morfogeneticamente da un'abnorme deviazione in alto e in avanti del setto infundibolare che porta da una parte al mancato allineamento con il restante setto interventricolare (difetto settale interventricolare da male allineamento) e dall'altro ad un restringimento del tratto di efflusso del ventricolo destro (stenosi infundibolare polmonare, displasia-stenosi valvolare).

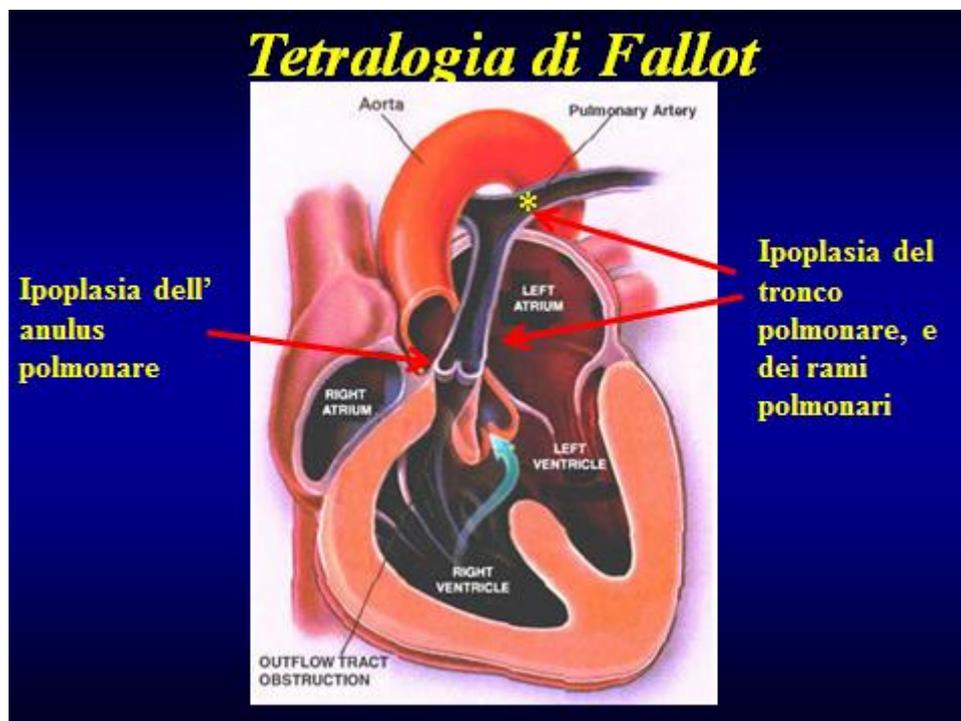


Figura 1 Tetralogia di Fallot. 1. stenosi polmonare; 2. difetto interventricolare; 3. aorta a cavaliere; 4. ipertrofia del ventricolo destro.

Dei pazienti con TdF, il 79.9% presenta la variante con stenosi polmonare, mentre il 18.3% è affetto da TdF con atresia polmonare (1).

In una piccola percentuale di casi non si forma la valvola polmonare “agenesia della valvola polmonare”

I progressi della terapia chirurgica hanno ridotto la mortalità di questa patologia dal

50% degli anni '50 al 2% di oggi (2,3). La correzione chirurgica prevede la chiusura del difetto interventricolare, la ricostruzione dell'efflusso ventricolare destro (tramite un patch infundibolare e valvulotomia, o un patch transannulare più o meno esteso fino all'origine dei rami, o tramite un condotto protesico o biologico tra ventricolo destro ed arteria polmonare nei casi con anomala origine della discendente anteriore dalla coronaria destra invece che dalla sinistra), e la risoluzione di eventuali stenosi delle arterie polmonari (4).

Chiusura del DIV

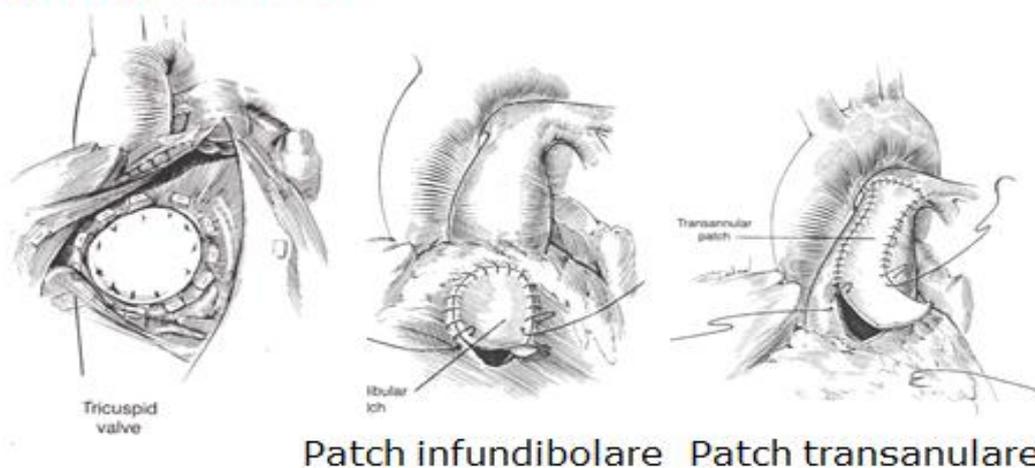


Figura 2 la correzione chirurgica della TDF

I problemi legati alla correzione chirurgica sono:

- A)** presenza di una cicatrice estesa sulla parete libera del ventricolo destro substrato di aritmie ventricolari ripetitive, causa di morte improvvisa.
- B)** effetti a distanza dell'insufficienza polmonare residua sulla cavità ventricolare destra.
- C)** possibile disfunzione del ventricolo sinistro in pazienti operati tardivamente che hanno avuto per lungo tempo un'anastomosi aorto-polmonare.

Obiettivi del follow-up sono pertanto il monitoraggio della funzione ventricolare, particolarmente quella del ventricolo destro, e l'identificazione dei pazienti a rischio di morte improvvisa.

2 FISIOPATOLOGIA DELLA TETRALOGIA DI FALLOT OPERATA

2.1 l'insufficienza polmonare dopo la correzione

La risoluzione dell'ostruzione della via di efflusso destra nella Tetralogia di Fallot spesso provoca una insufficienza polmonare nella maggior parte dei pazienti. Sia le evidenze sperimentali sia i dati clinici mostrano che la severità dell'insufficienza polmonare può aumentare col tempo (5,6,7).

Il grado dell'insufficienza è determinato da:

- (1) area dell'orifizio del rigurgito.
- (2) compliance del ventricolo destro.
- (3) differenza di pressione diastolica tra il tronco polmonare e il ventricolo destro.
- (4) capacità delle arterie polmonari.
- (5) durata della diastole.

Questi fattori sono messi in relazione dal principio di Torricelli (8):

Volume rigurgitante = $ROA \times C \times DT \times (P_2 - P_1)^{0,5}$

Dove ROA=area dell'orifizio del rigurgito; C=costante; DT=durata della diastole;

(P₂-P₁)= differenza di pressione diastolica tra il tronco polmonare e il VDX

Insufficienza polmonare

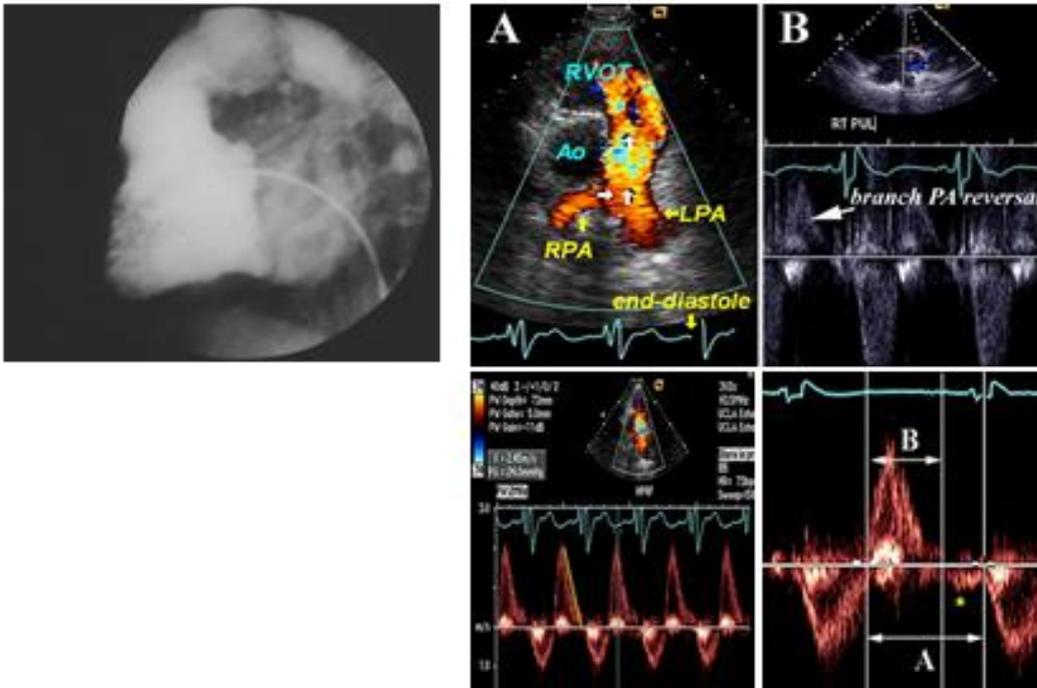


Figura 3 l'insufficienza polmonare.

A differenza dell'insufficienza aortica, la differenza tra pressione diastolica delle arterie polmonari e del ventricolo destro è bassa.

Al momento dell'intervento correttivo per Tetralogia di Fallot, il ventricolo destro è ipertrofico e la sua compliance è bassa, il diametro del tronco polmonare e delle diramazioni principali sono ipoplasiche o normali, e la loro capacitanza è ridotta, e la frequenza cardiaca è relativamente alta, con durata della diastole ridotta.

Nonostante che l'orifizio valvolare dopo la riparazione sia ampio, la combinazione dei fattori elencati sopra minimizzano l'impatto dell'insufficienza polmonare. Col passare del tempo, tuttavia, il sovraccarico di volume destro porta ad un progressivo aumento delle dimensioni e della compliance sia del ventricolo destro sia delle arterie polmonari; in combinazione con una maggior durata della diastole data da una riduzione della frequenza cardiaca in rapporto all'età; questi cambiamenti determinano un progressivo aumento del grado d'insufficienza.

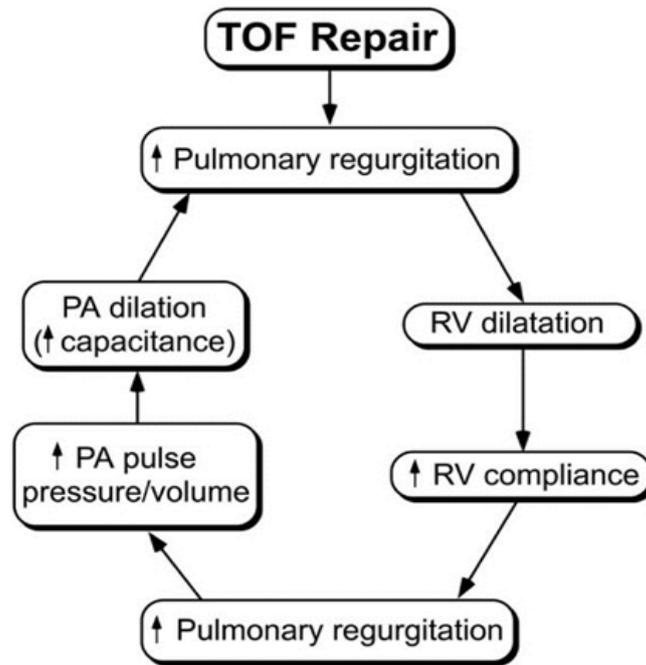


Figura 4 Alcuni dei fattori che influenzano la progressione della insufficienza polmonare dopo la correzione del TdF (9) .

2.2 Effetti del sovraccarico di volume cronico sul ventricolo destro

Un numero crescente di esperienze cliniche e di evidenze sperimentali puntano a trovare similitudini tra le risposte fisiopatologiche al sovraccarico cronico di volume tra il ventricolo destro e quello sinistro. Inoltre, studio in vitro che ha mostrato proprietà intrinseche simili tra le miofibrille dei due ventricoli, compresa la loro risposta alle condizioni di sovraccarico di volume e di pressione (10,11,12). Poiché la fisiopatologia del ventricolo sinistro in risposta all'insufficienza valvolare aortica è stata studiata in dettaglio, possiamo riferirci ad esso per spiegare il meccanismo adattivo del ventricolo destro (13,14).

Gli autori dividono la risposta del ventricolo sinistro all'insufficienza aortica in 4 fasi:

1) Fase di compenso: con aumento del volume telediastolico e ipertrofia sia eccentrica che concentrica. A livello cellulare la dilatazione ventricolare è caratterizzata da allungamento e aggiunta in serie di miofibrille, e diminuzione del contenuto di collagene. A livello della funzionalità di pompa, queste modificazioni

danno un aumento del volume telediastolico e un relativo mantenimento del rapporto massa-volume (ipertrofia compensata), dello stress delle fibre in telesistole e della funzione sistolica globale. Questa fase può durare per molti anni o anche decenni.

2) Fase di fallimento dei meccanismi di compenso: con continua dilatazione ventricolare ma con ridotto rapporto massa-volume (ipertrofia inadeguata) e aumentato afterload (stress telesistolico). Di conseguenza il tasso e il grado con cui le fibre si accorciano cala. Questo stadio si manifesta con ridotta funzione sistolica globale mentre la contrattilità miocardica intrinseca rimane relativamente normale.

3) Fase reversibile di ridotta contrattilità miocardica. Nei primi tempi la compromissione della contrattilità può essere reversibile e l'eliminazione del sovraccarico pressorio può esitare nel recupero della funzione di pompa.

4) Fase di danno miocardico irreversibile associato a fibrosi e aumento del collagene interstiziale. In questa fase la sostituzione valvolare può essere tollerata e dare un miglioramento clinico, tuttavia la disfunzione miocardica persiste (15,16,17).

Nonostante la fisiopatologia del ventricolo destro sia molto simile a quella del ventricolo sinistro, esistono importanti differenze. Ne sono esempi: la geometria della camera, l'architettura delle miofibrille, il pattern di contrazione della camera, l'anatomia delle coronarie e la dinamica dei flussi, la disposizione del sistema di conduzione e l'influenza della funzione e delle dimensioni del ventricolo sinistro. Geva e al. hanno condotto studi su pazienti dopo correzione di Tetralogia di Fallot usando la risonanza magnetica cardiaca e hanno fornito spiegazioni sui meccanismi ventricolari e sulle implicazioni cliniche di questa popolazione (9).

Anomalie strutturali

Anomalie funzionali

Inerente alla riparazione TOF

Rimozione parziale o totale del tessuto della valvola polmonare

La cicatrice dell'infundibolotomia

La resezione del VDx.

La cicatrice atriale.

Il patch per la chiusura del DIV

Lesioni residue o ricorrenti

Ostruzione alla via di uscita del VDx.

Stenosi dell'arteria polmonare

Difetto del setto ventricolare

Difetto del setto interatriale

Lesioni acquisite

Anomalie della valvola tricuspide

Aneurisma del tratto di efflusso del VDx.

La fibrosi del VDx.

Anomalie associate

La dilatazione dell'aorta.

Associate anomalie congenite cardiovascolari

Associate anomalie genetiche e non cardiache.

Sovraccarico di volume del VDx.

Rigurgito polmonare

Rigurgito tricuspide

Shunt sinistra-destra.

Difetto del setto ventricolare

Difetto del setto interatriale

Collaterali aorto-polmonare.

Sovraccarico di pressione del VDx

Stenosi dell'arteria polmonare e dell'infundibolo.

Malattia vascolare polmonare

Ipertensione polmonare secondaria a disfunzione

Disfunzione sistolica del VDx.

Disfunzione diastolica del VDx

Disfunzione ventricolare sinistra

Ritardo di conduzione ventricolare

Aritmie

Flutter atriale

Fibrillazione atriale

Tachicardia ventricolare

Co-morbidità

Renale, polmonare, muscolo-scheletriche, neurologiche.

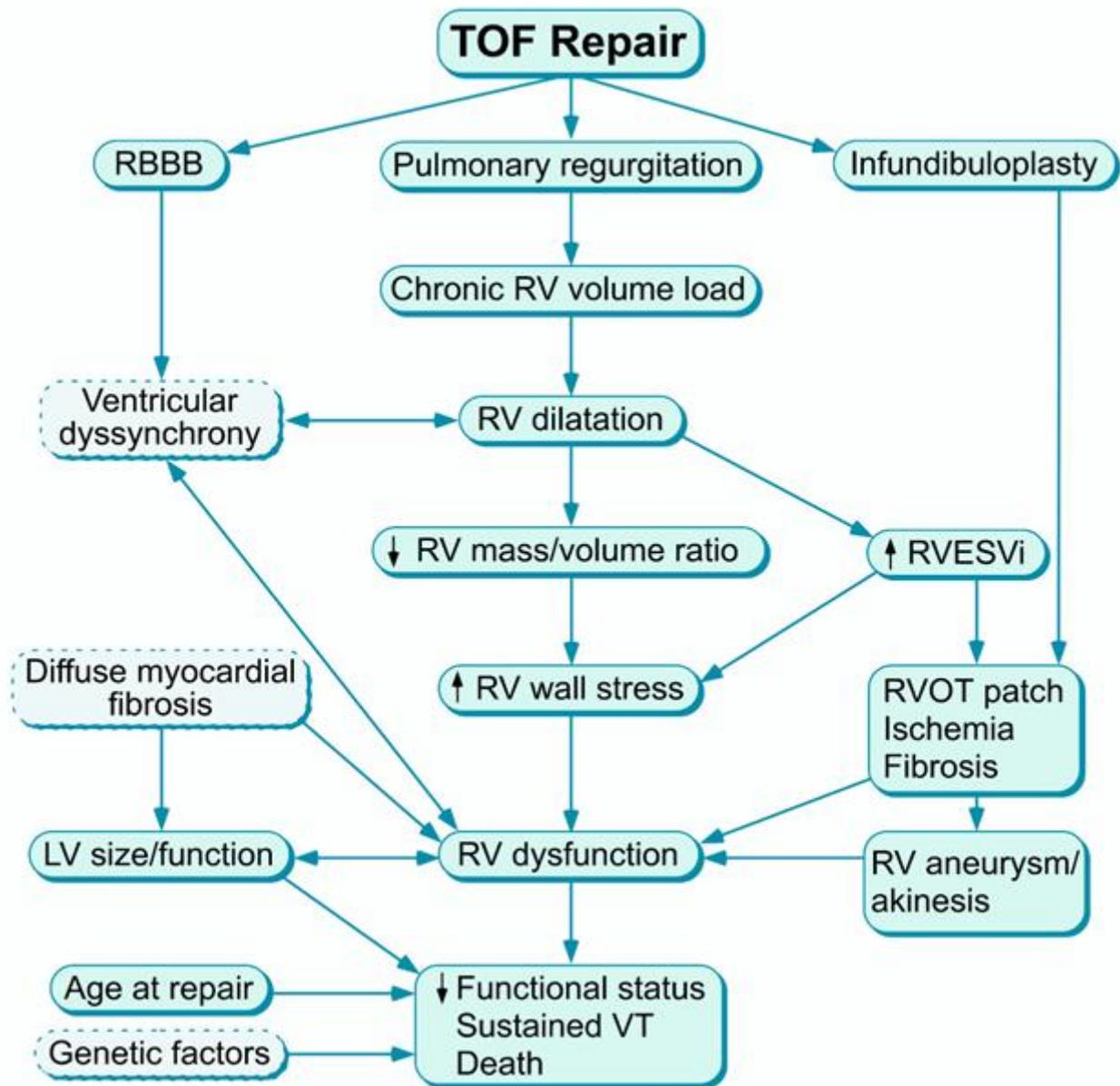


Figura 5 Fattori che influenzano ventricolare destra (RV) e disfunzione compromissione dello stato clinico dopo la riparazione TOF. *Geva Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011;13:9:10.1186/1532-429X-13-9.

Numerosi altri autori hanno dimostrato una relazione stretta tra il grado dell'insufficienza polmonare e il volume telediastolico e la frazione di eiezione del ventricolo destro (18,19,20,21) .

Allo stesso modo del ventricolo sinistro, quando i meccanismi di compenso del

ventricolo destro falliscono, il rapporto massa/volume diminuisce, aumenta il volume telesistolico e la frazione di eiezione cala.

Kurotobi e al. (22) hanno dimostrato un'associazione tra l'aumento dello stress di parete del ventricolo destro, la ridotta frazione di eiezione e la comparsa di sintomi in pazienti con Tetralogia di Fallot corretta.

Altri fattori che incidono negativamente sul compenso ventricolare includono: l'estensione spaziale e il grado di discinesia del patch infundibolare, la fibrosi, il grado di compromissione diastolica destra e di disfunzione del ventricolo sinistro.

Un blocco di branca destra, la desincronizzazione della contrazione e la comparsa di tachicardia ventricolare contribuiscono ulteriormente alla ridotta funzionalità ventricolare. Un'età avanzata al momento della riparazione è un altro fattore prognostico negativo indipendente.

3 La tolleranza allo sforzo

La maggior parte dei pazienti riporta una buona tolleranza allo sforzo dopo riparazione completa, ma il test da sforzo cardiopolmonare riesce ad identificare anomalie significative. In una review condotta da Wessel e Paul il consumo massimo di ossigeno era l'81% del normale e la capacità di lavoro era l'85% del normale. I pazienti con età maggiore alla correzione o quello con follow up più lungo mostravano risultati peggiori. La frequenza cardiaca massima durante sforzo massimale o sub massimale era ridotta.

I pazienti con stenosi delle arterie polmonari, insufficienza polmonare significativa o disfunzione ventricolare destra hanno minor tolleranza allo sforzo e più spesso presentano aritmie da sforzo. (23)

L'insufficienza polmonare che residua dopo l'intervento correttivo è un'importante fattore associato alla ridotta capacità di esercizio fisico. Numerosi studi hanno rilevato la correlazione tra la severità dell'insufficienza e la ridotta tolleranza allo sforzo, il consumo massimo di ossigeno e la soglia anaerobica (24,25,26).

Le lesioni associate, specialmente la stenosi delle arterie polmonari, ma anche le disfunzioni polmonari e le aritmie, peggiorano ulteriormente questi dati.(1)

Negli anni '70 e '80 l'insufficienza polmonare era considerata una lesione benigna, tuttavia studi più recenti hanno dimostrato che il sovraccarico di volume del ventricolo destro può essere tollerato in modo asintomatico, o con sintomi lievi, per alcuni anni e l'eliminazione del sovraccarico durante il periodo di compenso porta ad un recupero funzionale (25). Se non trattato, invece, il sovraccarico cronico di volume porta a sintomi in modo progressivamente accelerato e a una disfunzione sistolica e diastolica irreversibile. Secondo lo studio di Bouzas e altri l'insufficienza polmonare ha effetti deleteri sulla funzione del ventricolo destro e sulla capacità funzionale del soggetto, inoltre porta ad un aumentato rischio di aritmie e morte improvvisa . (25)

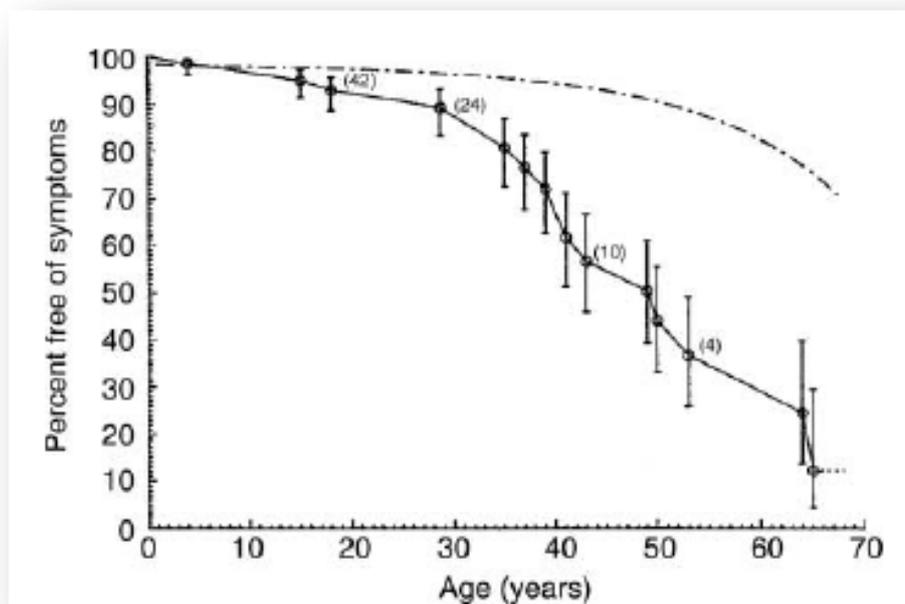


Figura 6 la libertà attuariale da sintomi nei pazienti con rigurgito isolato congenito della valvola polmonare . Le barre verticali racchiudono i limiti di confidenza al 70% (una deviazione standard). I numeri tra parentesi indicano il numero di pazienti tracciata oltre l'età indicata. Il trattino-punto-linea in alto è la sopravvivenza attuariale della popolazione generale degli Stati Uniti Thorac Cardiovasc Surgeon 1984;32:257

4. PROGnosi POSTOPERATORIA

La sopravvivenza a 36 anni è dell'85%. Dalla letteratura emerge che la stratificazione

del rischio di eventi maggiori (scompenso, aritmie, morte improvvisa) nel lungo periodo dopo correzione della Tetralogia di Fallot è determinata da tre fattori principali: 1) anamnesi positiva per sincope o età avanzata al momento della correzione; 2) alterazioni elettrofisiologiche come allargamento del complesso QRS, tachicardie ventricolari sostenute; 3) sequele emodinamiche date dall'insufficienza valvolare tra le quali dilatazione e disfunzione ventricolare, discinesie della parete. Le principali cause di morte sono: il re intervento, l'endocardite, lo scompenso congestizio e la morte improvvisa (27,28,29,30)

5. FOLLOW UP POST-OPERATORIO

Secondo la Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of GUCH, i pazienti dopo intervento correttivo o palliativo per Tetralogia di Fallot dovrebbero essere seguiti regolarmente da un cardiologo con esperienza nelle cardiopatie congenite nell'adulto. Allo stesso modo l'ecocardiografia, l'imaging avanzato, il cateterismo cardiaco e gli interventi sulle aritmie devono essere eseguiti da uno staff esperto in questo campo. (Classe I, livello C).

Tutti i pazienti devono sottoporsi almeno a questi esami, con particolare attenzione agli indici prognostici:

- visita cardiologica: dall'anamnesi devono emergere: età alla correzione, lunghezza del follow-up, presenza di pregresse sincopi, classe NYHA.
- ECG: rilevare in particolare la lunghezza del QRS.
- Rx torace: rilevare le dimensioni cardiache.
- Ecodoppler: individua shunt residui e premette una misura semi quantitativa del rigurgito polmonare.

Al fine di identificare una stenosi residua e il grado di insufficienza polmonari, un difetto interventricolare residuo, le dimensioni e la funzionalità dei due ventricoli,

l'eventuale insufficienza aortica e il diametro della radice aortica.

Altre indagini richieste sono:

- Risonanza magnetica nucleare per evidenziare anomalie vascolari polmonari o sistemiche, frazione di rigurgito polmonare, dimensioni e funzionalità del ventricolo destro. In alternativa alla RMN si può eseguire un'angioTC;
- Test da sforzo cardiopolmonare per rilevare la capacità funzionale del cuore e per ricercare eventuali aritmie da sforzo;
- Monitoraggio Holter per cercare eventuali tachicardie ventricolari;
- Scintigrafia polmonare perfusionale quantitativa;
- Cateterismo cardiaco se il quadro emodinamico non risulta completamente chiaro attraverso gli altri esami non invasivi. Inoltre dà informazioni sul circolo polmonare e sul circolo coronarico qualora si debba intervenire chirurgicamente su questi vasi;
- Studio elettrofisiologico per coloro che presentano o nei quali vi sia sospetto di aritmie ventricolari sostenute o siano considerati ad alto rischio di morte improvvisa;
- FISH per identificare delezioni del cromosoma 22q11. (31)

5.1 Ruolo della Risonanza Magnetica Cardiaca nel follow up postoperatorio

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RM) è la metodica gold standard per il follow up a lungo termine dei pazienti operati perché non ha una finestra acustica limitata come l'ecografia, non usa radiazioni ionizzanti e non è invasiva. Essa è in grado di fornire accurate informazioni circa le dimensioni e la funzionalità dei due ventricoli, i flussi sanguigni, lo stato funzionale del miocardio e l'anatomia cardiovascolare.

Nella Tetralogia di Fallot la RM cardiaca è utilizzata per studiare:

- assetto quantitativo dei volumi, masse, gittate e frazioni di eiezione dei ventricoli destro e sinistro: l'aumento dei volumi dei ventricoli destro e sinistro (>95 e >50 ml/m² rispettivamente) è indicativo di disfunzione ventricolare, e una ridotta

frazione di eiezione (<35% per il ventricolo destro e <50% per il sinistro) è correlata con una peggiore classe funzionale;

- discinesie di parete;
- anatomia del tratto di efflusso destro, delle arterie polmonari, dell'aorta e delle collaterali aorto-polmonari;
- grado dell'insufficienza polmonare, frazione rigurgitante polmonare e tricuspidalico, gittata cardiaca e rapporto tra flusso polmonare e aortico;
- stato funzionale del miocardio con particolare attenzione agli esiti cicatriziali dati dai pregressi interventi. (9,31,32)

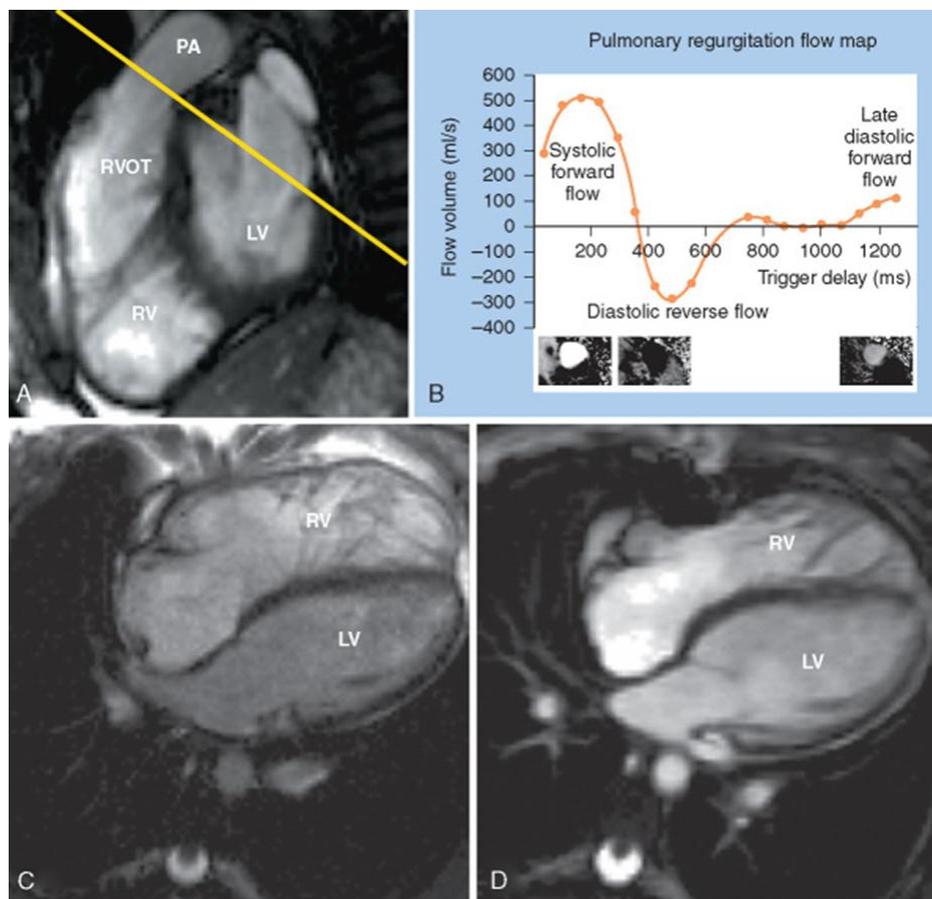


Figura 7 Figura 43-5 RM cardiaca per calcolare i volumi biventricolare, la massa, la funzione e la quantificazione del rigurgito polmonare dopo la riparazione del TdF.

Un recente studio di Van der Hulst et al. ha introdotto in questo campo diagnostico anche l'utilizzo della risonanza magnetica in 3D. In particolare il loro studio

analizzava l'efficacia di questo esame strumentale nel valutare il flusso anterogrado e retrogrado delle valvole polmonare e tricuspide e la funzionalità diastolica del ventricolo destro nei pazienti operati di Fallot. Da questi rilievi hanno concluso che la risonanza 3D, non solo è efficace nel misurare questi parametri, ma è anche più accurata e veloce nell'acquisizione delle immagini rispetto alla risonanza in 2D. Da ciò ne deriva che la nuova metodica si è dimostrata più adeguata e affidabile nel follow up postoperatorio dopo correzione di tetralogia di Fallot. (33)

5.2 il ruolo del test da sforzo cardiopolmonare nel follow up postoperatorio

Il test da sforzo cardiopolmonare fornisce un assetto oggettivo della tolleranza allo sforzo, può slatentizzare aritmie da sforzo e può essere usato longitudinalmente per individuare cambiamenti della funzione cardiopolmonare nel lungo periodo.

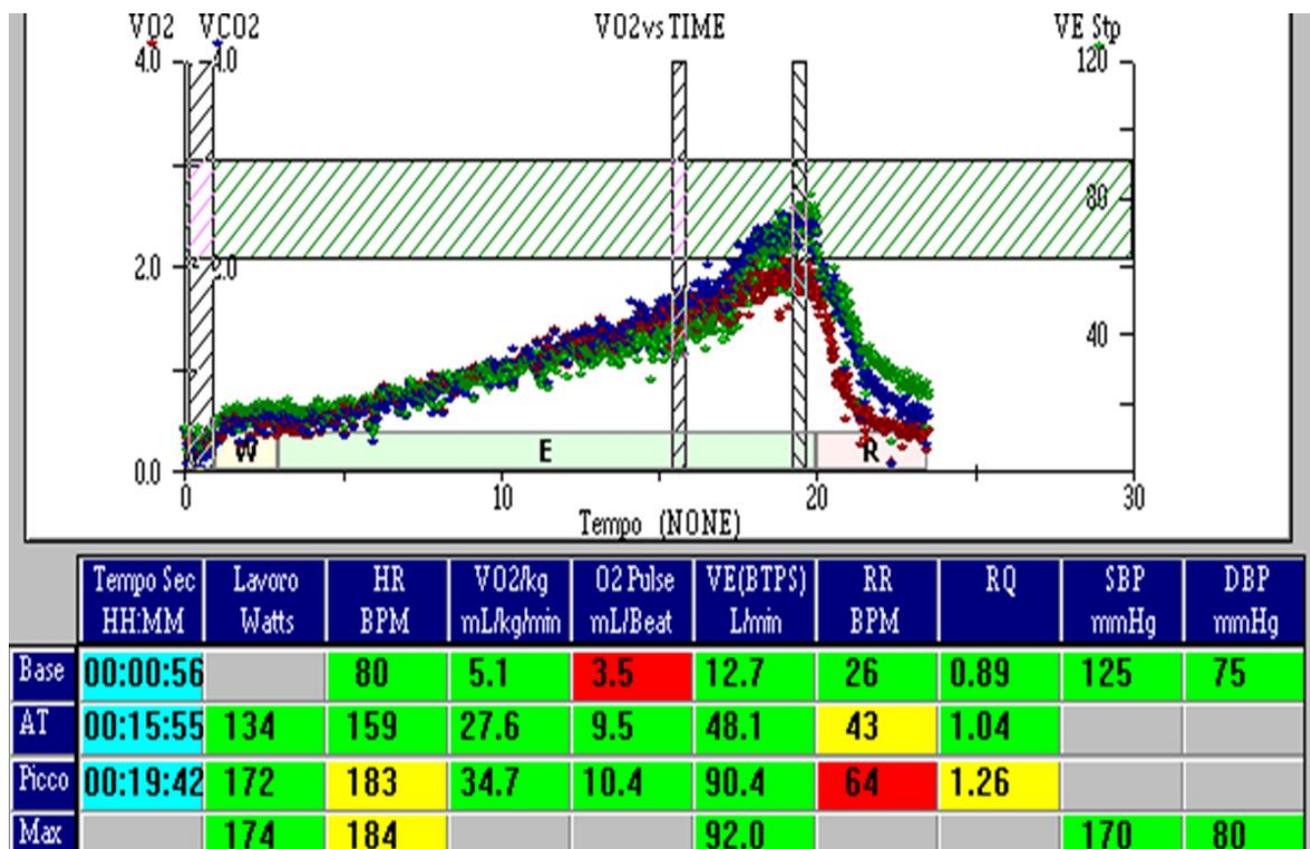


Figura n: 8 Test da sforzo cardio polmonare in un pz di 18 anni operato di TDF.

Il significato prognostico di questo test nel follow up della Tetralogia di Fallot riparata è incerto perché i risultati del test sono influenzati da numerosi fattori inclusi la mancanza di allenamento e/o motivazione, malattie polmonari, anomalie muscoloscheletriche e ritardo di sviluppo. (34)

6. Scopo dello studio

Il nostro obiettivo primario era quello di valutare in modo non invasivo, tramite la risonanza magnetica cardiaca, l'ecocardiografia, l'ECG, la prova da sforzo ed il consumo dell'ossigeno, il ProBNP i pazienti con sovraccarico di volume del ventricolo destro (nei pazienti con tetralogia di Fallot sottoposti ad intervento correttivo e pazienti con atresia polmonare + difetto interventricolare sottoposti ad intervento correttivo) per analizzare i seguenti dati :

1. La funzione del ventricolo destro con una misura ecocardiografia facilmente applicabile quale la risonanza magnetica cardiaca.
2. il rapporto tra il ProBNP e la funzione contrattile del ventricolo destro; tra il ProBNP e la dilatazione dell'atrio destro, eventualmente utilizzabile come un marker di ridotta capacità all'esercizio negli adulti dopo intervento correttivo di TDF.
3. l'interazione tra la funzione del ventricolo destro e del ventricolo sinistro.
4. Le conseguenze dell'insufficienza polmonare.

Criteri

Criteri d'inclusione:

- Consenso scritto del paziente e / o rappresentante legale del paziente
- Pazienti con tetralogia di Fallot (tra cui l'atresia polmonare con forma estrema + DIV) dopo l'operazione correttiva

- L'intervento correttivo eseguito da più di 1 anno.
- Età \geq 16 anni.

Criteri di esclusione:

- Mancanza di consenso
- Tetralogia di Fallot e atresia polmonare con difetto interventricolare in storia naturale o con intervento eseguito da un anno .
- Agenesia della valvola polmonare, ventricolo destro a doppia uscita .
- Associati difetti cardiaci gravi (ad esempio canale AV)
- Altre malattie extra cardiache rilevanti
- Pazienti non in grado di eseguire il test cardio polmonare.
- Controindicazione assoluta alla risonanza magnetica, ad esempio per pacemaker cardiaci
- Pazienti in gravidanza e allattamento.

Periodo dello studio: dal Gennaio 2010 al Settembre 2011.

7. Metodi:

7.1 Pazienti:

Lo studio ha incluso 50 pz (50 % maschi; età media $30,64 \pm 13,30$ anni, età minima 16 anni, massima 70 anni) con precedente intervento cardio chirurgico per TDF (90%) o atresia polmonare+ DIV (10%) , senza altre malattie cardiovascolari o sistemiche. 82% dei pazienti erano in classe NYHA I,II e 18% dei pz di classe III . 49 pz hanno eseguito una RM cardiaca tra gennaio 2010 e settembre 2011 la quale è stata utilizzata come *“gold standard”* .

47 pz hanno eseguito un ecocardiogramma; 48 pz inoltre hanno eseguito un elettrocardiogramma; 34 pz hanno eseguito un test cardio polmonare; e 29 pz

hanno eseguito un prelievo di sangue per la determinazione del ProBNP .

Tabella 2 Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

Caratteristiche	Totale pz (50)
Età	30,64 ± 13,30
M/F	50%
BSA (M2)	1,69 ± 0,24
TDF/Atresia polmonare+ DIV	45/5
NYHA classe I/II/III/IV	28/13/9/0
Terapia medica	
Nessuna terapia	31(62%)
B bloccante	10(20%)
Angiotensin converting enzyme inhibitor	2(10%)
Diuretico	15(30%)
Anti aritmici	1(2%)
Coumadin	5(10%)
Tipo del primo intervento: Patch transanulare/altri interventi	24/26
Età al primo intervento (anni)	3,87 ± 4,73
Tipo del secondo intervento Condotto VDx-AP/angioplastica per cutanea/altri interventi	9/5/6
Età al secondo intervento (anni)	15,86±14,6
Tipo del terzo intervento Condotto VDx-AP/angioplastica per cutanea/altri interventi	3/3/0
Età al terzo intervento (anni)	23±12,8

Data mean ± deviazione standard; numero di pazienti (percentuale); numero di pazienti / numero di pazienti

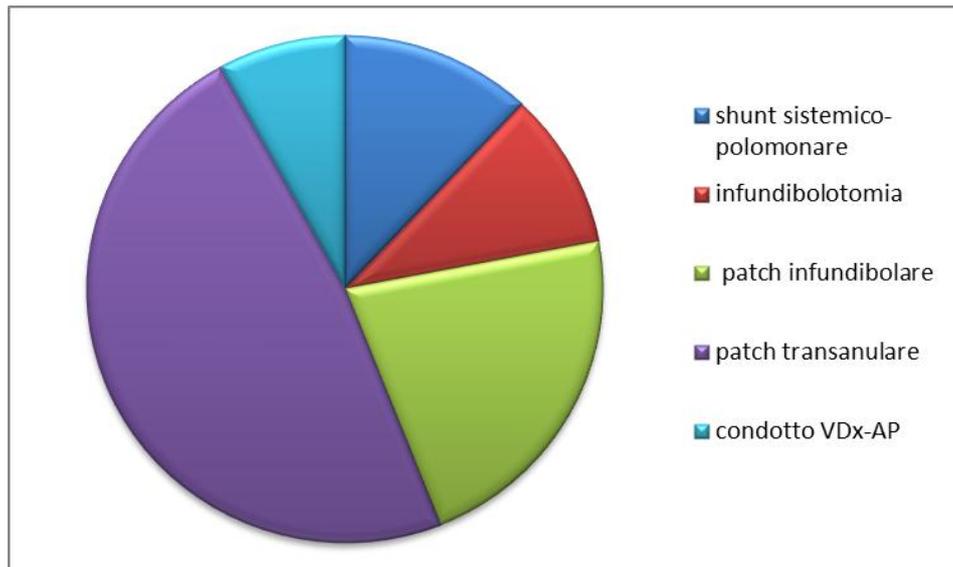


figura n9 tipo del primo intervento

7.2 Ecocardiogramma (42,43,44,45):

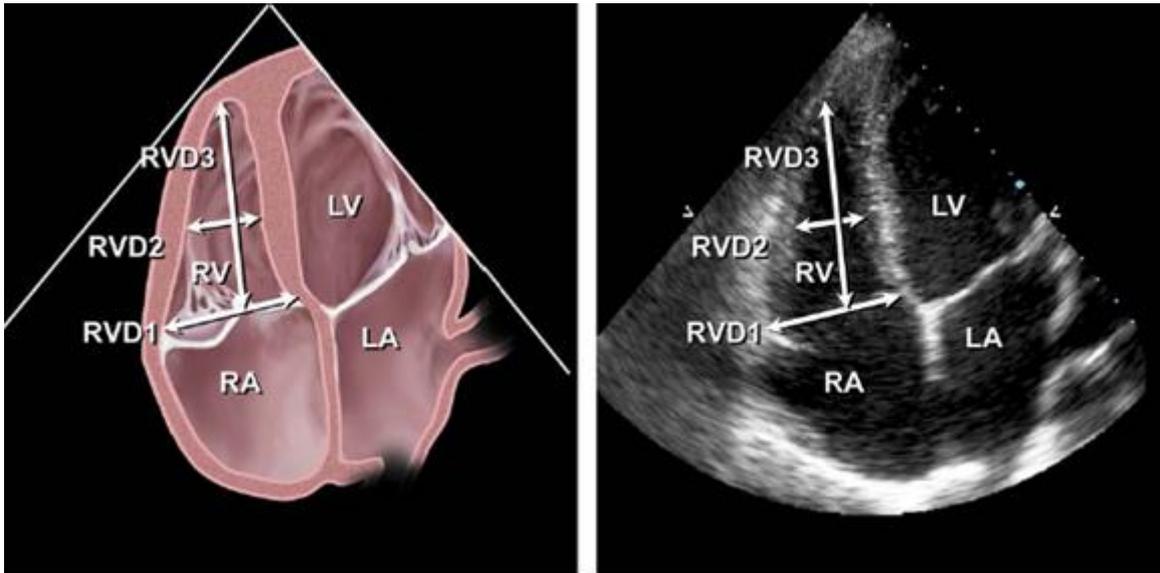
Un esame standard transtoracico è stato eseguito utilizzando un eco-sistema Philips IE 33 disponibile con trasduttore multifrequenza, adeguato ad ogni paziente. Gli esami sono stati eseguiti da un singolo ricercatore secondo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia; (35) tutte le immagini sono state registrate sulla rete locale per la successiva analisi e misurazioni simultanee.

I parametri rilevati nei pz sono stati confrontati con i valori normali riportati in letteratura (42,43,44).

Le misure dell'atrio sono state eseguite utilizzando le quattro camere apicali . Il diametro trasversale dell'atrio destro è stata misurata come la distanza massima (in millimetri) tra i livelli medi della parete laterale e del setto atriale; e il diametro longitudinale è stato misurato come la distanza massima (in millimetri) tra il punto medio dell'anello della valvola tricuspide e il punto medio della parete posteriore della cavità atriale .

Le dimensioni del ventricolo destro: sono state eseguite utilizzando le quattro camere apicali come indicato nella figura n 10.

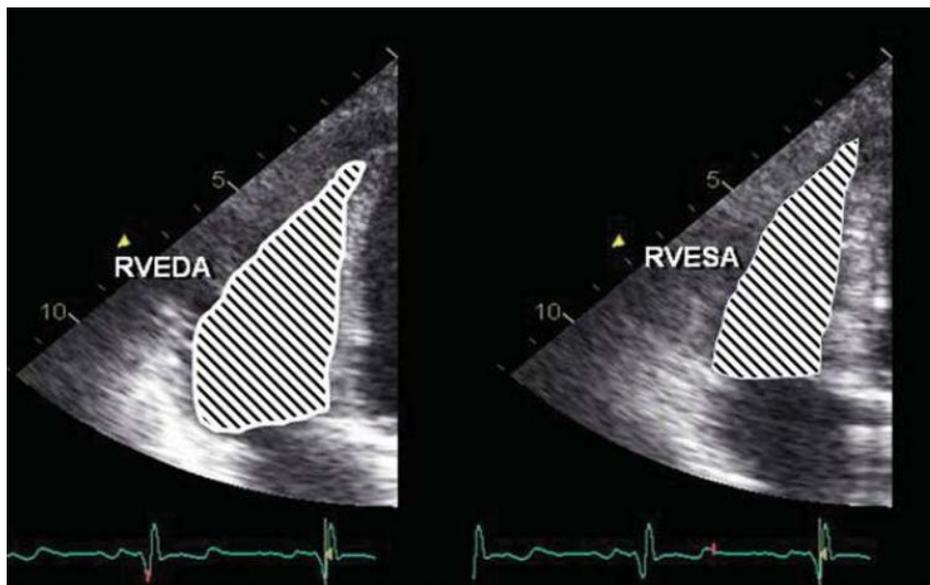
Figura n 10 le dimensioni del ventricolo destro.



La **funzione sistolica** del ventricolo destro è stata valutata utilizzando :

1. Il rapporto tra la l'area tele diastolica e tele sistolica in sezione quattro camere apicale (figura n11).

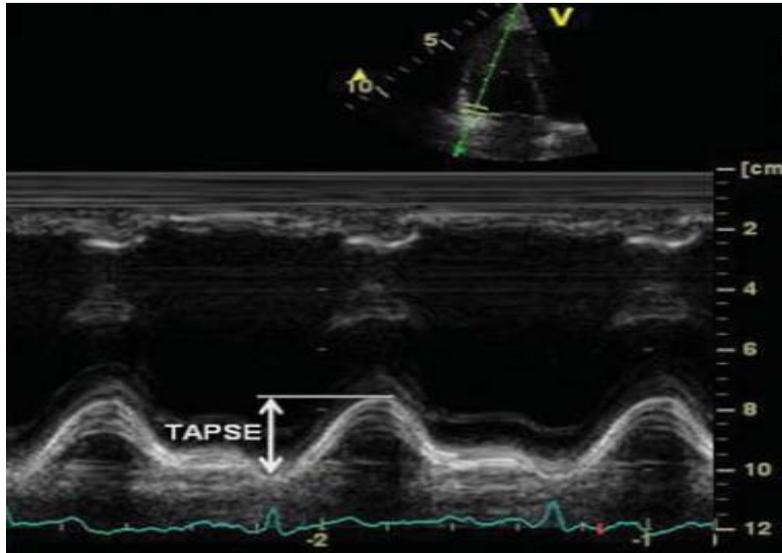
Figura n:11 l'area telediastolica e telesistolica del ventricolo destro calcolata in quattro camera apicale.



2. la misura del dp / dt in mmHg / sec stimata dal rigurgito della valvola tricuspide se presente (valore normale <400 mmHg/sec).

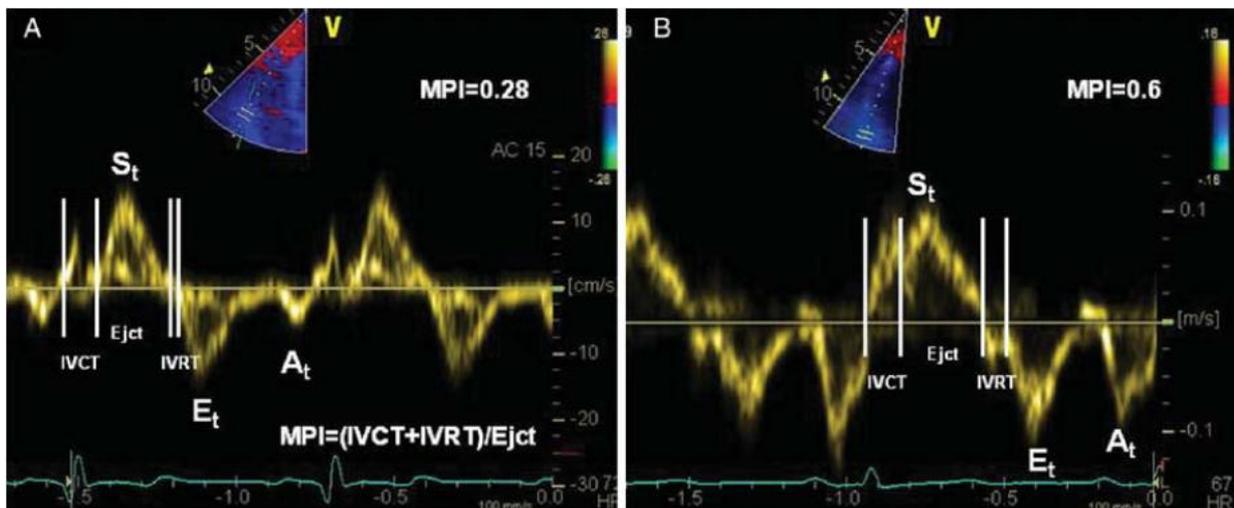
3. Escursione sistolica dell'anello tricuspidale (TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion) . Valore normale > 15 mm. Figura 12.

Figura n:12 il TAPSE stimato dal M-MODE in quattro camera apicale.



4. Il doppler tessutale (TDI) per misurare la velocità massima (cm / sec) e la durata (in millisecondi) dell'onda S del lembo laterale della valvola tricuspidale; e l'indice del performance del miocardico del ventricolo destro (MPI) figura n13.

Figura n:13 TDI del lembo tricuspidalico laterale ed il calcolo del MPI



5. La Pressione sistolica del ventricolo destro è stata stimata dal rigurgito tricuspide più la pressione dell'atrio destro.

La funzione diastolica del VDX è stata valutata in base ai parametri del TDI: la velocità di picco dell'onda E' (*valore normale: media 14(13-14) cm/sec*); e dell'onda A' (*valore normale: media 13(12-13) cm/sec*).

La stenosi residua del tratto di efflusso del VDX, comprese stenosi valvolari e sub valvolare, è stata quantificata dalla pendenza massima della pressione sistolica (mmHg). L'indice di rigurgito polmonare (PRI) è definito come il rapporto tra la durata della curva di rigurgito e la durata totale della diastole.

7.3 La Risonanza Magnetica Cardiaca:

Nel nostro studio, presso il servizio universitario di Radiologia Cardio-Toracica Zompatori, abbiamo eseguito una MRI cardiaca con gadolinio in 49 pazienti adulti operati di tetralogia di Fallot nel contesto del follow-up. I dati raccolti in tutte le risonanze sono stati: le dimensioni e i volumi ventricolari telediastolici e telesistolici indicizzati alla superficie corporea del paziente, la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e del destro, la massa ventricolare, il grado dell'insufficienza polmonare, e il grado di fibrosi del ventricolo destro.

7.4 Il test cardiopolmonare

Il test cardiopolmonare è stato eseguito per valutare la frequenza cardiaca massima, la massima capacità cardiopolmonare secondo le Linee Guida dell'American Thoracic Society (36). L'esercizio è stato eseguito al cicloergometro (Ergoline, Germany) con misurazione continua tramite un sistema computerizzato breath – by – breath (V-MAX 29, Sensor-Medics, USA), della ventilazione per minuto (VE), del consumo di ossigeno (VO₂), dell'anidride carbonica espirata (VCO₂), della FC, della pressione arteriosa non invasiva e dell'elettrocardiogramma.

Il carico di lavoro è stato un protocollo a rampa con incremento di dieci Watt al minuto dopo i primi tre minuti di riscaldamento.

Tutti i pazienti sono stati valutati fino al massimo della loro capacità di esercizio. 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 elettrocardiografico a dodici derivazioni e la saturazione di ossigeno arteriosa periferica sono stati misurati continuamente durante ogni test. La pressione arteriosa è stata misurata non invasivamente ogni due minuti mediante l'utilizzo di un bracciale di taglia appropriata a livello del braccio destro. La VE/VCO₂ slope è stata calcolata utilizzando tutta la durata dell'esercizio visto il maggiore valore prognostico rispetto alle VE/VCO₂ misurata fino al punto di compensazione respiratoria.

La frequenza cardiaca massima predetta è stata calcolata per ogni paziente utilizzando la formula di Astrand (220-età).

Prima del test cardiopolmonare 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 e altri (37) sono state usate per generare i valori predetti dei parametri respiratori e metabolici analizzati.

La calibrazione delle apparecchiature era effettuata in accordo con il manuale d'uso delle stesse.

7.5 Livelli sierici di NT-ProBNP

Un prelievo per la determinazione del NT-ProBNP è stato effettuato prima dell'ecocardiogramma. Il campione è stato analizzato presso il Laboratorio Centralizzato dell'Ospedale Sant Orsola –Malpighi secondo le rispettive modalità standardizzate (38,39).

8- Analisi statistiche:

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software statistico per Windows SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Un valore della 2 – tailed probability < 0.05 è stato stabilito come criterio di significatività statistica.

Le variabili sono state espresse come media, mediana, \pm numero assoluto (%), deviazione standard.

Per determinare le differenze delle caratteristiche basali tra il gruppo di pazienti con insufficienza polmonare $> 30\%$ e il gruppo di pazienti con insufficienza polmonare $\leq 30\%$ è stato effettuato il t- student test.

Per determinare il rapporto tra varie variabili è stata utilizzata la regressione lineare.

9. Risultati:

9.1 Parametri ecocardiografici:

9.1.1 Le dimensioni delle camere cardiache destre: la media dei valori ottenuti nei pazienti sono stati confrontati con la media dei valori normali riportati in letteratura.

V. Tabella 3.

Tabella n 3: confronto tra le dimensioni delle camere cardiache destre tra i nostri pazienti e la media dei valori normali riportati in letteratura.(42,43,44,45)

		Pazienti		Valori normali*		P-value
		n	media±DEV.ST	n	media±DEV.ST	
Dimensioni del VDX	RVD1 mm	43	45,1±9,23	376	30±2	<0,001
	RVD2 mm	43	38,4±10,32	400	28±5	<0,001
	RVD3 mm	43	82,7±11,58	359	71±5	<0,001
Dimensioni dell' ADX	Diametro longitudinale mm	43	51,9±10,34	267	44±1	<0,001
	Diametro trasversale mm	43	45,1±11,51	715	35±1	<0,001
	Area mm2	43	22,5±9,64	293	14±0.5	<0,001

Data mean ± deviazione standard; numero di pazienti, dove RVD1, RVD2, RVD3 sono stati calcolati come mostrato in figura n 10.

- Il 58% dei pz avevano ingrandimento dell'atrio destro con area > 18mm².
- Il 60% dei pz avevano dilatazione del ventricolo destro con RVD1> 42 mm.

9.1.2 La funzione sistolica del ventricolo destro:

- La media della frazione di eiezione del VDx è stata: 0,54 ± 0,10.
- il rigurgito della tricuspide è stato rilevato in 39 pz (90%): di grado minimo o lieve in 29 pz (75%); e moderato o severo in 10 pz (25%) .
- Il calcolo di **dP / dt** è stato ottenuto in 33 pz (77%) con una media di 357 ± 107 mmHg / sec; in 15 pz (41%) era inferiore a 400 mmHg / sec .
- La pressione sistolica del VDx è stata ottenuta in 39 pazienti (90%) con valore medio di 45,8 ± 20,12 mmHg.
- La velocità della onda S è risultata significativamente inferiore ai valori normali riportati dalla letteratura (45) (10,3 ± 2,06 cm / sec vs 14 ± 2,8 cm / sec, p <0,0001).figura n 13.

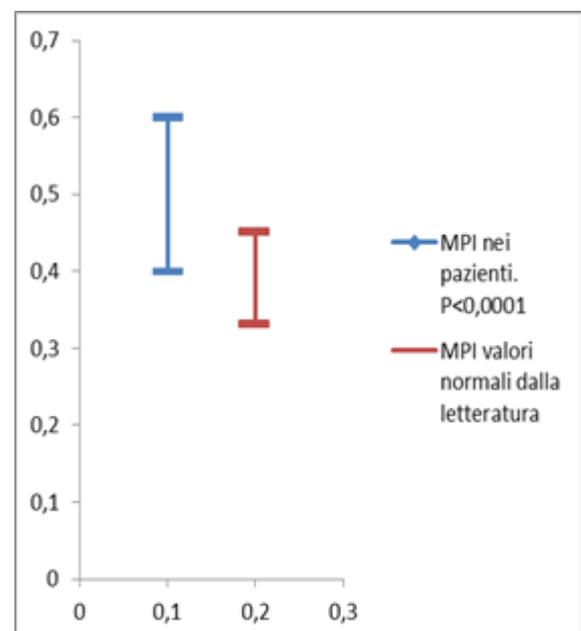
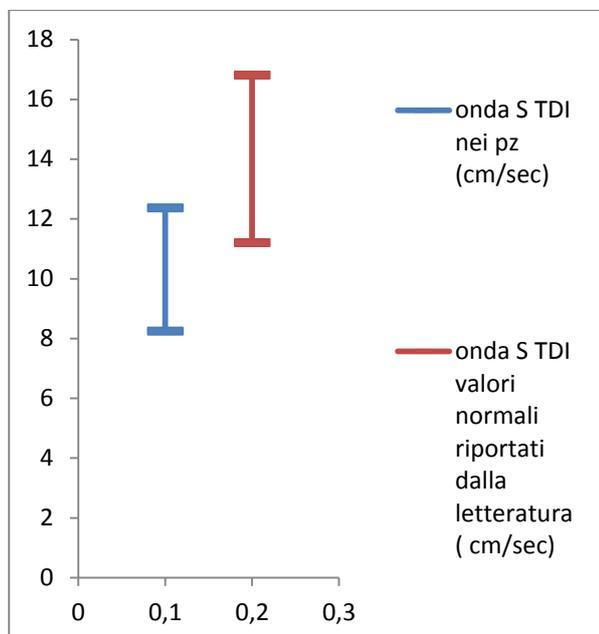
- La frazione delle aree (tele diastolica, tele sistolica) del ventricolo destro è risultata significativamente inferiore ai valori normali riportati dalla letteratura (45) ($44,7 \pm 7,77\%$ vs $49 \pm 2\%$, $p < 0,0001$), con il 9% (5 pz) dei pazienti che avevano la frazione dell'area del ventricolo destro inferiore al 35%.
- Il TAPSE ottenuto in 47 pz è risultato significativamente inferiore ai valori normali riportati dalla letteratura (45) ($17,0 \pm 2,76$ mm vs 23 ± 1 mm, $p < 0,0001$), con il 31% (15 pz) dei pazienti hanno il TAPSE inferiore al 16 mm.
- il calcolo dell'indice del performance miocardico (MPI) del ventricolo destro utilizzando il Tissue Doppler imaging (TDI) è stato ottenuto in 39 pz è risultato significativamente superiore ai valori normali riportati dalla letteratura (n=590) ($0,5 \pm 0,10$ vs $0,39 \pm 0,06$, $p < 0,0001$), con il 36% (14 pz) dei pazienti hanno il MPI > 0,55 figura n 14.

Grafico n 13 mostra l'onda S un confronto tra

Grafico n 14 mostra il calcolo del MPI un confronto tra

I nostri pz e le medie normali .(45)

I nostri pz e le medie normali(45).



9.1.3 La funzione diastolica del ventricolo destro:

In 42 pazienti in quali era disponibile il dato, le onde E' e A' erano significativamente più bassi rispetto ai valori normali dalla letteratura.(42,43,44,45) (tabella 4).

Tabella 4 confronto della velocità di picco delle onde A', E' per studiare la funzione diastolica del ventricolo destro tra i nostri pazienti e le medie normali dalla letteratura (42,43,44,45).

TDI parametri	Valori normali	Pazienti	P-Value
E '(cm / sec)	(1688)14 ± 0,5	(42)11,7 ± 3,42	<0,0001
A '(cm / sec)	(1557)13 ± 1	(42)7,7 ± 2,72	<0,0001
E'/A'	(1035)1,2 ± 0,05	(42)1,66 ± 0,73	<0,0001

9.1.4 Tratto di efflusso del ventricolo destro:

la media del gradiente sistolico residuo era di 29,5 ± 20,20 mmHg. L'insufficienza polmonare era presente in tutti pazienti che avevano eseguito un ecocardiogramma: la decelerazione del rigurgito polmonare era 756 ± 355 centimetri / s², e l'indice dell'insufficienza polmonare (PRI) è stato di 0,71 ± 0,12.

9.1.5 Il rapporto tra la geometria del ventricolo destro e quella del ventricolo sinistro:

è stato stimato utilizzando l'indice di eccentricità del ventricolo sinistro che risultava maggiore di 1 in 80% dai casi cioè la geometria del ventricolo sinistro risulta alterata nel 80% dei pazienti dal sovraccarico di volume e dalla pressione del ventricolo destro.

9.1.6 L'anulus della valvola tricuspide : risultava aumentato in modo significativo rispetto ai valori normali riportati dalla letteratura ($32,5 \pm 7,1\text{mm}$ vs $24 \pm 1\text{mm}$, $p < 0,0001$).

9.2 La risonanza magnetica cardiaca (46):

Nel gruppo dei 49 pazienti nei quali sono stati utilizzati i dati della risonanza magnetica cardiaca (RM cardiaca) come un "gold standard":

- L' indice di volume sistolico del ventricolo destro risultava aumentato in modo significativo rispetto ai valori normali riportati nella letteratura (46) cioè ($60,53 \pm 19,75\text{ml} / \text{m}^2$ vs $43,48 \pm 17,74\text{ml} / \text{m}^2$, $p < 0,0001$).
- L'indice del volume telediastolico del VDX risultava aumentato in modo significativo rispetto ai valori normali della letteratura (46) ($123,10 \pm 30,83 \text{ ml} / \text{m}^2$ vs $81,43 \pm 23,14 \text{ ml} / \text{m}^2$, $p < 0,0001$).
- La frazione di eiezione del VDX era $50,74 \pm 7,75\%$ che risultava non alterata in modo significativo rispetto ai valori normali (46) ($45,59 \pm 11,58$, $P = 0,5$).
- La media della frazione di rigurgito polmonare era $35,29 \pm 19,19\%$, con il 63% dei pz con frazione di rigurgito polmonare maggiore del 30%.

9.3 La correlazione tra l'ecocardiogramma e la risonanza magnetica cardiaca nella valutazione della La funzione sistolica del ventricolo destro :

Avendo considerato la risonanza magnetica cardiaca come un "gold standard" abbiamo confrontato i vari dati dell'ecocardiogramma con la FE del ventricolo destro stimata dalla RM cardiaca (tabella 5, figure 15,16):

Tabella 5. Risultati di analisi di regressione lineare multipla tra FE del VDX stimata alla risonanza cardiaca e i vari dati dell'ecocardiogramma.

Parametri della Funzione sistolica del VDX	FE del VDX stimata dalla risonanza magnetica cardiaca			
	Coefficiente di regressione	R2	P-Value	95% CI
FAC%	0,3911	0.16	0,0078	0,117; 0,6885
TAPSE(mm)	1,730	0,37	<0,0001	1,047; 2,461
Onda S TDI(cm/s)	2,391	0,40	<0,0001	1,408; 3,280
dp/dt del VDX	6.651	0,08	0.1157	-1.733; 15.036

Figura n15 la regressione lineare tra FE del VDX (RVEF%) stimata dalla risonanza e il TAPSE mm.

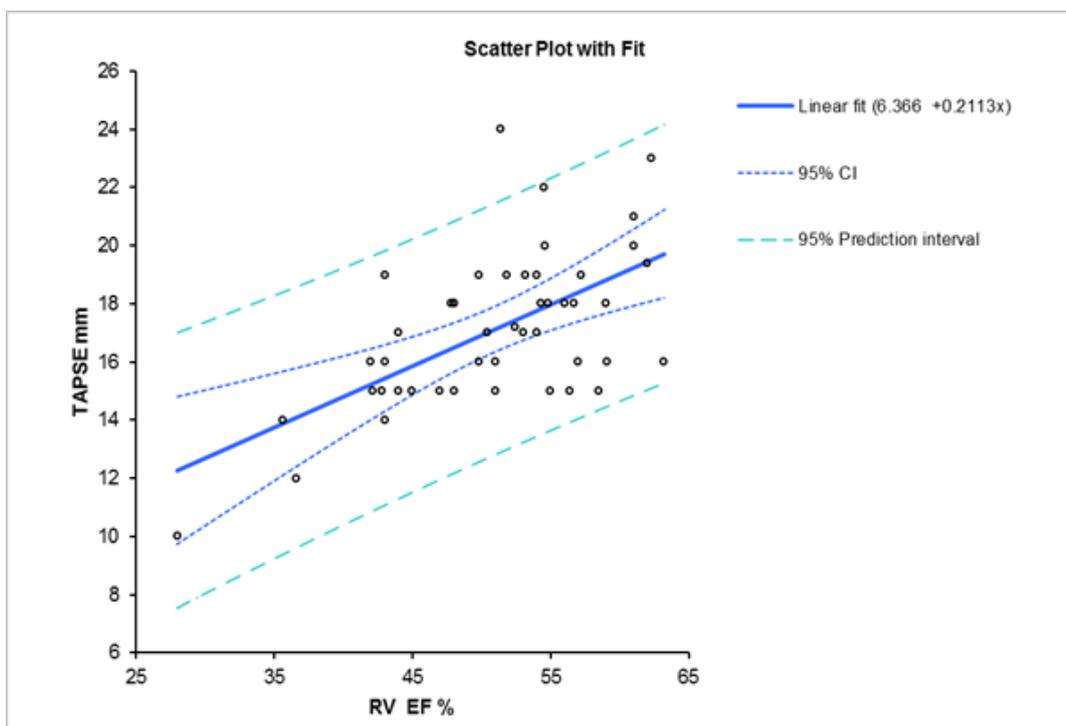
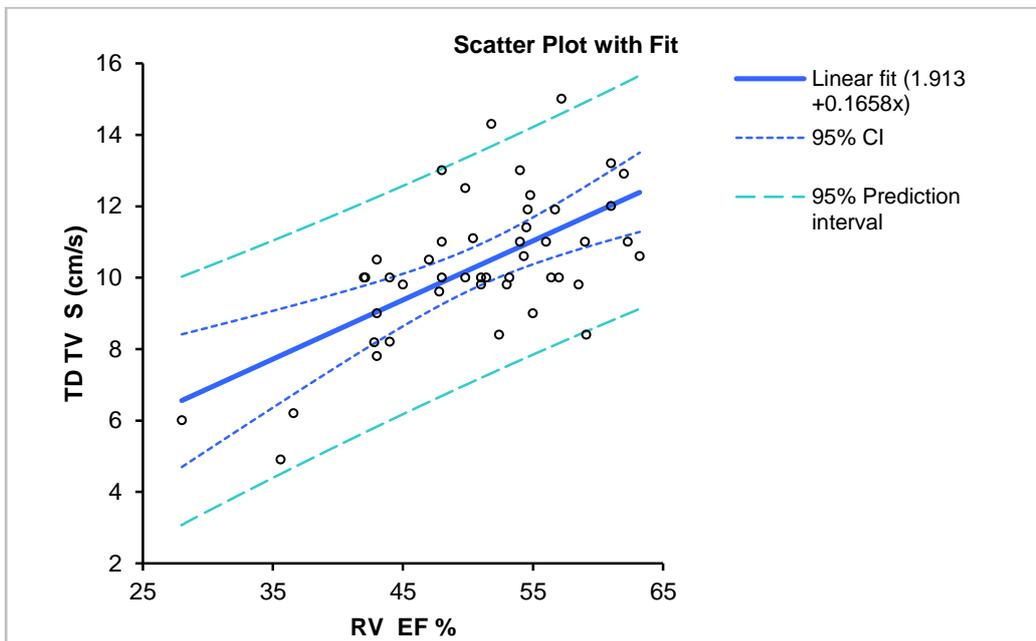


Figura n 16 la regressione lineare tra FE del VDX (RVEF%) stimata dalla risonanza e l'onda S del lembo laterale della valvola tricuspide(TDI TV S cm/s).



Dall'analisi di questi dati risulta che il TAPSE e l'onda S e la frazione dell'area del ventricolo destro correlano in modo significativo con la FE del ventricolo destro stimata dalla risonanza cardiaca.

Il valore di TAPSE che corrisponde al 45 % del FE stimata dalla risonanza cardiaca è 15,9 mm con sensibilità 81,82%, specificità 66,67%.

TAPSE	EF		Total
	≥45%	<45%	
≥15,9	24	2	26
<15,9	12	9	21
Total	36	11	47

True D defined as ef45 ≈ 0		[95% Conf. Inter.]		
Sensitivity	Pr(+ D)	81.82%	70.79%	92.84%
Specificity	Pr(- ~D)	66.67%	53.19%	80.14%
Positive predictive value	Pr(D +)	42.86%	28.71%	57.01%
Negative predictive value	Pr(~D -)	92.31%	84.69%	99.93%
Prevalence	Pr(D)	23.40%	11.30%	35.51%

il valore dell'onda S che corrisponde al 45 % del FE stimata dalla risonanza cardiaca è 9,4 cm/s.

Onda S	FE ≥45%	<45%	Total
≥9,4	33	4	37
<9,41	3	7	10
Total	36	11	47

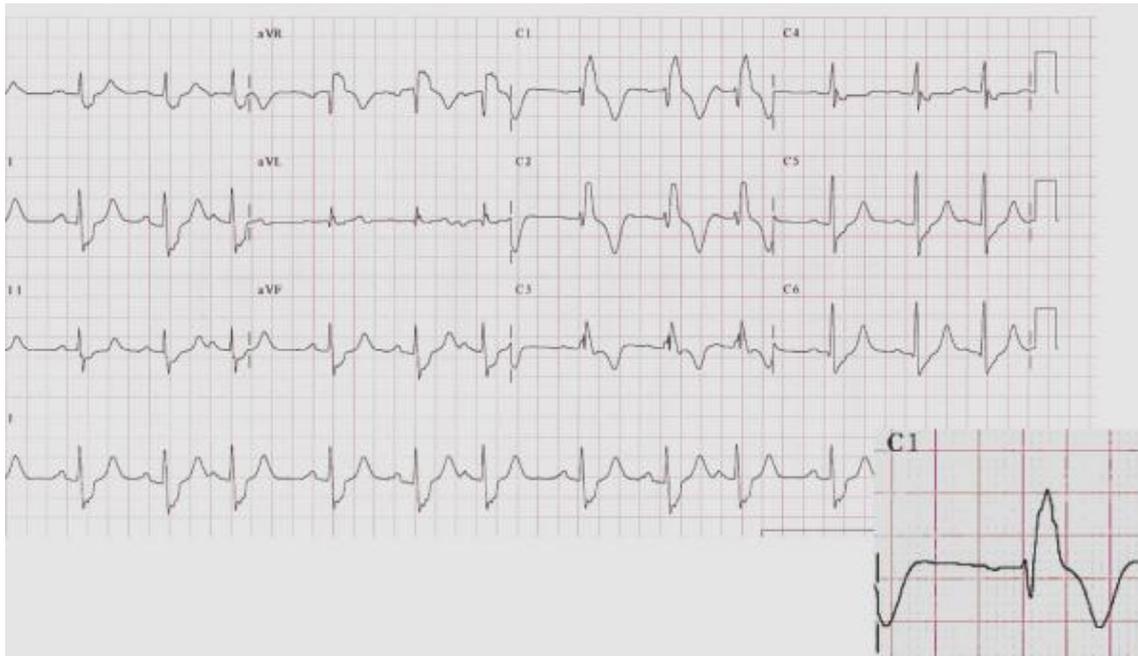
True D defined as ef45 ≈ 0		[95% Conf. Inter.]		
Sensitivity	Pr(+ D)	63.64%	49.88%	77.39%
Specificity	Pr(- ~D)	91.67%	83.77%	99.57%
Positive predictive value	Pr(D +)	70.00%	56.90%	83.10%
Negative predictive value	Pr(~D -)	89.19%	80.31%	98.07%
Prevalence	Pr(D)	23.40%	11.30%	35.51%

9.4 ECG:

La maggior parte dei pazienti (94%) erano in ritmo sinusale, la fibrillazione atriale era presente nel solo 4%, e il flutter atriale nel 2%.

Il blocco completo di branca destra (Figura 17) era estremamente comune nei nostri pazienti con tetralogia di fallot sottoposti ad intervento correttivo, il complesso QRS risultava maggiore di 100 msc in 48 pz (96%) con una media del $149,40 \pm 28,93$ msc. La durata del QRS in questi pazienti aumenta con l'età ($R^2=0,32$, $P=0,002$) riflettendo l'allargamento progressivo del ventricolo destro e potenzialmente la disfunzione del ventricolo destro ($R^2=0,28$, $P=0,008$).

Figura n 17 il blocco di branca destro.



9.5 Il test cardiopolmonare

34 pazienti hanno eseguito un test cardiopolmonare (tabella 6) .

Il carico di lavoro massimo era $111,32 \pm 36,15$ watt, che corrisponde al $63,41 \pm 15,69\%$ del teorico. La frequenza cardiaca massima raggiunta è stata 152 ± 22 battiti al minuto, che corrisponde a $84 \pm 11\%$ del target teorico.

Il VO_2 max è stato $27,93 \pm 12,91$ ml / kg/ min, che corrisponde a $63,24 \pm 22,13\%$ del teorico.

Il VE/ VCO_2 di picco è stato del $30,32 \pm 7,24$; che corrisponde a $104,19 \pm 24,93\%$ del teorico, con il 15% maggiore del 35.

La media della capacità vitale forzata (FVC) era $3,77 \pm 0,77$ che corrisponde al $87,56 \pm 12,37\%$ del teorico.

Il volume espiratorio forzato durante un secondo (FEV1) era $2,88 \pm 0,78$ che corrisponde al $83,48 \pm 15,32\%$.

Tabella 6 Risultati del test cardiopolmonare.

	misurato		% del teorico	
	media	± DEV.ST	media	DEV.ST
FC max (bpm)	152	22	84	11
PA sistolica max (mmHg)	139,45	26,67	82,54	14,33
FEV1	2,88	0,78	83,48	15,32
FVC	3,67	0,77	87,56	12,37
VE MAX l/min	59,78	19,49	58,96	16,85
La soglia anaerobica (l/min)	1,27	0,44	119,21	38,45
AT%	47,87	15,36	>40*	29%**
Carico lavoro massimo(watt)	111,32	36,15	63,41	15,69
VO2 max (ml/kg/min)	27,93	12,91	63,24	22,13
VE max	56,75	23,33	58,24	18,11
VE/VCO2 picco	30,32	7,24	104,19	24,93
Riserva respiratoria	38,94	19,92		

Tabella 6. media e deviazione standard dei valori teorici, bpm= battito per minuto, L/min = litri per minuto; ml/kg/min = millilitri per kilogram per minuto. FEV1 Il volume espiratorio forzato durante in 1 secondo, FVC capacità vitale forzata. VE ventilazione polmonare.

**Valore normale >40, ** 29% hanno AT% sotto 40.*

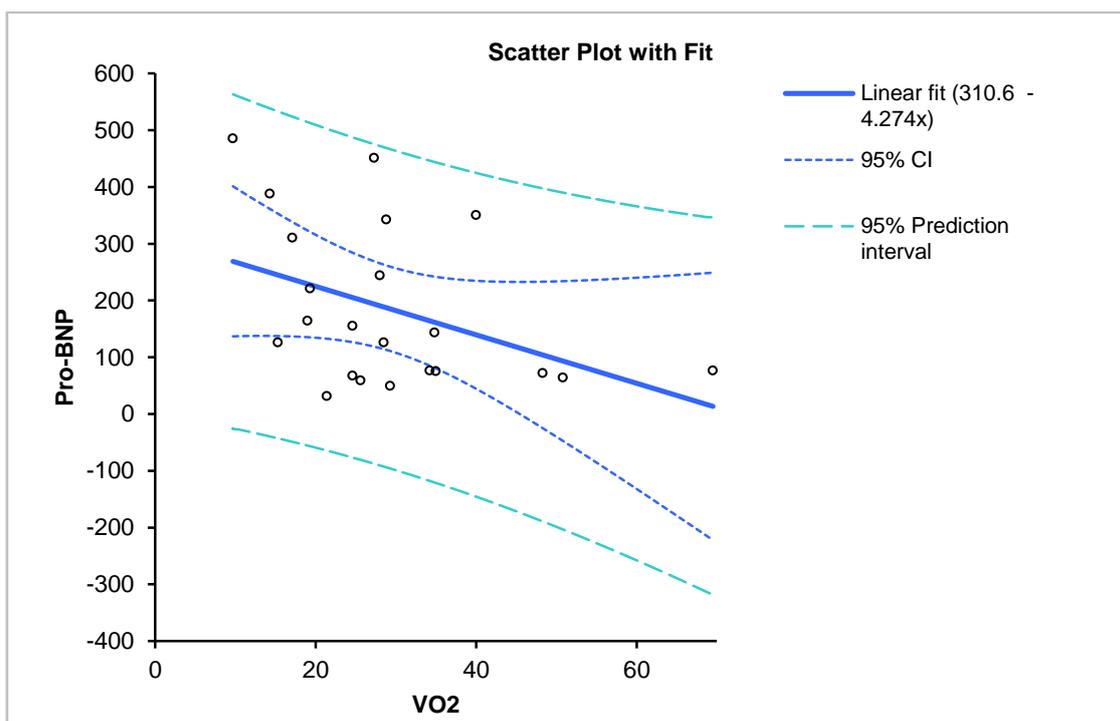
Abbiamo studiato la correlazione lineare tra il VO2 e la classe NYHA e di alcuni parametri ottenuti dall'ecocardiogramma, dalla RM cardiaca, dall'ECG e dal dosaggio del ProBNP (tabella 7, figura 18).

Tabella n7 la correlazione lineare tra il VO2 e la classe NYHA, e di alcuni parametri ottenuti dall'ecocardiografico, dalla RM cardiaca, dall'ECG e dal dosaggio del ProBNP.

	Coefficient	95% CI	R2	P
Classe NYHA	-7,126	-13,350; -0,902	0,13	0,0262
Area dell'atrio destro	-0,3687	-1,0075; 0,2702	0,05	0,2467
TAPSE mm	-0,8117	-2,7487; 1,1254	0,02	0,3993
RVED volume	0,02408	-0,1341; 0,1823	0	0,7586
FE del VDX	-0,05332	-0,7753; 0,6686	0	0,8814
QRS	-0,05733	-0,2235; 0,1088	0,02	0,4866
ProBNP	-0,04001	-0,0811; 0,0011	0,17	0,0458

Da questa analisi si risultano significative correlazioni negative tra il VO2 max e la classe NYHA, e il ProBNP.

Grafico n 18 La regressione lineare tra il VO2 e il ProBNP.



9.6 ProBNP:

In 29 pz è stata eseguita la determinazione del ProBNP; il valore medio era di 210,10±148,9 ng / L; il 65% dei pz aveva ProBNP maggiore di 125 ng/l.

la correlazione tra il ProBNP ed alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruente sono elencati in tabella n8, figure 19,20,21.

Tabella n 8 La regressione lineare tra il Pro BNP e alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruente.

	Coefficient	95% CI	R2	P
condizione genarle	96,24	38,38; 154,10	0,31	0,0021
RV Ed vol(ml/m2)	1,429	-0,122; 2,981	0,14	0,0694
RV EF %	-3,871	-10,817; 3,076	0,05	0,2625
Frazione della PR	0,1504	-2,8397; 3,140	0,00	0,9184
L' area dell'atrio dx	9,925	5,485; 14,365	0,46	0,0001
La durata del QRS	2,781	1,112; 4,449	0,32	0,0021
VO2 max	-4,274	-8,664; 0,116	0,19	0,0458
VE/VCO2 PEAK	6,274	-7,091; 19,640	0,05	0,3371
TAPSE	-14,94	-37,02; 7,14	0,07	0,1764
Onda S TV TDI	-25,08	-52,94; 2,78	0,11	0,0757
MPI RV	419,9	-299,6; 1139,3	0,06	0,2390
TD TV E' (cm/s)	13,24	-0,04; 26,51	0,11	0,05
TD TV A' (cm/s)	-10,61	-33,60; 12,39	0,04	0,3506
Anulus TV	6,348	-1,585; 14,280	0,09	0,1122

È risultata una correlazione negativa statisticamente significativa tra il ProBNP il VO2 max ($r = -0,19$, $p = 0,045$); una correlazione positiva statisticamente significativa con le classe NYHA ($r = 0,31$, $p = 0,0021$); con l'area dell'atrio destro

($r=0,46$, $p=0,0001$), e con la durata del complesso QRS ($r=0,32$, $p=0,0021$).

Non sono risultati significativi la relazione il volume tele diastolico del ventricolo destro ed alcuni parametri ecocardiografici per la funzione sistolica del ventricolo destro.

figura n19 la correlazione tra il ProBNP e l'area dell'atrio destro

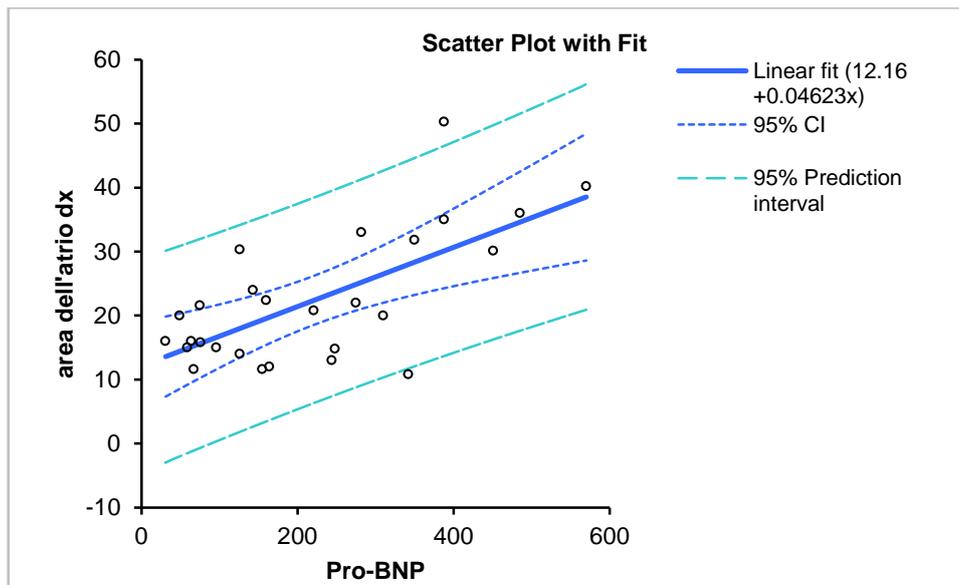


Figura n 20 La correlazione tra il ProBNP e le condizioni generali secondo NYHA.

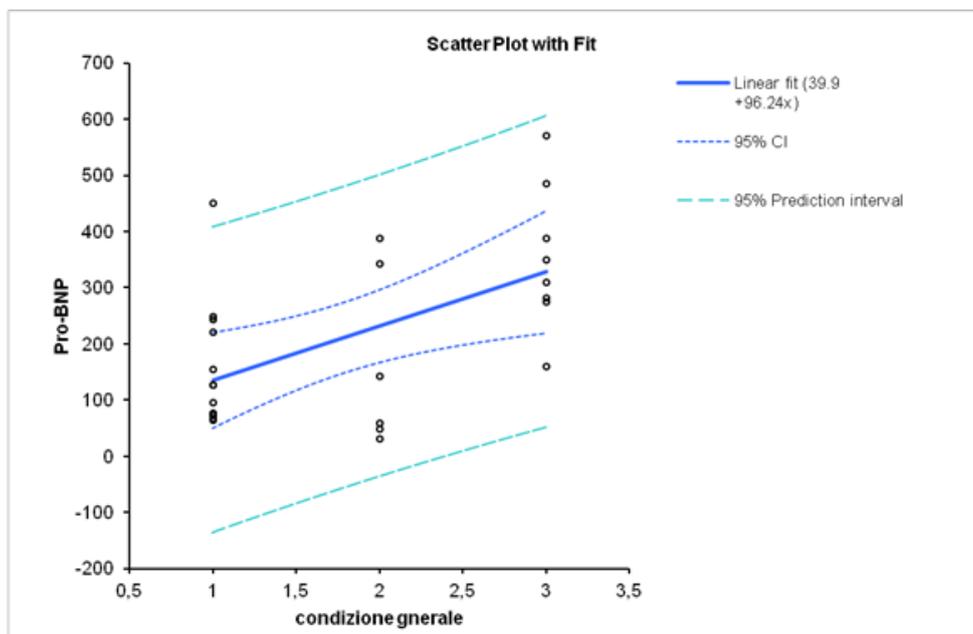
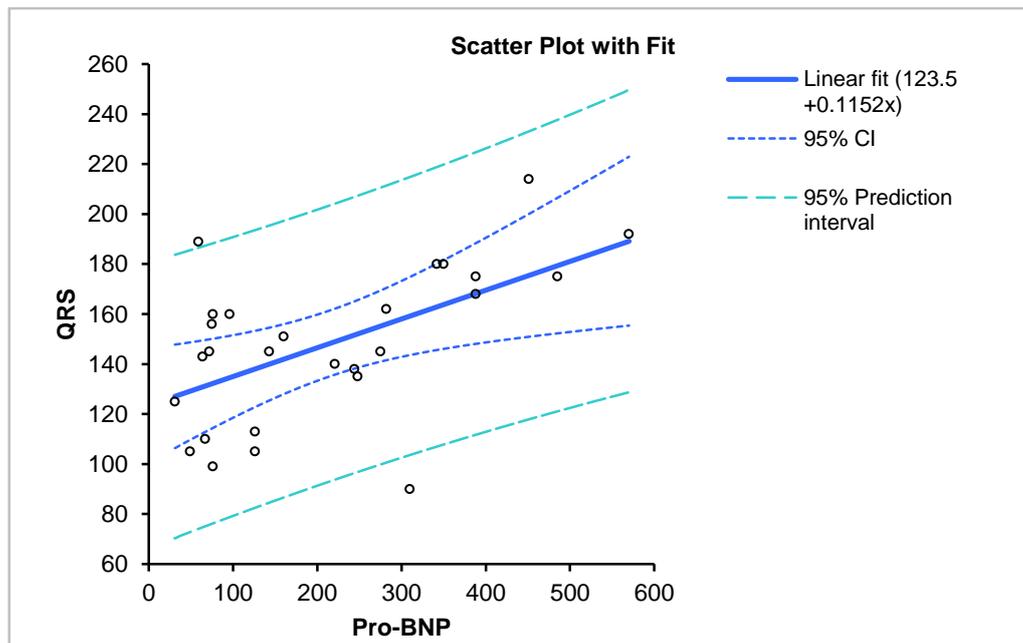


Figura n21 La correlazione lineare tra il ProBNP e la durata del QRS



.9.7 Le conseguenze dell'insufficienza polmonare:

Abbiamo diviso i nostri pz in due gruppi su base del grado dell'insufficienza polmonare calcolata alla risonanza magnetica cardiaca.

Il primo gruppo: coloro che avevano una insufficienza polmonare di grado moderato-severo (PVR fraction >30%); il secondo gruppo: coloro che avevano insufficienza polmonare di grado lieve (PVR fraction <30%).

I risultati dimostravano un aumento significativo del volume del ventricolo destro, e un consumo d'ossigeno più basso nel primo gruppo (PVR fraction >30%), mentre non vi era differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quello che riguarda la durata del QRS, il ProBNP., i risultati sono elencati in tabella n9, figure 22,23,24.

Tab n 9 la differenza statistica di alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruente tra il primo gruppo (PVR fraction >30%) e il secondo gruppo (PVR< 30%).

		PVR fraction > 30%		PVR fraction <30%		P
		Media (n)	DEV.ST	Media (n)	DEV.ST	
MRI LV	LV Ed vol(ml/m2)	74,17 (31)	19,96	81,96 (18)	16,30	0,167
	LV Es vol(ml/m2)	34,83 (31)	13,54	31,88 (18)	9,27	0,417
	LV Strok vol ml/m2)	43,66 (31)	9,37	49,85 (18)	9,62	0,032
	LV EF %	57,09 (31)	5,37	61,33 (18)	6,59	0,018
	LV mass (g/m2)	45,28 (31)	12,31	47,82 (18)	6,63	0,423
MRI RV	RV Ed vol(ml/m2)	131,53(31)	31,12	108,58 (18)	24,97	0,01
	RV Es vol (ml/m2)	64,69 (31)	22,15	53,38 (18)	12,24	0,052
	RV Strok vol ml/m2	66,16 (31)	16,23	55,27 (18)	16,71	0,03
	RV EF %	50,97 (31)	8,03	50,34 (18)	6,75	0,781
ecocardiografia	RA area mm2	21,51(28)	8,71	23,24 (14)	10,77	0,578
	Thickness	7,93 (28)	1,74	7,46 (14)	2,37	0,47
	RVOT	39,10 (30)	10,72	38,94 (16)	8,70	0,957
	TAPSE mm	17,37 (30)	3,06	16,68 (17)	1,66	0,395
	TDI TV S (cm/s)	10,72 (30)	1,96	9,71 (17)	1,93	0,095
	TDI TV E' (cm/s)	12,03 (26)	3,71	10,81 (16)	2,50	0,253
	TDI TV A' (cm/s)	8,05 (26)	2,78	7,02 (16)	1,93	0,2
La durata del QRS		147,27 (30)	27,95	150,65 (17)	30,32	0,701
Pro-BNP		191,19 (21)	128,94	215,43 (7)	158,67	0,687
condizione generale		1,63 (30)	0,81	1,50 (17)	0,73	0,587
Prova da sforzo	VO2 Misurato	25,69 (26)	9,52	32,95(8)	10,94	0,046
	VE/VCO2 @ peak	30,96 (25)	7,82	27,67 (12)	3,20	0,172

Figura n 22 la differenza statistica di alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruente tra il primo gruppo (PVR fraction >30%) e il secondo gruppo (PVR< 30%).

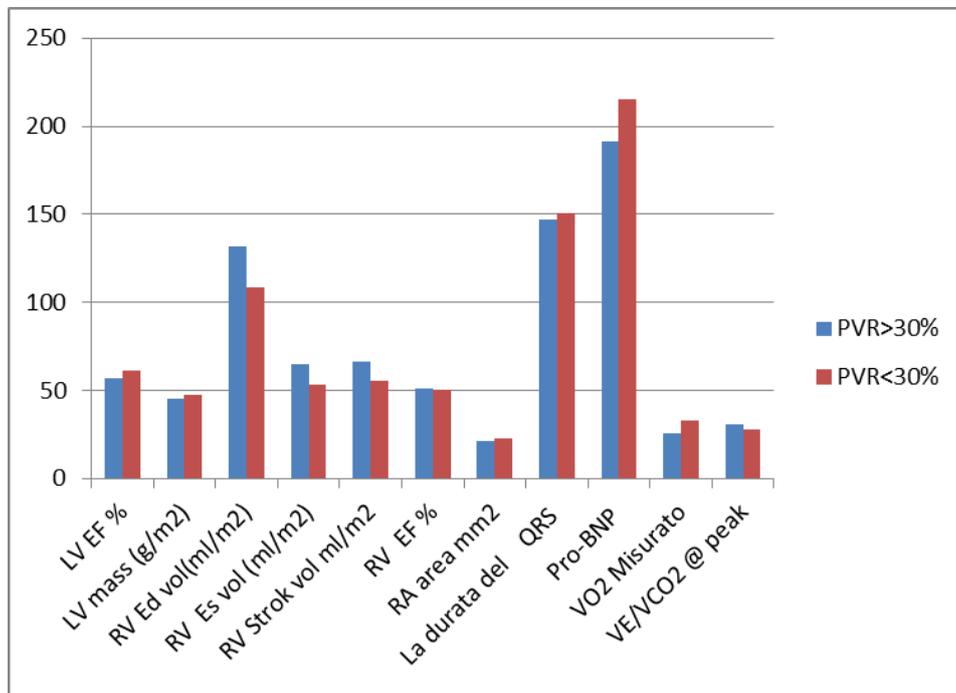


Fig n23 la differenza del volume tele diastolico del ventricolo destro tra i due gruppi

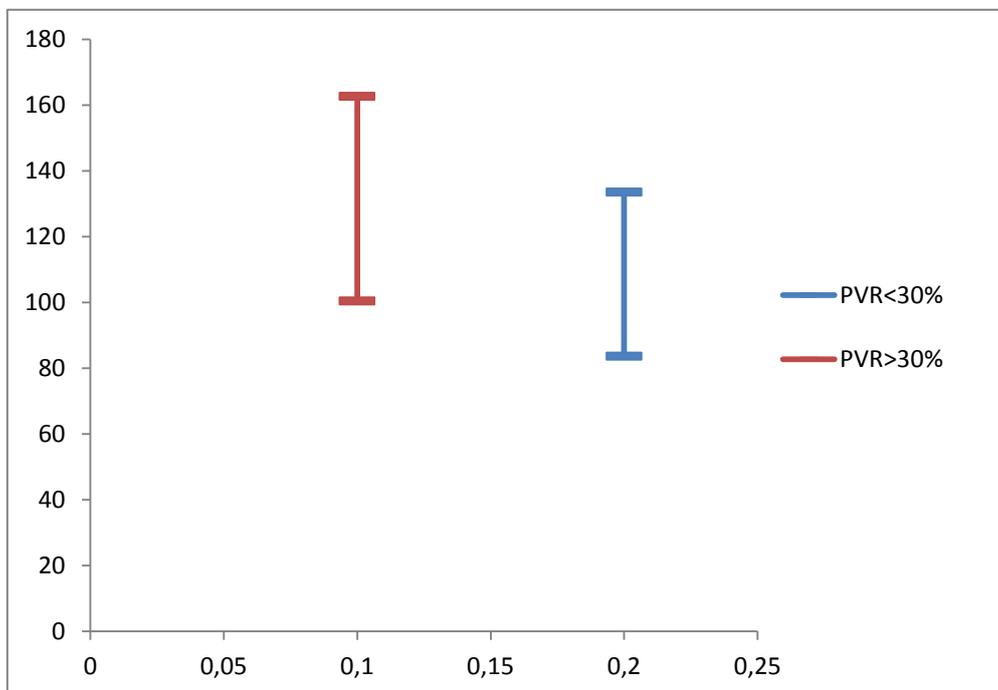
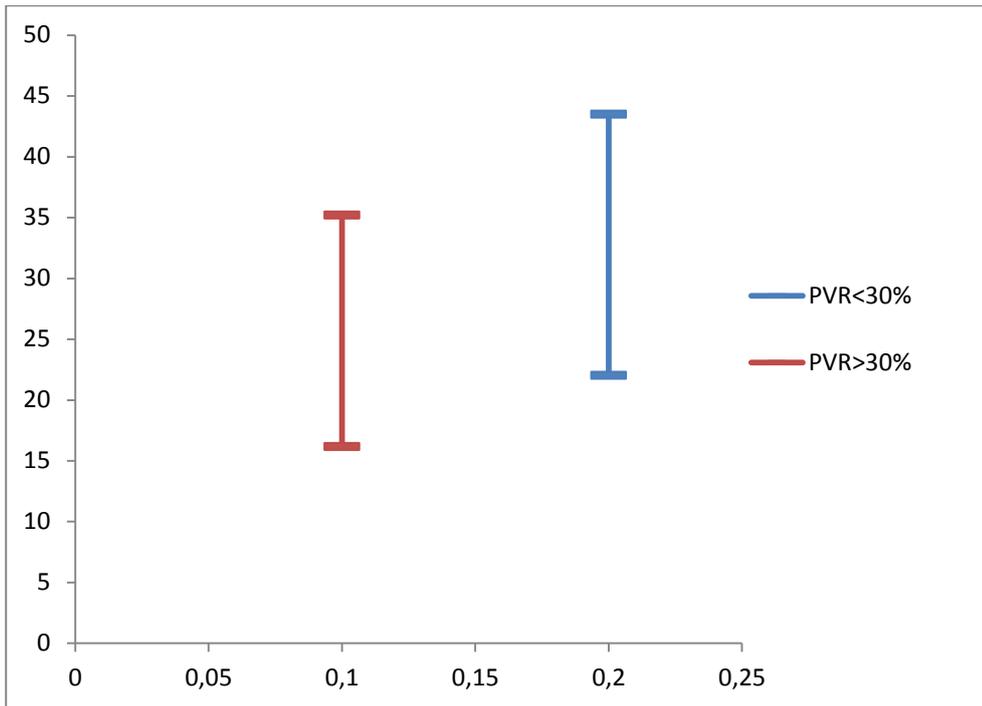


Fig n24 dimostra la differenza del VO2 tra i due gruppi



9.8 Il rapporto tra il ventricolo destro e il sinistro:

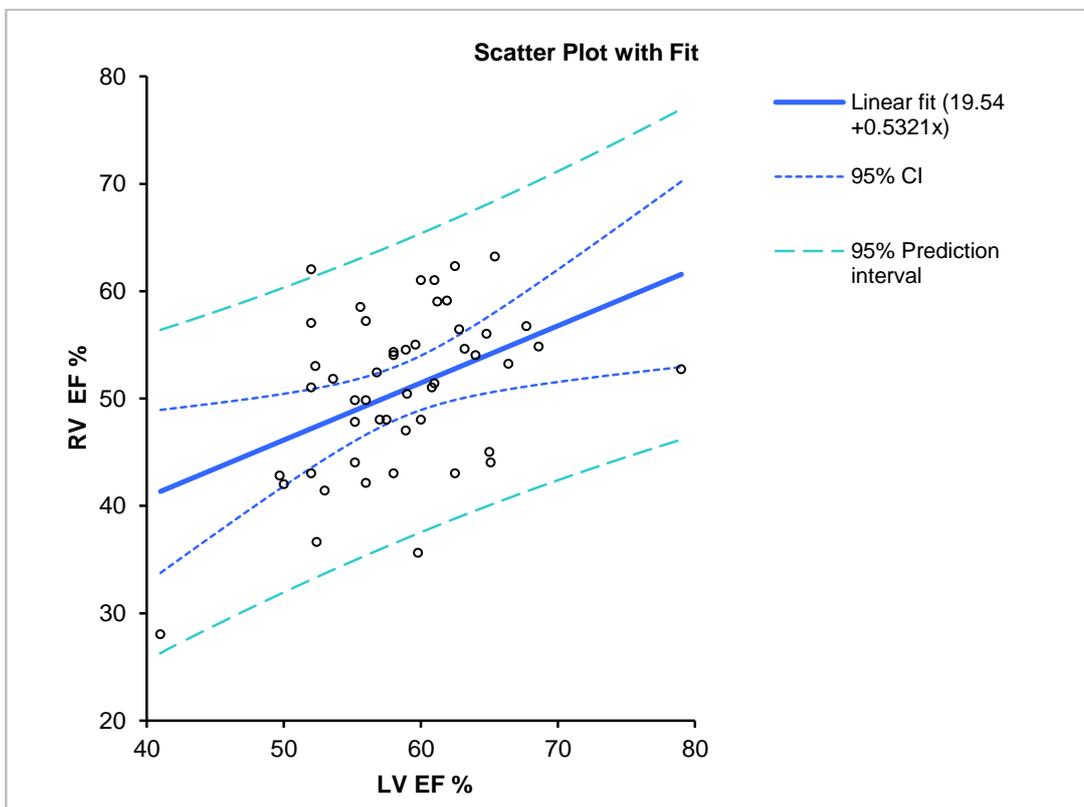
Abbiamo studiato la relazione di alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruenti tra i due ventricoli tabella n10.

Tabella n 10 la correlazione di alcuni parametri tra il ventricolo destro ed il ventricolo sinistro:

	Coefficient	95% CI	R	P
FE RV vs FE LV	0,5321	0,2084; 0,8558	0,19	0,0018
RVEDV vs LVEDV	0,5831	0,1362; 1,0300	0,13	0,0117
RV stroke V vs LV SV	0,2118	-0,2618; 0,6854	0,02	0,3726
PVR fraction vs LV FE	-0,1235	-0,2101; 0,0369	0,15	0,0061
ProBNP vs LV EF	-0,01516	-0,02625; 0,00406	0,23	0,0093
ProBNP vs RV EF	-0,0156	-0,0320; 0,0008	0,13	0,0619

È risultata una positiva e significativa correlazione tra i due ventricoli per quello che quadra la frazione di eiezione e il volume tele diastolico (figure n25); una correlazione negativa e significativa tra il grado dell'insufficienza polmonare e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro; una negativa e significativa correlazione tra il ProBNP e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro; e negativa ma non statisticamente significativa tra il ProBNP e la frazione di eiezione del ventricolo destro.

Figura n 25 la regressione lineare tra la frazione di eiezione del ventricolo destro con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro



9.9 La correlazione tra il volume telediastolico del VDX e i seguenti parametri

Abbiamo studiato la relazione tra il volume telediastolico calcolata alla risonanza magnetica cardiaca ed alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruente tabella n11

Tabella n 11la regressione lineare tra il volume telediastolico calcolata alla risonanza magnetica cardiaca ed alcuni parametri ottenuti dalle indagini incruente.

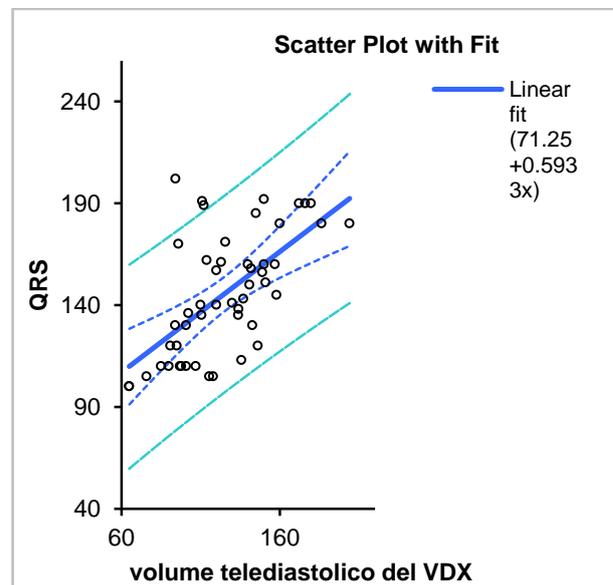
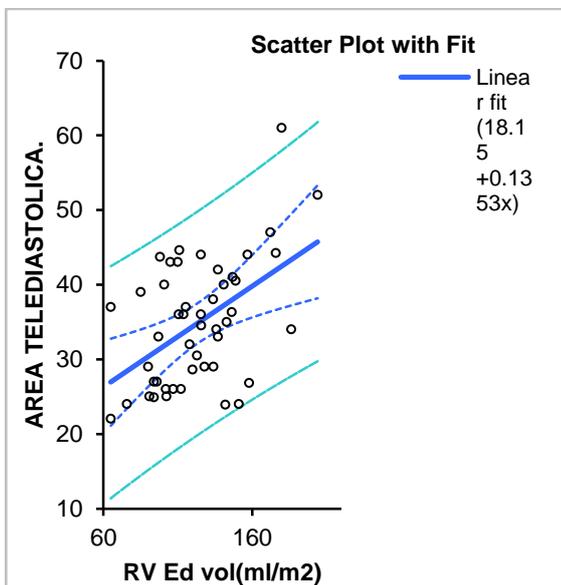
	Coefficient	95% CI	R	P
La durata del QRS	0,5933	0,3748; 0,8119	0,38	<0.0001
VO2	0,02408	-0,13415; 0,18231	0,00	0,7586
ProBNP	1,429	-0,122; 2,981	0,11	0,0694
TAPSE	-0,01428	-0,03935; 0,01078	0,03	0,2571
Anulus tricuspide	0,0423	-0,0288; 0,1135	0,04	0,2364
Area dell'atrio dx	0.06344	-0,03301; 0,15990	0,03	0,1913
Onda S TDI	-0,004597	-0,023707; 0,01451	0,01	0,6304
RVOT	0,0887	-0,0063 ; 0,1837	0,09	0,04713
Onda E' TDI	0,01757	-0,01837; 0,05351	0,02	0,3294
Onda A' TDI	-0,01445	-0,04086; 0,01197	0,03	0,2755
MPI	0,0009221	-0,000046; 0,00189	0,09	0,0613
Area telediastolica del VDX	0,1353	0,0652; 0,2054	0'25	0,0003

È risultata una correlazione positiva e significativa tra il volume telediastolico del ventricolo destro e l'area telediastolica del ventricolo destro; il diametro dell'infundibulo; e la durata del QRS (figure 26,27).

La durata del QRS corrispondente al volume telediastolico del ventricolo destro di 150 ml/m² era 160 msc.

L'area telediastolica del ventricolo destro corrispondente a 150 ml/m² era 38 mm².

Figura n 26 la regressione lineare tra RVED vol e la area telediastolica del ventricolo destro Figura n 27 la regressione lineare tra RVED vol e la durata del QRS in msc.



9.10 Sintesi dei risultati:

1. il 58% dei pz aveva ingrandimento dell'atrio destro con area > 18mm²;
il 60% aveva dilatazione del ventricolo destro con RVD1 > 42 mm.
2. il valore medio della velocità dell'onda S; il TAPSE e la frazione dell'area del VDX erano significativamente inferiori ai valori normali e correlazione significativa con la frazione di eiezione del VDX stimata con la RM cardiaca.
3. il valore del TAPSE di 15.9 mm corrispondeva a 45% della FE ottenuta alla RM cardiaca.
4. il valore della velocità dell'onda S di 9,4 cm/sec corrispondeva a 45% della FE ottenuta alla RM cardiaca.
5. la geometria del ventricolo sinistro risultava alterata nel 80% dei pz, inoltre vi era una correlazione positiva e statisticamente significativa tra la FE dei due ventricoli, con correlazione negativa e statisticamente significativa tra il grado dell'insufficienza polmonare e la FE del ventricolo sinistro.
6. La durata del QRS nei nostri pazienti aumentava con l'età riflettendo l'allargamento progressivo e potenzialmente la disfunzione del ventricolo destro, con correlazione positiva e statisticamente significativa tra la durata del QRS e il volume teledistolico del VDX,
7. Il valore del QRS di 160 msc corrispondeva ad un volume tele diastolico del VDX di 150 ml/m².
8. Il VO₂ max era 27,93 ± 12,91 ml / kg/min, pari a 63,24 ± 22,13% del teorico, con il 15% dei pazienti avevano il VE/VCO₂ picco > 35.

9. Significative correlazioni negative sono state trovate tra VO2 max e le classe NYHA, e con il ProBNP e infine vi era
10. una correlazione positiva e statisticamente significatività tra il ProBNP e l'area dell'atrio destro.

10 Discussione:

vi sono molti pazienti di tetralogia di Fallot sottoposti ad intervento correttivo che hanno raggiunto l'età adolescenziale e adulta, la prognosi è buona, tuttavia, la dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro sono viste di frequente in questi pazienti a causa della progressiva insufficienza polmonare. La maggior parte dei pazienti è asintomatico fino a quando la disfunzione del ventricolo destro è evidente, per cui è difficile valutare la disfunzione del ventricolo destro solo secondo i dati clinici, ed importante eseguire indagine non invasiva per valutare la funzione cardiaca nei questi pazienti.

10.1 La funzione sistolica del ventricolo destro nei pazienti adulti con tetralogia di Fallot stimata dall' ecocardiografia:

10.1.1 I dati TAPSE in pazienti adulti

Il nostro obiettivo era quello di valutare la funzione del ventricolo destro con una misura ecocardiografia facilmente applicabile in pazienti adulti e giovani con TdF. Pubblicazioni recenti hanno dimostrato che la misurazione della TAPSE ha una migliore riproducibilità rispetto agli altri indici ecocardiografici di funzione del VDX (47), e una specificità elevata per rilevare anomalie della funzione sistolica del VDX negli adulti (48,49). Abd El Rahman et al in un studio di follow-up post-operatorio hanno rivelato disfunzione sistolica e diastolica del VDX (50).

Nel nostro studio il valore del TAPSE nei pazienti con TDF sottoposti ad intervento correttivo è risultato nella media significativamente inferiore ai valori normali riportati dalla letteratura (42,43,44,45).

Kjaergaard et al. (51) hanno mostrato una significativa correlazione tra il TAPSE e la FE del VDX stimata dalla risonanza magnetica cardiaca. Anche nel nostro studio il TAPSE correlava in modo significativo con la FE del ventricolo destro determinata dalla risonanza cardiaca. Una spiegazione della correlazione osservata potrebbe essere in rapporto con una dissincronia globale del ventricolo destro soprattutto nel suo accorciamento.

10.1.2 la riduzione della velocità dell'onda S della parete libera dell'anulus

tricuspidale del VDX: questo parametro è stato dimostrato essere un indicatore affidabile della funzione sistolica globale del VDX (52,53). Harada et al. (54) hanno mostrato che nei pazienti con TdF dopo la riparazione, la velocità media dell'onda S era inferiore rispetto a quella di controllo. Meluzin et al. (53) hanno osservato che una velocità dell'onda S <11,5 cm / s indica una compromissione del ventricolo destro.

Nel nostro studio il valore medio della velocità dell'onda S era significativamente inferiore ai valori normali riportati dalla letteratura, e correlava in modo significativo con la FE del ventricolo destro determinata dalla risonanza cardiaca.

10.1.3 l'indice del performance miocardico (MPI) del ventricolo destro :

MPI del VDX è stato considerato un metodo semplice ed affidabile per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo destro negli adulti con tetralogia di Fallot operati (55). *Nel nostro studio l'indice di MPI risultava nella media dei pazienti significativamente superiore ai valori normali riportati dalla letteratura e nel 36% dei pazienti il MPI era > 0,55.*

10.2 La durata del QRS

è stata riportata nei pazienti con TdF operati una correlazione tra la disfunzione del ventricolo destro e la prolungata durata del QRS (QRSd) (56,57). I pazienti con TdF postoperatorio spesso hanno un blocco di branca destro; di solito attribuito agli effetti della chirurgia cardiaca. Questo elemento è stato descritto come fattore di rischio di morte cardiaca improvvisa (58). Una correlazione significativa è descritto tra la durata del QRSd e il volume telediastolico del ventricolo destro e tra QRSd ed età dei pazienti con TOF dopo la riparazione chirurgica (59). *nel nostro studio il complesso QRS risultava maggiore di 100 msc in 48 pz (96%) con una media del 149,40±28,93 msc, e la durata del QRS aumentava con l'età riflettendo l'allargamento progressivo del ventricolo destro e potenzialmente la disfunzione del ventricolo destro.*

10.2 il ProBNP:

Nel presente studio, abbiamo ulteriormente dimostrato che i livelli di ProBNP sono correlati positivamente con le condizioni cliniche, la durata del QRS, e negativamente con la capacità di esercizio; abbiamo inoltre osservato una tendenza alla correlazione positiva tra il ProBNP e il volume telediastolico del ventricolo destro. Al contrario di studi precedenti negli adulti con TdF e altri tipi di malattie cardiache congenite(60,61,62,63), che hanno mostrato un'associazione tra livelli di BNP e la funzione del ventricolo destro, il presente studio non ha dimostrato significative associazioni tra i livelli di ProBNP ed gli indici ecocardiografici e di risonanza magnetica cardiaca della funzione sistolica del ventricolo destro, la spiegazione potrebbe essere che nel nostro studio la funzione sistolica del VDX (FE 50,74 ± 7,75%) era relativamente preservata nei soggetti sottoposti a esame di Risonanza magnetica, e potrebbe aver mascherato la possibile di avere una correlazione.

Invece abbiamo rilevato una positiva e significativa correlazione tra l'area dell'atrio destro e il valore del ProBNP che potrebbe essere espressione di stretching della parete dell'atrio destro.

Norozi et al. (64) hanno riportato una associazione negativa tra frammento N-terminale del pro-BNP e il consumo max di ossigeno determinato al cicloergometro. Abbiamo ulteriormente ampliato le loro osservazioni e mostrato correlazioni negative tra i livelli di ProBNP, il picco del consumo di ossigeno, e la ventilazione minuto. I nostri dimostrerebbero l'attivazione del sistema neuro-ormonale, in questo studio il ProBNP, in rapporto ad una compromissione della riserva contrattile del ventricolo destro e/o alla dilatazione dell'atrio destro nei pazienti operati di tetralogia di Fallot. Questi dati potrebbero avere importanti implicazioni cliniche, poiché l'indicazione a sostituire la valvola polmonare in caso d'insufficienza polmonare severa nei pazienti di TDF operati è determinata in parte dalla gravità della dilatazione del ventricolo destro e dei sintomi di ridotta tolleranza all'esercizio. Il presente studio fornisce dati per sostenere l'utilità dell'uso del Pro BNP come marker della capacità all'esercizio negli adulti dopo intervento correttivo di TDF. Il monitoraggio del Pro BNP nel follow-up di questi pazienti è probabilmente una scelta, data la semplicità e le loro informazioni che correlano con il consumo dell'ossigeno. Il monitoraggio del ProBNP andrebbe consigliato nel follow up dei pazienti operati di TDF.

10.3 La prova da sforzo e Il consumo di ossigeno:

Il test da sforzo è raccomandato come parte integrante della valutazione a lungo termine dei pazienti affetti da TdF dopo la correzione chirurgica (Wessel et al., 1999) (65).

Il consumo di ossigeno risulta di essere ridotto nei pazienti affetti da TDF dopo la correzione chirurgica (Sarubbi et al., 2000)(66), con una correlazione

negativa tra il rigurgito polmonare e il VO₂ max come è stato dimostrato nel studio di Carvaiho et al., 1992 (67). *Allo stesso modo siamo riusciti a dimostrare che il VO₂ max era ridotto in modo significativo nei pazienti chi hanno grado di insufficienza polmonare maggiore.*

La prova da sforzo è un esame molto utile per valutare il rischio di aritmie provocate da sforzo, e la capacità funzionale. Tuttavia, non sempre è possibile spiegare la bassa capacità funzionale, per motivi cardiovascolari. Così, nei pazienti con malattia coronarica, si consiglia di scegliere i singoli invece di protocolli standard. Vale a dire, in queste pazienti i valori di scambio di gas ottenuti durante l'esercizio fisico, come il VO₂ max, VCO₂ max possono dare informazioni più chiare sulle funzioni cardiopolmonari.

È consigliato utilizzare il valore del VO₂ max piuttosto che la frequenza cardiaca (68) in questi pazienti.

Nel nostro studio significative correlazioni negative sono state trovate tra VO₂ max e le condizioni generali, il ProBNP. La media del Vo₂ max era 27,93 ± 12,91 ml / kg/ min, che corrispondeva a 63,24 ± 22,13% del teorico.

È stato dimostrato in alcuni studi che il valore della capacità vitale e la capacità polmonare totale nei pazienti con TdF operati sono ridotti.

Le ragioni di questo potrebbero essere: un modello polmonare restrittivo, i cambiamenti emodinamici polmonari, i problemi post intervento, o la ventilazione meccanica. In questi pazienti, sia l'ipoplasia polmonare sia alterazioni vascolari, l'alterazione del torace potrebbero causare anomalie restrittive. La capacità vitale è direttamente correlata con il VO₂ max. Così, una diminuzione della capacità vitale può diminuire anche la capacità dell'esercizio. Per questa ragione, nel valutare la capacità funzionale nei pazienti con TdF, le funzioni polmonari devono essere sempre valutate.

Nel nostro studio, FVC e FEV₁ erano più bassi nei pazienti rispetto ai valori del teorico. Ercişli et al. (69) ha anche riferito valori bassi di FEV₁ e FVC in 15

pazienti con un'età media di 12 anni rispetto ai controlli. I più bassi valori di FEV% sono stati determinati in pazienti affetti da insufficienza polmonare grave.

10.4 L'interazione tra la funzione del ventricolo destro e del ventricolo sinistro:

Nel nostro studio vi era una correlazione positiva e statisticamente significativa tra i due ventricoli per quello che riquadra la frazione di eiezione e il volume tele diastolico, una correlazione negativa e statisticamente significativa tra il grado dell'insufficienza polmonare e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, inoltre l'indice dell'eccentricità del ventricolo sinistro era > 1 nel 80% dei pazienti. Questo suggerisce un'interazione ventricolo-ventricolare, per cui la dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro sono entrambi associati con disfunzione ventricolare sinistra. Kondo et al. (70) ha suggerito il sovraccarico di volume RV come il meccanismo alla base della disfunzione ventricolare sinistra durante l'esercizio.

Questa interazione si potrebbe spiegarla da: movimento sistolico anomalo del setto interventricolare che potrebbe essere dovuto dal patching del setto con conseguente acinesia, la fibrosi settale e / o l'ischemia. Inoltre, un danno del miocardico, al momento della riparazione potrebbe contribuire a lungo termine alla disfunzione biventricolare. Risultati simile nello studio di Davlourous et al che hanno dimostrato che la disfunzione sistolica del ventricolare sinistra è correlata con la disfunzione del ventricolo destro, suggerendo sfavorevole interazione ventricolo-ventricolare (71). Quindi le misure volte a mantenere o ripristinare la funzionalità della valvola polmonare ed evitare aneurisma / acinesia dell'infundibulo del ventricolo destro potrebbero preservare la funzione biventricolare.

10.5 Le conseguenze dell'insufficienza polmonare:

Nel nostro studio abbiamo dimostrato che: coloro che hanno l'insufficienza polmonare maggiore (PVR frazione >30%) hanno un aumento significativo del volume del ventricolo destro , consumo di ossigeno massimale ridotto, e frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore rispetto al gruppo di pazienti con PVR \leq 30%, tal risultati si concordano con i risultati precedentemente pubblicati in altri studi. C'è una forte evidenza che l'insufficienza polmonare severa nei pazienti con TdF operati porta alla dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro, rigurgito della valvola tricuspide, disfunzione ventricolare sinistra, tachiaritmie, ridotta tolleranza allo sforzo, sintomi di insufficienza cardiaca e morte(72,73,74).

11 Conclusione:

1. Il TAPSE e la velocità dell'onda S della parete laterale dell'anulus tricuspidale sono strumenti fondamentale e possono diventare la tecnica di scelta per la valutazione di routine della funzione sistolica del VDX nel follow-up nei pazienti adulti affetti da tetralogia di Fallot.
2. Il monitoraggio del Pro BNP nel follow-up di questi pazienti è probabilmente una scelta, data la semplicità e le loro informazioni che correlano con il consumo dell'ossigeno.
3. L'aumento del ProBNP potrebbe essere una conseguenza della dilatazione dell'atrio destro.
4. Vista l'interazione ventrico-ventricolare; quindi le misure volte a mantenere o ripristinare la funzionalità della valvola polmonare ed evitare aneurisma / acinesia dell'infundibulo del ventricolo destro potrebbero preservare la funzione biventricolare.
5. La durata del QRS in questi pazienti aumenta con l'età riflettendo l'allargamento progressivo e la disfunzione del ventricolo destro.
6. Il valore del QRS di 160 msc corrispondeva ad un volume tele diastolico del VDX di 150 ml/m².
7. il valore del TAPSE di 15.9 mm corrispondeva a 45% della FE ottenuta alla RM cardiaca.
8. il valore della velocità dell'onda S di 9,4 cm/sec corrispondeva a 45% della FE ottenuta alla RM cardiaca

12 BIBLIOGRAFIA

1. Hugh D Allen MD, Howard P Gutgesell MD, Edward B Clark MD, David J Driscoll MD By Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult 7th edition (November 2007).
2. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, Mayer JE Jr, del Nido PJ, Jonas RA: Long-term results after early primary repair oftetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg 2001, 122:154-61.
3. Parry AJ, McElhinney DB, Kung GC, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL: Elective primary repair of acyanotic tetralogy of Fallot in early infancy: overall outcome and impact on the pulmonary valve. J Am Coll Cardiol 2000, 36:2279-83.
4. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA: Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. Circulation 1999, 100:II157-61.
5. Kuehne T, Saeed M, Reddy G, Akbari H, Gleason K, Turner D, Teitel D, Moore P, Higgins CB: Sequential magnetic resonance monitoring of pulmonary flow with endovascular stents placed across the pulmonary valve in growing Swine. Circulation 2001, 104:2363-8.
6. Kuehne T, Saeed M, Gleason K, Turner D, Teitel D, Higgins CB, Moore P: Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. Circulation 2003, 108:2007-13.
7. 20. Siwek LG, Applebaum RE, Jones M, Clark RE: Acute control of pulmonary regurgitation with a balloon "valve". An experimental investigation. J Thorac Cardiovasc Surg 1985, 90:404-9.

8. 21. Cloan SD: Hemodynamic measurements, in Echocardiography in pediatric and congenital heart disease: from fetus to adult. Edited by: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. Wiley-Blackwell: Philadelphia; 2010:63-75.
9. Tal Geva, Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011, 13:9
10. Tverskaya MS, Mishnev OD, Raksha AP, Karpova VV, Sukhoparova VV, Izmailova NS, Virganskii AO, Kadyrova M, Abdulkerimova NZ: Comparativ pathomorphological study of contractile myocardium under conditions of increased left and right ventricular afterload. *Bull Exp Biol Med* 2004, 138:616-20.
11. Gruver EJ, Morgan JP, Stambler BS, Gwathmey JK: Uniformity of calcium channel number and isometric contraction in human right and left ventricular myocardium. *Basic Res Cardiol* 1994, 89:139-48.
12. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M: Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002, 106:2687-93.
13. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Candell J, Padilla F, Soler Soler J: Heart failure after aortic valve replacement for aortic regurgitation: prospective 20-year study. *Am Heart J* 1998, 136:681-7.

14. Bekeredjian R, Grayburn PA: Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation* 2005, 112:125-34.
15. Karen K. Stout Edward D. Verrier Valvular Heart Disease: Changing Concepts in Disease Management Acute Valvular Regurgitation *Circulation* 2009, 119:3232-3241.
16. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivananthan MU: Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2006, 187:W630-5.
17. Borer JS, Truter S, Herrold EM, Falcone DJ, Pena M, Carter JN, Dumlaio TF, Lee JA, Supino PG: Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload. *Circulation* 2002, 105:1837-42.
18. Rebergen SA, Chin JG, Ottenkamp J, van der Wall EE, de Roos A: Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 1993, 88:2257-66.
19. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, van der Geest RJ, Ottenkamp J, de Roos A: Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1827-35.
20. Helbing WA, de Roos A: Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000, 21:70-9.

21. Greenberg SB, Crisci KL, Koenig P, Robinson B, Anisman P, Russo P: Magnetic resonance imaging compared with echocardiography in the evaluation of pulmonary artery abnormalities in children with tetralogy of Fallot following palliative and corrective surgery. *Pediatr Radiol* 1997.
22. Kurotobi S, Taniguchi K, Sano T, Naito H, Matsushita T, Kogaki S, Ichikawa H, Ozono K: Determination of timing for reoperation in patients after right ventricular outflow reconstruction. *Am J Cardiol* 2005, 95:1344-50.
23. Wessel HU, Paul MH. Exercise studies in tetralogy of Fallot: a review. *Pediatr Cardiol.* 1999 Jan-Feb;20(1):39-47.
24. Eddie W.Y. Cheung a, Wendy W.M. Lam b, Clement S.W. Plasma brain natriuretic peptide levels, right ventricular volume overload and exercise capacity in adolescents after surgical repair of tetralogy of Fallot *International Journal of Cardiology* 121 (2007) 155–162.
25. Beatriz Bouzas, Philip J. Kilner, and Michael A. Gatzoulis Pulmonary regurgitation: not a benign lesion *European Heart Journal* (2005) 26, 433–439.
26. İlker C, etin, Ku" rs, ad Tokel, , Birgu" l Varan, , Utku Arman O. Evaluation of Right Ventricular Functions and B-Type Natriuretic Peptide Levels by Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Pulmonary Regurgitation After Repair of Tetralogy of Fallot. *J CARD SURG* 2008;23:493-498.
27. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, del Nido PJ, Geva T: Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008, 94:211-6.

28. Owen AR, Gatzoulis MA: Tetralogy of Fallot: Late outcome after repair and surgical implications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2000, 3:216-226.
29. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, Alexander ME, Walsh EP: Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004, 109:1994-2000.
30. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN: Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000, 356:975-81.
31. CK Silversides, M Kiess, L Beauchesne, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol* 2010;26(3): 80-97. Vliegen HW, Van Straten A, De Roos A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, Ottenkamp J, Van Der Wall EE, Hazekamp MG: Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation* 2002, 106:1703-7.
32. de Roos A, Roest AA: Evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000, 10:2-6. Choe YH, Kang IS, Park SW, Lee HJ: MR imaging of congenital heart diseases in adolescents and adults. *Korean J Radiol* 2001, 2:121-31.

33. Annelies E. van der Hulst, J. M. Westenberg, Lucia J. M. Kroft, Jeroen J. Bax, Nico A. Blom, Albert de Roos Arno A. W. Roest. Tetralogy of Fallot: 3D Velocity- encoded MR Imaging for Evaluation of Right Ventricular Valve Flow and Diastolic Function in Patients after Correction. *Radiology* 2010; 256:724–734.
34. Sarubbi B, Pacileo Pisacane C, Ducceschi lacono C, Russo MG, lacono n A, Calabro R. Exercise capacity in young patients after total repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:211-215.
35. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, et al: Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–184.
36. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:211-77.
37. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W.W., Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Fourth edition ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
38. Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008; 101:56-60.
39. Tulevski II, Groenink M, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J, Hirsch A, Lemkes JS, Mulder BJ. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart.* 2001; 86:27-30.

40. Hirth A, Reybrouck T, Bjarnason-Wehrens B, Lawrenz W, Hoffmann A. Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease: a consensus document. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13:293-9.
41. Kamphuis M, Zwinderman KH, Vogels T, Vliegen HW, Kamphuis RP, Ottenkamp J, Verloove-Vanhorick SP, Bruil J. A cardiac-specific health-related quality of life module for young adults with congenital heart disease: development and validation. *Qual Life Res.* 2004; 13:735-45.
42. Ruxandra Jurcut, Sorin Giusca, Andre' La Gerche, Simona Vasile, Carmen Gingham, and Jens-Uwe Voigt. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography* (2010) 11, 81–96.
43. G B Bleeker, P Steendijk, E R Holman, C-M Yu, O A Breithardt, T A M Kaandorp, M J Schalij, E E van der Wall, P Nihoyannopoulos, J J Bax. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 2006;92(Suppl I):i19–i26. doi: 10.1136/hrt.2005.082503.
44. Per Lindqvist, Avin Calcuttea and Michael Henein. Echocardiography in the assessment of right heart function. *European Journal of Echocardiography* (2008) 9, 225–234
45. Lawrence G. Rudski, Wyman W. Lai, Jonathan Afilalo, Lanqi Hua, Mark D. Handschumacher, Krishnaswamy Chandrasekaran, Scott D. Solomo, Eric K. Louie, and Nelson B. Schiller. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of

Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

46. Karen S.L. Teo, Angelo Carbone, Cynthia Piantadosi, Derek P. Chew, Christopher J.K. Hammett, Michael A. Brown, and Stephen G. Worthley. Cardiac MRI Assessment of Left and Right Ventricular Parameters in Healthy Australian Normal Volunteers (*Heart, Lung and Circulation* 2008;17:313–317).
47. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pelikka PA, et al. Recommendations for chamber quantifications: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–1463
48. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejci J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2003;4:262–271
49. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85:837–842
50. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskischvili V, Gutberlet M, Hetzer R, et al. Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:502–507.

51. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:430–438.
52. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:443–.
53. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J.* 2001;22:340–348.
54. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:863–869
55. Schwerzmann M , AM Samman , Salehian O , J Holm , prevosto Y , Webb GD , Therrien J , Siu SC , Silversides CK . Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging for assessing right ventricular function in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol.* giu 2007 1; 99 (11) :1593-7. Epub 2007 Apr 19.
56. Uebing A, Gibson DG, Babu-Narayan SV, Diller GP, Dimopoulos K, Goktekin O, et al. Right ventricular mechanics and QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot: implications of infundibular disease. *Circulation.* 2007;116:1532–1539

57. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995;92:231–237.
58. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000;356:975–981.
59. Chrustowicz A, Gackowski A, El-Massri N, Sadowski J, Piwowarska W. Preoperative right ventricular function in patients with organic mitral regurgitation. *Echocardiography*. 2010;27:282–285.
60. Tulevski II, Groenink M, van der Wall EE, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart*. 2001;86:27–30.
61. Ishii H, Harada K, Toyono M, et al. Usefulness of exercise-induced changes in plasma levels of brain natriuretic peptide in predicting right ventricular contractile reserve after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2005;95:1338–1343
62. Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest*. 2005;128:2563–2570
63. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or

- without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. *Am Heart J.* 1998;136:297–301.
64. Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest.* 2005;128:2563–2570.
65. H.U. Wessel, M.H. Paul Exercise Studies in Tetralogy of Fallot: A Review *Pediatr Cardiol* 20:39–47, 1999.
66. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C et al. Exercise capacity in young patients after total repair of tetralogy of Fallot *Pediatr Cardiol* 2000;21:211-5.
67. J S Carvalho, E A Shinebourne, C Busst, M L Rigby, A N Redington Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation *Br Heart J* 1992;67:470-473 doi:10.1136/hrt.67.6.470.
68. İlker Çetin MD 1 ,Kursad Tokel MD 1 ,Birgül Varan MD 1 Evaluation of Right Ventricular Functions and B-Type Natriuretic Peptide Levels by Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Pulmonary Regurgitation After Repair of Tetralogy of Fallot 10.1111/j.1540-8191.2008.00634.x.
69. Ercisli M, Vural KM, Gokkaya KN, Koseoglu F, Tufekcioglu O, Sener E, Tasdemir O Does delayed correction interfere with pulmonary functions and exercise tolerance in patients with tetralogy of fallot? *Chest.* 2005 Aug;128(2):1010-7
70. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995;92:II250–5.

71. Periklis A, Davlourous, Philip J, Kilner, Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:2044-2052.
72. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK: Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993,329:593-9.
73. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ: Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004,43:1068-74.
74. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J: Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:1675-80.